Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

volumen 53 número 3 mayo-junio 2016

ISSN 0443-5117

Validación de un sistema de registro de eventos adversos en atención primaria

María de Lourdes Rojas-Armadillo *et al.*

Aportaciones originales

Prevalencia de violencia intrafamiliar en embarazadas de 20 a 35 años de una unidad de medicina familiar
Paulina Cervantes-Sánchez *et al.*

Artículo de revisión

Apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial. Las evidencias de su relación
José Angel González-Pliego *et al.*

Metodología para los estudios clínicos de superioridad frente a los de equivalencia y estudios de no inferioridad. Una revisión aplicada
Martin Rosas-Peralta *et al.*

Casos clínicos

Hemangioendotelioma cardiaco primario: diagnóstico y resección quirúrgica temprana
Fernando Celso Gaytán-Cortés *et al.*

Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Reporte de casos fatales
Jessica Liliana Vargas-Neri *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. 54 núm 3 mayo-junio 2016

DIRECTOR GENERAL
José Antonio González Anaya

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS
José de Jesús Arriaga Dávila

JEFA DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
Ana Carolina Vildósola Sepúlveda

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
Francisco Espinosa Larrañaga

JEFE DE EDITORES
Manuel Ramiro H.

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 Ahumada
España
Carlos Campillo Artero
Estados Unidos
Jaime Davison
Horacio Jinich Brook
Erlo Roth
Luis Horacio Toledo Pereyra
Finlandia
Jaakko Tuomilehto
Inglaterra
Graham R. V. Hughes
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
Rafael Rodríguez Cabrera
Instituto Mexicano del Seguro Social
Javier Santacruz Varela
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
Iván Álvarez Hernández
Omar Vivas Medrano

REVISIÓN Y CORRECCIÓN DEL IDIOMA INGLÉS
Iván Álvarez Hernández
Omar Vivas Medrano

DISEÑO GRÁFICO
Mylene Araiza Márquez
Tannia Y. Juárez Rivera

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

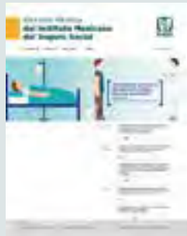
ASISTENTE EDITORIAL
Ivón Luna Robles

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 México, D. F. 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: 20 000 ejemplares en couché mate de 100 g, más sobrantes para reposición. Versión electrónica disponible a partir del 2 de mayo de 2016. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2009-012912585200-102, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R. Composición tipográfica en Arial, Gotham, Times New Roman. Impresa en México.

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

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(3):273-408
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: *Entré con una enfermedad y salgo con otra.*
Por: Tannia Y Juárez Rivera
En artículo destacado: *Me quedé dormido sin querer*
Por: Tannia Y Juárez Rivera

Clic en los títulos

Editoriales
Editorials

276
El IMSS y el CONRICyT
The IMSS and the CONRICyT
Manuel Ramiro H., Enrique Cruz

Cartas al editor
Letters to the editor

278
Arbovirus emergentes en México: chikunguña y zika
Emerging Arboviroses in Mexico: chikunguña and zika
Luis del Carpio-Orantes

Aportaciones originales
Letters to the editor

280
Presión intraabdominal como predictor de cirugía en pacientes con dolor abdominal agudo
Intra-abdominal pressure as a surgery predictor in patients with acute abdominal pain
Manuel Alejandro Campos-Muñoz, Enrique Villarreal-Ríos, Mariano Chimal-Torres, Josué Atila Pozas-Medina

286
Prevalencia de violencia intrafamiliar en embarazadas de 20 a 35 años de una unidad de medicina familiar
Prevalence of domestic violence in pregnant women from 20 to 35 years in a family medicine unit
Paulina Cervantes-Sánchez, Edna Gabriela Delgado-Quiñones, María Olimpia Nuño-Donlucas, Minerva Natalia Sahagún-Cuevas, Jéssica Hernández-Calderón, Joana Kareli Ramírez-Ramos

292
Papel del hemocultivo anaeróbico en la toma simultánea de hemocultivos para el diagnóstico de bacteriemia
Role of anaerobic blood culture in the simultaneous blood culture taking for the diagnosis of bacteremia
Claudia Elena Guajardo-Lara, Martha Idalia Saldaña-Ramírez, Juan Jacobo Ayala-Gaytan, Salvador Bruno Valdovinos-Chávez

297
Índice cintura-cadera y sangrado perioperatorio en pacientes sometidos a prostatectomía radical
Waist-hip ratio and perioperative bleeding in patients who underwent radical prostatectomy
Víctor León-Ramírez, Janaí Santiago-López, Juan Gabriel Reyes-Rivera, Edgar Miguel-Soto

304
De la evidencia a la experiencia: concordancia en el manejo tópico de la psoriasis
From evidence to expertise: concordance in the topical management of psoriasis
Fermín Jurado-Santa Cruz, Francisco Páez-Agraz

312
Fragilidad en ancianos y estado nutricional según el Mini Nutritional Assessment
Frailty in the elderly and nutritional status according to the Mini Nutritional Assessment
Nadia Belén Guerrero-García, Zoila Margarita Gómez-Lomelí, David Leal-Mora, Oscar Loreto-Garibay

318
Validación de una escala clínica de la succión nutricia
Validation of a clinical nutritional sucking scale
Mario Enrique Rendón-Macías, Miguel Ángel Villasís-Keever, María del Carmen Martínez-García

327
Validación de un sistema de registro de eventos adversos en atención primaria
Validation of an adverse event reporting system in primary care
María de Lourdes Rojas-Armadillo, María Valeria Jiménez-Báez, María Margarita Chávez-Hernández, Araceli González-Fondón

334
Nivel de estimulador de linfocitos B (BLyS/BAFF) en el suero de pacientes con lupus
B lymphocyte stimulator (BLyS/BAFF) level in sera of patients with lupus
Ulises Mercado, Raúl Díaz-Molina

Artículos de revisión
Review articles

344
Metodología para los estudios clínicos de superioridad frente a los de equivalencia y estudios de no inferioridad. Una revisión aplicada
Methodology for superiority versus equivalence and non-inferior clinical studies. A practical review
Martin Rosas-Peralta, Luis Efrén Santos-Martínez, José-Antonio Magaña-Serrano, Jesús Salvador Valencia-Sánchez, Martin Garrido-Garduño, Gilberto Pérez-Rodríguez

Artículo de revisión

338
Apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial. Las evidencias de su relación
Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension. Evidence of their relationship
José Angel González-Pliego, David González-Marines, Cesar Manuel Guzmán-Sánchez, Samuel O. Odusola-Vázquez

354
Revisión del monitoreo farmacocinético del 5-fluorouracilo como herramienta para incrementar eficacia y seguridad
Review of pharmacokinetic monitoring of 5-Fluorouracil as a tool to increase efficacy and safety
Juan Antonio Matus-Santos, José Luis Aguilar-Ponce, Fernando Ulises Lara-Medina, Ángel Herrera-Gómez, Abelardo Meneces-García, Mireya López-Gamboa

364
Utilidad de la consulta oncogenética molecular en individuos adultos con cáncer familiar
Usefulness of the oncogenetic molecular counselling in adults with familial cancer
Víctor M. Valdespino-Gómez, Víctor E. Valdespino-Castillo

Artículos de opinión
Opinion articles

376
Reflexiones sobre el proceso de atención en los servicios de urgencias médicas
Reflections concerning the care process in the emergency medical services
Jorge Alberto Castañón-González, Tomás Barrientos-Fortes, Carlos Polanco-González

Historia y filosofía de la medicina
History and philosophy of medicine

380
El Dr. Levi B. Salmans, fundador del sanatorio El Buen Samaritano en Guanajuato
Doctor Levi B. Salmans, founder of The Good Samaritan sanitarium in Guanajuato
Carlos Olivier-Toledo, Carlos Viesca-Treviño

Educación
Education

386
Implementación del día académico en médicos internos de pregrado
Implementation of the academic day for undergraduate interns
Ricardo Salas-Flores, Brian González-Pérez

Casos clínicos
Clinical cases

392
Hemangioendotelioma cardiaco primario: diagnóstico y resección quirúrgica temprana
Primary cardiac hemangioendothelioma: early diagnosis and surgical resection
Fernando Celso Gaytán-Cortés, Juan Arteaga-Adame, Guillermo Careaga-Reyna, Carlos Lezama-Urtecho, Luis Álvarez-Sánchez

397
Escabiosis costrosa en pacientes con infección por VIH/SIDA. Reporte de 15 casos
Crusted scabies in HIV/AIDS infected patients. Report of 15 cases
Andrés Tirado-Sánchez, Alexandro Bonifaz, Griselda Montes de Oca-Sánchez, Javier Araiza-Santibañez, Rosa María Ponce-Olivera

401
Difalia: reporte de un caso
Diphallia: a case report
Hector Enrique Rossete-Cervantes, Alvaro Villegas-Muñoz

404
Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Reporte de casos fatales
Anthracycline-induced cardiotoxicity: Report of fatal cases
Jessica Liliana Vargas-Neri, Osvaldo Daniel Castelán-Martínez, María de Jesús Estrada-Loza, Yadira Betanzos-Cabrera, Rodolfo Rivas-Ruiz

El IMSS y el CONRICyT

The IMSS and the CONRICyT

In this editorial we make a review of the way the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) has established a relation between knowledge and its healthworkers to improve patient care. We also mention the agreement that IMSS and CONRICyT (National Consortium of Scientific and Technological Information Resources, according to its initials in Spanish) signed in 2013 to keep promoting knowledge among its workers.

Keywords: Knowledge management

En el presente editorial se hace un repaso de la manera como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ha establecido un nexo entre el conocimiento y sus trabajadores de la salud, a fin de que estos atiendan de una mejor manera a los derechohabientes del Instituto. También se menciona el convenio que el IMSS y el CONRICyT firmaron en 2013 para seguir promoviendo el conocimiento entre los trabajadores.

Palabras clave: Gestión del conocimeinto

Manuel Ramiro H.,[a] Enrique Cruz[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 Manuel Ramiro H.
Correo electrónico: manuel.ramiroh@gmail.com

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ha mostrado desde su fundación un gran interés en la educación médica continua del personal encargado de la atención de los enfermos a su cargo. La principal función del IMSS siempre ha sido la atención de la salud de su población derechohabiente y una parte de la posibilidad de una buena atención radica en que el personal encargado esté a la vanguardia del conocimiento. El Instituto siempre se ha preocupado porque la información acerca del progreso y el avance de la ciencia y las humanidades sea accesible. Fueron muy destacados los esfuerzos que se hicieron durante años para que las bibliotecas del Instituto contaran con los libros y las revistas que en su momento constituyeron el *avant garde* de las ciencias. Sin embargo, con el paso de los años el avance del conocimiento y el crecimiento exponencial de las fuentes de información ha sido cada vez más difícil conseguir ese acceso a la información. Se hicieron diversos esfuerzos de contratación de variados acervos electrónicos que fueron cumpliendo su cometido; no obstante, intentar abarcar todas las fuentes de información de todos los campos iba siendo cada vez más complicado y costoso. El surgimiento de la medicina basada en evidencias constituyó una necesidad y un reto mayor para ofrecer la información a todos los involucrados en el cuidado de los enfermos. Una necesidad añadida de contar con información actual y diversa está establecida por el cuerpo de investigadores que laboran en el IMSS y que obtienen brillantes resultados. Una muestra del compromiso institucional es la publicación de tres revistas que pretenden establecer un nexo entre el conocimiento y los trabajadores de la salud del Instituto: *Archives of Medical Research*, la *Revista de Enfermería del IMSS* y la *Revista Médica del IMSS*.

El problema de acceso a las fuentes del conocimiento no es exclusivo de los trabajadores de salud, ni de los investigadores en las áreas médicas sino de los investigadores y trabajadores de todas las áreas de la ciencia. Por ello en 2009 la Secretaría de Educación Pública se dio a la tarea de coordinar un esfuerzo para acercar el conocimiento y los avances de la ciencia a los diversos usuarios. Para ello en 2010 se creó el CONRICyT (Consorcio Nacional de Recursos de Información Científica y Tecnológica), encabezado por la propia Secretaría, y formado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), la Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior (ANUIES), la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), el Instituto Politécnico Nacional (IPN), el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV), la Universidad de Guadalajara (UdeG) y la Corporación Universitaria para el Desarrollo de Internet (CUDI), con el fin de fortalecer las capacidades de las instituciones de educación superior y de los centros de investigación para que el conocimiento científico y tecnológico universal sea del dominio de los estudiantes, académicos, investigadores y otros usuarios, ampliando, consolidando y facilitando el acceso a la información científica en formatos digitales.

En 2013 el IMSS se adhirió a CONRICyT, lo que ha constituido un gran éxito. Solo como muestra podemos exponer que en 2014 (las estadísticas de 2015 no están listas) se hicieron a través del IMSS 18 769 716 descargas a texto completo, y 7 024 733 consultas en bases de datos. CONRICyT cuenta actualmente con 12 182 títulos de *journals*, 56 658 *e-books*, 70 bases de datos referenciales de tesis, patentes, casos clínicos, fármacos y revistas de acceso abierto. El IMSS cuenta a través de CONRYCyT con recursos destacados como *JAMA*, EBSCO (que incluye Medline), Elsevier, Ovid, McGraw-Hill, *Nature*, *New England Journal of Medicine*, Oxford University Press, Wiley y Up to date, además de contar con un centro de capacitación virtual. Actualmente se encuentra como periodo de prueba: Enferteca, base de datos especializada en enfermería, Doyma (publicaciones en español) y *The Lancet*.

La manera de ingresar para los trabajadores IMSS es muy sencilla; si se encuentra en una computadora dentro de la red IMSS, solo hay que entrar a la página del CONRICyT mediante la página de Edumed; si se encuentra fuera de la red IMSS, se solicita un acceso remoto directamente en la página de CONRICyT, donde le solicitarán algunos datos laborales como matrícula, adscripción, etcétera.

Estamos seguros de que conforme se utilicen más los recursos del CONRICyT, a medida que los trabajadores del IMSS lo vayan conociendo más y que continúe el esfuerzo del consorcio por ampliar sus recursos, la utilidad irá siendo aún mayor, con lo que se cumplirá el compromiso de acercar el conocimiento y sus fuentes de difusión a los usuarios.

Arbovirus emergentes en México: chikunguña y zika

Luis del Carpio-Orantes[a]

[a]Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México
Correo electrónico: neurona23@hotmail.com

Los arbovirus se caracterizan por ser transmitidos de los animales al hombre, a través de vectores artrópodos hematófagos (en nuestro medio abundan mosquitos del género *Aedes*, principalmente *A. aegypti* y en menor proporción *A. albopictus*). Tienen amplia distribución mundial, especialmente en regiones tropicales y subtropicales del mundo, donde se les considera endémicas. Se distinguen entre 300 y 400 especies, de las cuales un tercio afecta al hombre y 40 de ellas causan cuadros clínicos definidos y generan enfermedades emergentes.[1]

Los arbovirus pueden generar tres grandes síndromes clínicos bien establecidos, aunque no son privativos sobre unos u otros virus, y uno solo de estos puede generar, incluso, los tres cuadros en mayor o menor medida. Estos son:

- El síndrome febril acompañado de mialgias, artralgias y exantema. Ejemplos clásicos son el dengue no grave, la chikunguña, el virus del Oeste del Nilo (o virus del Nilo Occidental), el virus del río de Ross, el zika, entre otros.
- La fiebre hemorrágica con lesión orgánica múltiple (renal, hepática, miocárdica, etcétera). Pueden presentarlo el dengue grave, la fiebre amarilla, el virus de Omsk y el de Crimea y raramente la chikunguña.
- La fiebre con encefalitis. Los ejemplos clásicos serían el virus del Oeste del Nilo, la encefalitis japonesa, la encefalitis equina venezolana, el virus de San Luis, etcétera.[1]

Actualmente se está viendo la aparición de arbovirosis que se consideraban típicas de Asia y África, tanto en Europa como en América, probablemente favorecidas por la migración humana; sin embargo, también el cambio climático ha sido un detonador, ya que al haber cambio en los climas que inicialmente eran fríos o no tropicales, con el calentamiento global, las oleadas de calor y el aumento de la temperatura de los polos, se ha propiciado el reporte de casos de virosis exclusivamente tropicales y subtropicales, como el dengue, en ciudades y países peripolares. Tal es el caso de Uruguay o Argentina, que han presentado casos de dicha virosis a últimas fechas, algo que se consideraba raro e insólito, y pese a tener amplia información de las oleadas en América durante finales de los setenta y principios de los ochenta, aún no se ha podido abatir.[1,2]

Ahora bien, Latinoamérica ha sido sorprendida por el advenimiento de una nueva virosis que se consideraba propia de África y Asia: el virus chikunguña, que se caracteriza por un síndrome febril similar al dengue, pero con mayor predilección por la afectación poliarticular, la cual de no recibir un tratamiento pronto, puede conllevar una artritis reactiva severa y tornarse crónica, con gran limitación funcional del paciente; sin embargo, a diferencia del dengue, no hay mayor implicación hematológica u orgánica.

El brote de 2013 en las Islas de San Martín, en el Caribe, cimbró a toda Latinoamérica, ya que desde dicha localización afectó a Centro y Sudamérica, y actualmente está recorriendo la frontera sur de Norteamérica; tan solo en Chiapas, México, ha habido la existencia de diez mil casos sospechosos; sin embargo, hasta julio de 2015, solo se habían confirmado 524 casos. Dado que fue una virosis emergente y no se previó la pandemia, en muchos de los casos hay subregistro, ya que no se tiene la infraestructura necesaria para el diagnóstico serológico, el cual tarda días en reportarse. Sin embargo, dada la clínica y bioquímica que presenta esta virosis, es como se ha intentado diferenciar del dengue y darle tratamiento, aunque está por verse la cronicidad de las lesiones y las limitaciones funcionales que esto conllevará.[3-5]

Por otro lado, en 2014 hizo su aparición otro virus, el zika, que al igual que la chikunguña se consideraba endémico de las regiones de Oceanía, África y Asia. De este virus se reportó un caso en Chile y uno en Brasil en 2015. El zika es una virosis similar al dengue, pero esta de mayor afectación conjuntival y dérmica, y pese a haberse registrado casos de afectación neurológica severa (casos de Guillain Barré) durante un brote en Micronesia, no se han reportado muertes por dicha causa, por lo que esta virosis tiene un curso benigno y con afectación leve, autolimitada. (ver cuadro I) Al parecer tomará la misma ruta de diseminación del virus chikunguña, favorecido por la abundancia de artrópodos hematófagos locales. Sin embargo, hasta febrero del 2016 y tras la oleada en Sudamérica, se han reportado tres defunciones en Colombia y una en Brasil confirmadas por zika.[4,6]

Ante todo lo anterior, es deseable que la comunidad médica esté enterada de la aparición de las nuevas virosis, y que no se subestime la incidencia de casos, intentando en todo momento documentar el diagnóstico para una estadística confiable que ayude a generar protocolos de diagnóstico y tratamiento oportunos, así como a limitar el daño (prevención secundaria y terciaria).

De igual manera hay que instar a las autoridades sanitarias a mejorar la infraestructura en salud respecto de estas amenazas epidemiológicas, ya que son pandemias emergentes que muchas veces no dan tiempo a una planificación adecuada, y todo sistema de salud debe estar preparado para afrontarlas. En estos momentos, en la región sur de México no se tiene el equipo para diagnóstico rápido y este suele tardar entre siete y 10 días, dado que es referido a los laboratorios estatales y nacionales de salud pública, pertenecientes al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, en cuyo catálogo actualmente solo se realiza detección de chikunguña por reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT- qPCR). Además no está disponible para toda la población y cabe decir que en algunos hospitales del sector privado solo se realiza la detección de anticuerpos IgM. No hay método diagnóstico para virus zika en México, probablemente porque se ve lejana la posibilidad de una pandemia en esta región; sin embargo, como se ha comentado ampliamente, los arbovirus tienen la virulencia, la infectividad y la patogenicidad necesarias para generar pandemias rápidamente, por lo que sería deseable comenzar a planear protocolos de diagnóstico rápido para un mejor plan de contingencia y tratamiento.[7]

Al índice

Referencias

1. Jaramillo, AC. Infecciones por Arbovirus. MVZ-CORDOBA. 2000;5(1):51-6.
2. Cao-Lormeau VM, Musso D. Emerging arboviruses in the Pacific. Lancet. 2014;384:1571-2.
3. Rodríguez-Morales AJ. No era suficiente con dengue y chikungunya: llegó también zika. Archivos de Medicina. 2015;11(2):1-4.
4. Rodriguez-Morales AJ. Chikungunya Virus Infection: Ecoepidemiological considerations of a new threat for Latin America. One Health Newsletter. 2015;8:7-9.
5. Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? The Lancet. 2015;386, july 18:243-4.
6. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica. Infección por virus Zika. 7 de mayo de 2015.
7. Secretaría de Salud. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos "Dr. Manuel Martínez Báez" (InDRE). Servicios Vigentes del Departamento de Virología. Disponible en http://www.indre.salud.gob.mx/descargas/pdf/servicios_vigentes/depto_virologia.pdf

	Dengue	Chikunguña	Zika
Vector	*Aedes aegypti* *Aedes albopictus*	*Aedes aegypti* *Aedes albopictus*	*Aedes aegypti* *Aedes hensilii* *Aedes polynesiensis*
Virus	Arbovirus (flavivirus) DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4	Arbovirus (alphavirus) Virus chikunguña (CHIK)	Arbovirus (flavivirus) Virus zika
Origen (primer brote mundial, extensión mundial y primer brote en América)	Australia (casos de fiebre hemorrágica en Queensland, 1898) Primer brote (Grecia, 1928; Manila, 1953) Se propaga a Europa, Asia, Oceanía y América América (Jamaica y Puerto Rico, 1977-1978; Cuba, 1980)	África (Tanzania, 1952) Se propaga a Asia América (Isla de San Martín, en el Caribe, 2013)	África (Uganda, 1967) Se propaga a Oceanía y Asia América (Chile, 2014; Brasil, 2015)
Cuadro clínico y bioquímico	Síndrome febril agudo, mioartralgias, exantema (aunado a leucopenia), linfopenia, plaquetopenia Síndrome hemorrágico con lesión orgánica múltiple (renal, hepática, hematológica, pulmonar, etcétera)	Síndrome febril agudo, mioartralgias, exantema. Frecuente leucopenia o linfopenia, rara vez plaquetopenia. Síndrome hemorrágico con lesión orgánica múltiple (raro)	Síndrome febril agudo, mioartralgias, exantema. Frecuente leucopenia o linfopenia, rara vez p laquetopenia. Afectación neurológica rara
Datos más característicos	Cefalea Mioartralgias *Rash* cutáneo	- Poliartralgias - Artritis reactiva severa, puede ser crónica y simular una artritis reumatoide	- Conjuntivitis no purulenta - Rash cutáneo intenso (maculopapular)
Diagnóstico	- NS1 - IgM e IgG - RT-PCR viral	- Cultivo vírico (1-3 días) - IgM e IgG (3-5 semanas) - RT-PCR viral (primeros 3 días)	- IgM e IgG (5-6 días) - RT-PCR viral (primeros 3 días)
Tratamiento	Sin tratamiento especifico, solo sintomático, puede llegar a requerir cuidados intensivos Sin vacuna eficaz hasta el momento	Sin tratamiento especifico, solo sintomático Se han agregado al manejo AINEs, FARMES, esteroides por la artritis reactiva Sin vacuna eficaz hasta el momento	Sin tratamiento especifico, solo sintomático Sin vacuna eficaz hasta el momento
Pronóstico	Variable, dependiendo de la gravedad del cuadro	Variable, dependiendo de la gravedad del cuadro	Variable, dependiendo de la gravedad del cuadro

Presión intraabdominal como predictor de cirugía en pacientes con dolor abdominal agudo

Manuel Alejandro Campos-Muñoz,[a] Enrique Villarreal-Ríos,[b]
Mariano Chimal-Torres,[c] Josué Atila Pozas-Medina[c]

Intra-abdominal pressure as a surgery predictor in patients with acute abdominal pain

Background: Intra-abdominal pressure is the pressure's state of balance within the abdominal cavity when a patient is at rest. This pressure may vary during mechanical ventilation or spontaneous breathing. The objective was to establish the intra-abdominal pressure as a surgery predictor in patients with acute abdominal pain.
Methods: From April to December, 2013, it was carried out a nested case-control study on patients with acute abdominal pain in the emergency room of a second level hospital. Thirty-seven patients fit the inclusion criteria; they all underwent surgery with a previous measurement of the intra-abdominal pressure. Based on the results of the anatomopathological study, we divided the patients into two groups: those with evidence of acute abdominal inflammatory process (n = 28) (case group), and patients without evidence of acute abdominal inflammatory process (n = 9) (control group).
Results: In the case group, 100 % of patients shown high intra-abdominal pressure with a p = 0.01 (OR = 5 [95 % CI = 2.578-9.699]. In the case group, the mean intra-abdominal pressure was 11.46, and in the control group 9.2 (p = 0.183).
Conclusions: Abdominal pain requiring surgical intervention is directly related to intra-abdominal pressure > 5 mmHg.

Keywords	Palabras clave
Abdominal pain	Dolor abdominal
Surgery	Cirugía
Diagnosis	Diagnóstico

Recibido: 22/12/2014 **Aceptado:** 04/03/2015

La presión intraabdominal (PIA) es el estado de equilibrio de la presión de la cavidad abdominal en reposo. Puede presentar cambios durante la ventilación mecánica o espontánea, y aumento durante la inspiración o disminución durante la espiración.[1,2]

El abdomen es considerado un compartimento no compresible y de distensibilidad limitada que responde a las leyes de Pascal, es decir, la presión medida en un punto puede asumirse para representar la presión de todo el compartimento. Debido a esto, la medición de la PIA puede ser determinada prácticamente en cualquier parte del abdomen: intraperitoneal, en vejiga, útero, recto, estomago o vena cava inferior.[1,3,4]

El método recomendado para la medición de la presión intraabdominal por las guías del Consenso de la Sociedad Mundial de Síndrome Compartamental Abdominal (SMSCA, por sus siglas en inglés) es la vía vesical; esto debido a su fácil implantación y bajo costo.[1,5,6]

En pacientes sanos, la PIA oscila en un rango de 0 a 5 mmHg.[6] En algunas condiciones fisiológicas como el embarazo y la obesidad se logran alcanzar presiones de 10 a 15 mmHg y en el paciente críticamente enfermo se logran alcanzar cifras de 5 a 7 mmHg.[1,3,6]

El monitoreo de la PIA es un procedimiento empleado para el diagnóstico de la hipertensión intraabdominal y del síndrome compartimental abdominal en el paciente quirúrgico.[7] Se utiliza como marcador pronóstico en los pacientes con trauma de abdomen cerrado y en los postoperados e indica la necesidad de intervención o reintervención quirúrgica. El síndrome compartimental abdominal en estos pacientes suele ser una complicación severa que compromete la vida;[1,8,9] además, se ha relacionado el aumento en la frecuencia de las complicaciones con el incremento de la PIA, por lo que se utiliza su monitoreo para mejorar el pronóstico e identificar tempranamente las complicaciones posteriores a la cirugía.[8,10,11,12]

El interés de este trabajo es evaluar el comportamiento de la PIA en el paciente con sospecha de patología

[a]Servicio de Urgencias, Hospital General de Zona 89, Delegación Jalisco, Guadalajara, Jalisco
[b]Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Santiago de Querétaro, Querétaro
[c]Servicio de Urgencias, Hospital General Regional 1, Delegación Querétaro, Santiago de Querétaro, Querétaro

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Comunicación con: Manuel Alejandro Campos-Muñoz
Teléfono: (01) 33 3646 3486
Correo electrónico: campos_alejandro@hotmail.com

Resumen

Introducción: la presión intraabdominal es el estado de equilibrio de la presión de la cavidad abdominal en reposo y puede presentar cambios durante la ventilación mecánica o espontánea. El objetivo fue determinar la presión intraabdominal como predictor de cirugía en el paciente con dolor abdominal agudo.
Métodos: se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes con dolor abdominal agudo en el servicio de urgencias de un hospital de segundo nivel, en el periodo comprendido entre abril y diciembre de 2013. Se incluyeron 37 pacientes, todos fueron intervenidos quirúrgicamente con previa toma de la presión intraabdominal. Se formaron los grupos con el resultado del estudio anatomopatológico: con evidencia de proceso inflamatorio abdominal agudo (n = 28) y sin evidencia de proceso inflamatorio abdominal agudo (n = 9).
Resultados: en los casos el 100 % presentó presión intraabdominal alta con una p = 0.01, RM: 5 (IC 95 %: 2.578-9.699). En los casos la media de la presión intraabdominal fue de 11.46 y en los controles de 9.2 (p = 0.183).
Conclusiones: el dolor abdominal que requiere cirugía para su resolución tiene relación directa con una presión intraabdominal > 5 mmHg.

quirúrgica no traumática. Se considera que el proceso inflamatorio, ocupativo o que disminuye la elasticidad de la pared abdominal es susceptible de elevar la presión intraabdominal[1,13] y que estos cambios son parte de la fisiopatología de los padecimientos quirúrgicos en urgencias, comúnmente presentados como edema visceral y líquido libre intraperitoneal.[8,14] Esto sugiere que la patología quirúrgica en el paciente en el servicio de urgencias puede originar el aumento de la presión intraabdominal.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles anidado en una cohorte; se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años de edad que ingresaron al servicio de urgencias de un hospital de segundo nivel con sospecha de proceso inflamatorio abdominal agudo que requería cirugía para su resolución en el periodo comprendido entre abril y diciembre de 2013.

Treinta y siete pacientes cumplieron con los criterios de inclusión; se trató de pacientes ingresados en el servicio de urgencias con sospecha de proceso inflamatorio abdominal que fueran intervenidos quirúrgicamente para la resolución del cuadro y que aceptaran la toma de la PIA previa a la intervención quirúrgica. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional y se obtuvo consentimiento informado de los pacientes.

Se formaron los grupos con los resultados del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica: pacientes con evidencia de proceso inflamatorio abdominal agudo (n = 28) y pacientes sin evidencia de proceso inflamatorio abdominal agudo (n = 9). Los pacientes en los que no se localizó pieza anatomopatológica fueron descartados del estudio. Se excluyeron de la muestra pacientes con antecedente de trauma, útero grávido, obesidad grado III (definida como índice de masa corporal > 40 kg/m^{2}SC),[15] tumoración abdominal conocida, ventilación mecánica, antecedentes de cirugía vesical, prostática o uretral, estenosis uretral, vejiga neurogénica y diálisis peritoneal.

Se adiestró a médicos de diferentes guardias en la toma correcta de la presión intraabdominal con técnica indirecta por vía vesical y se verificó en mediciones aleatorias el desarrollo correcto del procedimiento por parte del investigador principal.

Se tomaron en cuenta otras variables asociadas con la indicación quirúrgica: las manifestaciones clínicas y el tiempo de evolución.

El análisis estadístico de los datos se hizo con la prueba de chi cuadrada para las variables nominales y mediante la t de Student para la comparación de dos muestras independientes para las variables discretas o continuas.

Resultados

Se incluyeron pacientes entre 18 y 91 años de edad, con una media de 41.61 años. Se registró la variable índice de masa corporal (IMC); solo el 27 % de la población presentó peso normal y 64.8 % presentó algún grado de sobrepeso u obesidad.

En el grupo de los casos se encontraron 18 mujeres, lo cual correspondió al 64.28 %. La media del IMC fue de 27.24, con rangos de 19.22 a 36.68.

En el grupo de controles se encontraron seis mujeres, que representaron el 66.66 %, con una p = 0.896 (figura 1) y la media del IMC fue de 25.22 con rangos de 18.5 a 29.9, con una p = 0.251.

Los diagnósticos prequirúrgicos más frecuentes fueron apendicitis aguda (15 pacientes) y colecistitis litiásica aguda (14 pacientes). El diagnóstico postquirúrgico más frecuente fue colecistitis litiásica aguda (15 pacientes).

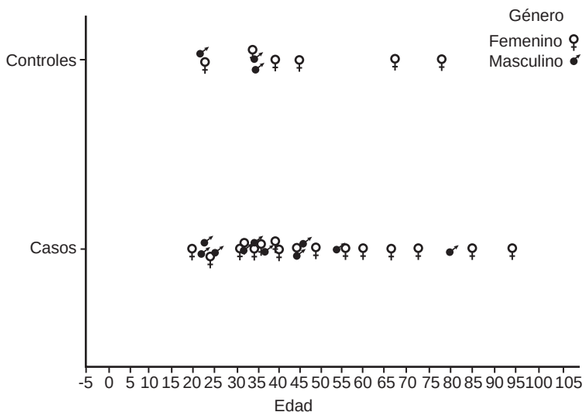


Figura 1 Distribución por edad y género de los grupos

Entre los hallazgos clínicos registrados, en el grupo de casos la frecuencia respiratoria tuvo una media de 19.25, la frecuencia cardiaca de 81.46 y la tensión arterial sistólica registró una media de 111.79, en tanto que la presión arterial diastólica presentó una media de 66.82.

En el grupo de controles se registró una media para la frecuencia respiratoria de 19.56 ($p = 0.813$) y para la frecuencia cardiaca de 83.11 ($p = 0.791$). La media de presión arterial sistólica fue de 110 ($p = 0.794$) y 67.78 para la presión arterial diastólica ($p = 0.802$) (cuadro I).

En relación con la presión intraabdominal, en el grupo de casos se encontró una media de 11.33 mmHg con rangos de 5.97 a 29.1. Al analizar tomando como presión normal < 5 mmHg y alta > 5.1 mmHg encontramos que el 100 % de los casos se encontró en el rango de alta.

En el grupo de controles la media fue 8.57 mmHg con rangos de 4.48 a 11.19 ($p = 0.056$). Encontramos solo dos pacientes con PIA normal y siete pacientes con PIA alta, $p = 0.01$, con una razón de momios (RM) de 5 (IC 95 %: 2.578-9.699) (figura 2).

En un segundo análisis se establecieron tres grupos de PIA (normal, < 5 mmHg; anormal, de 5.1 a 11.9; e hipertensión intraabdominal, > 12 mmHg). En el grupo de casos ningún paciente presentó PIA normal, 22 pacientes presentaron PIA anormal y seis pacientes hipertensión intraabdominal. En el grupo control dos pacientes presentaron presión normal, siete pacientes se agruparon como PIA anormal y no se registró ninguno como hipertensión intraabdominal ($p = 0.017$) (figura 3).

De las manifestaciones clínicas reportadas, en los casos el estreñimiento se encontró en dos pacientes y la diarrea se presentó en dos pacientes. Cinco pacientes de este grupo presentaron fiebre.

En el grupo de controles, el estreñimiento se encontró en cuatro pacientes ($p = 0.008$) con una RM de 0.096 (IC 95 %: 0.014-0.675) y la diarrea en cinco pacientes con una $p = 0.001$, RM = 0.062 (IC 95 %: 0.009-0.432). Tres pacientes presentaron fiebre con $p = 0.327$, RM = 0.432 (IC 95 %: 0.08-2.356).

Todos los pacientes se registraron entre las 12 y las 240 horas de evolución del cuadro clínico.

Los pacientes que presentaron hipertensión intraabdominal tuvieron una media de 90 horas de evolución, en tanto que los pacientes con PIA normal tuvieron una media de 40 horas de evolución ($p = 0.019$).

Discusión

El dolor abdominal agudo es un motivo de consulta frecuente en el servicio de urgencias y alcanza por lo menos el 10 % de las consultas.[16,17] Diferenciar entre los padecimientos quirúrgicos y no quirúrgicos cobra relevancia al considerar costos, tiempo de espera y desarrollo de complicaciones. El modelo propuesto disminuye la estancia intrahospitalaria para pacientes en los que la decisión médica se mantiene a la espera de estudios diagnósticos.[18]

Cuadro I Vitalografía en los casos y controles del estudio

Variable	Casos		Controles		Total		*p*
	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango	
FR	19.25	10-28	19.56	14-26	19.32	10-28	0.813
FC	81.46	44-128	83.11	70-120	81.86	44-128	0.791
TAS	111.79	90-155	110	80-140	111.35	80-155	0.794
TAD	66.82	50-84	67.78	50-80	67.05	50-84	0.802
TAM	81.64	63-107	81.03	63.33-100	81.49	63-107	0.891

FR = frecuencia respiratoria (en respiraciones por minuto); FC = frecuencia cardiaca (en latidos por minuto); TAS = tensión arterial sistólica; TAD = tensión arterial diastólica; TAM = tensión arterial media

El diagnóstico prequirúrgico más frecuente en este estudio fue la apendicitis, lo cual coincidió con lo que se afirma en la literatura.[19] En los resultados postquirúrgicos la causa número uno de intervenciones quirúrgicas fue la colecistitis litiásica aguda, por lo que hubo una relación con lo reportado en estudios del 2007.[20]

El estado nutricional de la muestra coincidió con lo reportado por la Encuesta Nacional en Salud y Nutrición del 2012, que manifiesta que en México el 73 % de las mujeres y el 69.4 % de los hombres tienen sobrepeso u obesidad.[15,21] Se considera que el estado nutricional del grupo de casos y controles es estadísticamente similar, pues hay una media para el IMC de los casos de 27.24 y de 25.[22] para los controles, lo cual concuerda además con los hallazgos de otros estudios cuya población tuvo una media para el IMC de 27.6.[22]

Al igual que en otros trabajos, no se logró encontrar asociación entre la sintomatología y la presencia de presión intraabdominal alta.[22] Podemos determinar que la presencia de diarrea o estreñimiento sugieren un desenlace no quirúrgico del padecimiento, puesto que son las únicas dos manifestaciones clínicas que mostraron diferencia significativa entre los grupos con una RM < 1.

El presente estudio disiente del trabajo de Filgueiras *et al.* (2001),[22] en el que aseguran que en pacientes con PIA < 11 mmHg (15 cm H^2O) no existen complicaciones intraabdominales. En este trabajo hubo 22 pacientes con PIA entre 5 y 12 mmHg que requirieron cirugía; por lo tanto, coincidimos en que una cifra > 11 mmHg obliga al clínico a la búsqueda de algún proceso intraabdominal.[23]

En el presente estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la presión intraabdominal normal y la alta, a diferencia de lo reportado por Kron en 1948 (en el que establece una PIA de 25 mmHg como criterio para exploración quirúrgica); por lo tanto, podemos concluir que la sospecha clínica aunada a presión intraabdominal > 5 mmHg (RM = 5) en el paciente con dolor abdominal no traumático puede servir como criterio para intervención quirúrgica.[24]

La media de la PIA entre los grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas y se puede inferir que se trata de un error tipo II (error beta), como consecuencia del tamaño de la muestra.

Solo un paciente del grupo de casos, y con una PIA de 9.7 mmHg, falleció, lo cual se relaciona con lo reportado en un estudio en el que 13 % de la población falleció debido a que tenían una PIA entre 9.8 y 13.9 mmHg. La mayor mortalidad en dicho trabajo se relacionó con una PIA > 25 mmHg; dicho estudio no reportó defunciones en pacientes que presentaban una PIA < 9.8 mmHg.[12]

No se encontraron diferencias significativas en el tiempo de evolución entre los grupos, lo que asegura que esta variable no influyó en los resultados del estudio. En ambos grupos el mayor aumento de la presión intraabdominal fue entre las 70 y las 100 horas, lo que coincide con otro estudio que reportó que al tercer día de enfermedad los pacientes presentaron hipertensión intraabdominal. A diferencia de ese mismo estudio sí encontramos diferencia significativa en el tiempo de evolución entre los pacientes con hipertensión intraabdominal y los pacientes con PIA (< 11.9), por lo que consideramos que la PIA sí se relaciona con el tiempo de evolución del padecimiento.[25] Todos los pacientes que se registraron en el grupo de casos presentaron

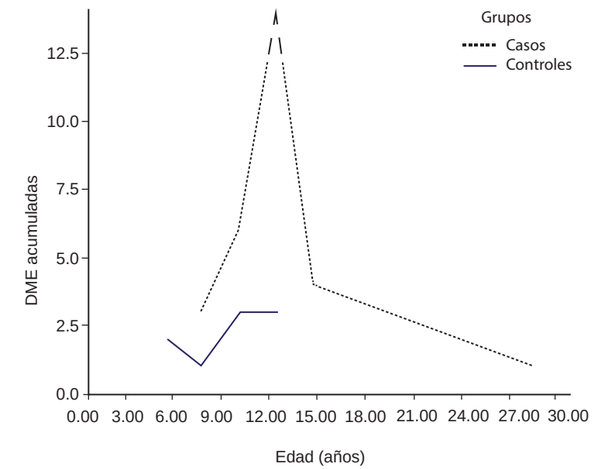


Figura 2 Frecuencia de presión intrabdominal en los grupos

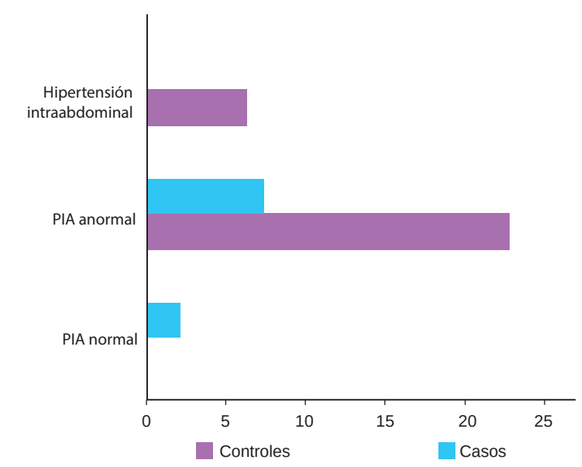


Figura 3 Presión intraabdominal (PIA) normal, anormal e hipertensión intraabdominal por grupos

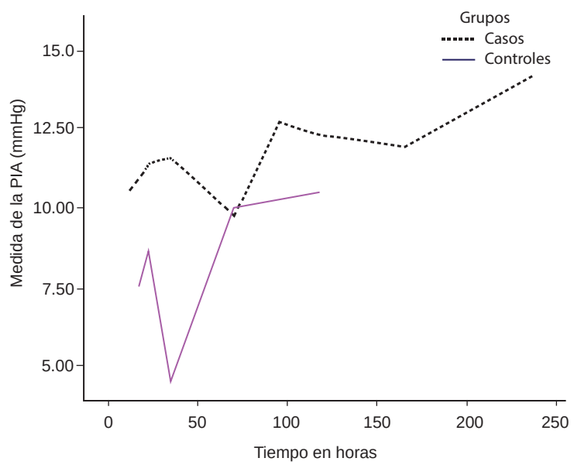


Figura 4 Tiempo de evolución y media de presión intraabdominal por grupos

una PIA > 10.5 mmHg a las 24 horas, mientras que los controles que se midieron en las primeras 24 horas presentaron una PIA < 8.5.

Conclusión

Los resultados más fiables de la PIA deben tomarse dentro de las primeras 24 horas (figura 4). Esto deberá servir como base para decidir si el paciente será intervenido quirúrgicamente o no.

Agradecimientos

A los doctores Salvador Malfavón Prado y Gabriel García Soto, respectivamente director médico y jefe del servicio de Urgencias del Hospital General Regional 1 de Querétaro, quienes nos apoyaron durante el periodo de la investigación. Asimismo, queremos agradecer al personal de la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud de Querétaro del Instituto Mexicano del Seguro Social. Su apoyo es invaluable.

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

Referencias

1. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, de Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. (Part I) Definitions. Intensive Care Med. 2006;32(11):1722-32.
2. Carrillo-Esper R, Garnica-Escamilla MA. Presión intraabdominal. Revista Mexicana de Anestesiología. 2010;33(Supl 1):S175-9.Texto libre http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2010/cmas101aq.pdf
3. Olvera-Guzmán C, Elizalde-González J, Martínez-Sánchez J. Hipertensión intraabdominal: Concepto y técnica de medición. An Med (Mex). 2005;50(1):39-42.Texto libre http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2005/bc051h.pdf
4. Lerner SM. Review article: the abdominal compartment syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(4):377-84.
5. Carrillo-Esper R, Sosa-Garcia JO. Presión intraabdominal: su importancia en la práctica clínica. Med Int Mex. 2010;26(1):48-62.Texto libre Med Int Mex. 2010;26(1):48-62.
6. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intensive Care Med. 2013;39(7):1190-206.Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3680657/
7. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. (Part II). Recommendations. Intensive Care Med. 2007;33(6):951-62.
8. Cheatham ML. Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2009;17:10.Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654860/
9. García C, Parramón F, Delás F, Codina A, Plaja I, Arxer T. et al. Síndrome compartimental abdominal en pacientes no traumáticos. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2000;47:126-9.
10. Fietsam R, Villalba M, Glover JL, Clark K. Intra-abdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. Am Surg. 1989;55(6):396-402.
11. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, Johnson JL, Block EF. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. J Trauma. 2000;49(4):621-6.
12. Aragón-Palmero FJ, Candelario-López RH, Hernández-Hernández JM, Miralba-Rodríguez C, Aragón-Palmero L. Valor de la presión intraabdominal en el paciente quirúrgico grave. Cir Cir. 2000;68(1):5-9. Texto libre http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=3332
13. De Waele JJ, Hoste E, Blot SI, Decruyenaere J, Colardyn F. Intraabdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. Critical Care. 2005.9(4);452-7.Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1269467/
14. Malbrain ML, Vidts W, Ravyts M, De Laet I, De Waele J. Acute intestinal distress syndrome: the importance of intra-abdominal pressure. Minerva Anestesiol. 2008;74(11):657-73.
15. Guía de práctica clínica, diagnóstico, tratamiento y prevención de sobrepeso y obesidad en el adulto. México: Secretaría de Salud; 2008.
16. Tintinalli J. Acute adbominal pain. En: Tintinalli J. Emergency Medicine. 7th Ed. McGraw Hill; 2010.
17. King KE, Wightman JM. Dolor Abdominal. En: Rosen P. Medicina de urgencias conceptos y práctica clínica. 7ª ed. Filadelfia: Mosby; 2010. p. 185-94.
18. Bahena-Aponte JA, Chávez-Tapia NC, Méndez-Sánchez N. Estado actual de la apendicitis. Médica Sur. 2003;10(3):122-30.Texto libre http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2003/ms033b.pdf
19. Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de colecistitis y colelitiasis. México: Instituto Mexicano del seguro Social: 2009.Texto libre http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/237_IMSS_09_Colecistitis_Colelitiasis/EyR_IMSS_237_09.pdf
20. Resultados Nacionales. En Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012. Texto libre http://ensanut.insp.mx/doctos/FactSheet_ResultadosNacionales14Nov.pdf
21. Reintam-Blaser A, Parm P, Kitus R, Starkopf J. Intra-abdominal hypertension and gastrointestinal symptoms in mechanically ventilated patients. Crit Care Res Pract[Internet]. 2011. Disponible en http://www.hindawi.com/journals/ccrp/2011/982507/
22. Filgueiras-Ramos B, Bembibre-Taboada R, Corona-Martínez LA, Soler-Morejón C. Monitoreo de la presión intraabdominal (PIA) en el paciente quirúrgico grave. Rev Cubana Cir. 2001;40(1):18-23.Texto libre http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932001000100003
23. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. Ann Surg. 1984;199(1):28-30. Texto libre http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1353253/
24. Salas-Suna V, Sumerente-Torres D. Valor pronóstico de la presión intraabdominal en el abdomen agudo quirúrgico Hospital de Apoyo Departamental Cusco- Perú 2006. SITUA[Internet]. 2006;15(1,2):42-7. Disponible en http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/situa/2006_n1-2/pdf/a08.pdf

Prevalencia de violencia intrafamiliar en embarazadas de 20 a 35 años de una unidad de medicina familiar

Paulina Cervantes-Sánchez,[a] Edna Gabriela Delgado-Quiñones,[a]
María Olimpia Nuño-Donlucas,[b] Minerva Natalia Sahagún-Cuevas,[a]
Jéssica Hernández-Calderón,[a] Joana Kareli Ramírez-Ramos[a]

Prevalence of domestic violence in pregnant women from 20 to 35 years in a family medicine unit

Background: Violence against women is one of the most important health problems in recent times. In Mexico, it is reported a prevalence of 21.5 % during pregnancy; however, it seems to be underdiagnosed. The objective is to determine the prevalence of domestic violence in pregnant women from 20 to 35 years at the Unidad de Medicina Familiar (UMF) 171 of the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).
Methods: It was performed a cross-sectional descriptive study with a sample of 102 pregnant women to which we applied a sociodemographic questionnaire and the Severity of Violence Against Women Scale (ISVP).
Results: 19 women (18.6 %) suffered violence; of these, 10.8 % (n = 11) experienced physical violence, 5.9 % (n = 6) psychological violence, and 4 % (n = 4) sexual violence. We used chi squared between the variable violence and each of the sociodemographic factors: 52.6 % women (n = 10) were married (p = 0.005), 26.3 % (n = 5) had a bachelor's degree (p = 0.074), 57.8 % (n = 11) had planned their pregnancy, 47.3 % (n = 9) were in the third trimester of pregnancy, and 78.95 % (n = 15) worked as laborers, shop-keepers or professionals (p = 0.016).
Conclusion: Among pregnant women belonging in UMF 171 of IMSS, domestic violence is a problem with a prevalence of 18.6 %.

Key words	Palabras clave
Domestic violence	Violencia familiar
Pregnant women	Mujeres embarazadas

Recibido: 27/12/2014 **Aceptado:** 11/03/2015

La violencia es un acto social y en la mayoría de los casos un comportamiento aprendido en un contexto permeado por inequidades sociales basadas en el género, la edad, la raza, etcétera, con imágenes de violencia y fuerza física como la manera prevaleciente de resolver conflictos.[1]

Se define *violencia intrafamiliar* como toda situación que causa malestar o sufrimiento a uno o más miembros de la familia y comprende una o más de las siguientes formas: insultos, amenazas y agresión física.[1]

La violencia contra la mujer constituye uno de los problemas sanitarios de mayor relevancia en los últimos tiempos; de acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas, cada 18 segundos una mujer es maltratada en el mundo, mientras que en el Estado de México 54 de cada 100 mujeres son víctimas de algún tipo de violencia infligida por su pareja.[2]

La violencia es una causa de muerte e incapacidad tan grave como el cáncer entre mujeres en edad reproductiva. Cada 15 segundos una mujer es agredida (Organización Mundial de la Salud). Uno de cada tres hogares han vivido episodios de violencia continuos en forma de maltrato emocional, intimidación, abuso físico y sexual (ENVIF del INEGI). Se estima que alrededor del 50 % de las familias sufren o han sufrido alguna forma de violencia.[3]

La violencia familiar durante el embarazo reporta a nivel mundial una prevalencia del 4 al 25 %; en nuestro país encontramos una prevalencia del 15 al 32.1 % y en el Instituto Nacional de Perinatología se reporta una incidencia del 21.5 %.[4]

Algunos estudios realizados en América Latina y otras regiones del mundo han mostrado que la violencia doméstica es una amenaza importante contra la salud y el bienestar de las mujeres. Según la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), en colaboración con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) en su estudio "Violencia contra la mujer latinoamericana, más allá de las estadísticas" publicado en el año 2012, se encontró que entre 17 y 53 % de las entrevistadas reportó haber sufrido abuso físico o sexual por parte de

[a]Curso de Especialización en Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar 171, Instituto Mexicano del Seguro Social
[b]Servicio de Ginecoobstetricia, Hospital General de Zona 89

Zapopan, Jalisco, México

Comunicación con: Edna Gabriela Delgado-Quiñones
Teléfono: (33) 3632 9608, extensión 31485
Correo electrónico: dra.ednagdq@hotmail.com

Resumen

Introducción: la violencia contra la mujer es uno de los problemas sanitarios de mayor relevancia en los últimos tiempos. Durante el embarazo se reporta un 21.5 % de prevalencia en nuestro país y se cree que esta está subdiagnosticada. El objetivo fue conocer la prevalencia de violencia intrafamiliar en embarazadas de 20 a 35 años de la Unidad de Medicina Familiar 171 (UMF 171) del Instituto Mexicano del Seguro Social.
Métodos: estudio transversal-descriptivo con pacientes embarazadas de 20 a 35 años con una muestra de 102 embarazadas a las cuales se les aplicó un cuestionario sociodemográfico y el instrumento índice de severidad de violencia de pareja (ISVP). Se utilizó media, porcentajes y chi cuadrada para los resultados.
Resultados: el 18.6 % de las participantes (n = 19) padeció violencia. De estas la violencia física se presentó en el 10.8 % (n = 11), seguida de la violencia psicológica en un 5.9 % (n = 6) y la violencia sexual en 4 % (n = 4). Se empleó chi cuadrada entre la variable violencia y cada uno de los factores sociodemográficos: 52.6 % (n = 10) eran casadas (p 0.005), 26.3 % (n = 5) tenían licenciatura (p 0.074), 57.8 % (n = 11) habían planeado su embarazo, 47.3 % (n = 9) cursaban el tercer trimestre de embarazo y 78.95 % (n = 15) tenían un trabajo entre obreras, comerciantes o profesionistas (p 0.016).
Conclusiones: la violencia intrafamiliar es un problema presente en las embarazadas de la UMF 171, con una prevalencia de 18.6 %.

sus parejas y en siete de esas naciones la proporción fue de más de una por cada cuatro. La investigación también arrojó que entre 10 y 27 % de las mujeres en estos países declararon haber padecido violencia sexual en algún momento de sus vidas. Esta fue cometida por su pareja u otra persona y entre el 28 y el 64 % de las afectadas no buscó ayuda y no habló con nadie acerca de esta experiencia. Según este estudio en latinoamérica, el 40 % de las mujeres son víctimas de violencia física y la tasa de maltrato psicológico en las relaciones de pareja asciende a 50 %.[5]

La violencia de pareja produce a las víctimas y a sus hijos graves problemas físicos, psicológicos, sexuales y reproductivos; además, el problema se ve reflejado a nivel gubernamental, ya que genera un elevado costo económico y social. De todo esto resultan embarazos no deseados, problemas ginecológicos, abortos provocados e infecciones de transmisión sexual, entre ellas la infección por VIH/sida.[6]

Por otra parte, el embarazo es la etapa que marca la vida de una mujer. Representa una experiencia vital y en cierta medida su realización plena como tal. Se trata de una manifestación de cambios que toda mujer debe comprender y asimilar desde el momento en que su test de embarazo le indica positivamente su condición.[7]

El estado emocional de la mujer varía en función del periodo de gestación. Durante el primer y último trimestres de gestación los niveles de depresión y ansiedad son más bajos que durante el segundo trimestre de gestación. Una posible explicación al respecto es que durante el primer trimestre el estado de gestación es apenas perceptible y en la mayoría de los casos llega a ser a partir del segundo y tercer mes cuando la mujer es informada de su nuevo estado. Por otra parte, durante el segundo trimestre de gestación es cuando comienzan a tener lugar los cambios físicos como consecuencia del embarazo y la futura madre debe aceptar esos cambios y afrontar la nueva situación; ese afrontamiento suele ir acompañado de respuestas de ansiedad y conductas depresivas. Una vez habituada al nuevo estado, las respuestas de depresión y ansiedad disminuyen.[8,9]

En cuanto a si la violencia ocurre durante el embarazo, encontramos que aumentan las probabilidades de sufrir abortos espontáneos, muerte fetal, parto prematuro y bajo peso al nacer, lo cual causa depresión, trastornos por estrés postraumático, insomnio, trastornos alimentarios, sufrimiento emocional e intento de suicidio. Esto repercute en el aumento de las tasas de morbimortalidad en los menores de cinco años (por ejemplo, por enfermedades diarreicas y malnutrición).[6]

La ansiedad durante el embarazo es un factor de riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y otros efectos adversos para la madre y el neonato. Además, se ha asociado con gestaciones más cortas con repercusión en el desarrollo neurológico por prematurez. Vrekoussis *et al.* sugieren que los estímulos adversos prenatales, como el estrés y la ansiedad en la madre, actúan en el embrión en su desarrollo *in utero*, lo que causa trastornos de salud a corto y largo plazo (parto prematuro, bajo peso al nacer y enfermedades en etapas adultas que van desde trastornos del desarrollo neurológico hasta el síndrome metabólico).[10,11]

Actualmente ya se cita a la violencia como una complicación del embarazo con mayor frecuencia que la hipertensión, la diabetes o cualquier otra complicación como eclampsia, placenta previa, etcétera. Paradójicamente, la razón más comúnmente relacionada con el alto riesgo de la violencia doméstica durante el embarazo es el aumento de estrés que siente el padre o compañero con respecto al parto inminente; este estrés se manifiesta en el hombre como una frustración que dirige contra la madre y su niño no nacido.[12]

Sufrir violencia física durante el embarazo incrementa en 2.07 veces las probabilidades de tener recién nacidos de peso bajo al nacimiento, independiente-

mente de la comorbilidad presentada (intervalo de confianza [IC] al 95 % de 1.08 a 3.95). Se ha encontrado incrementada 5.11 veces la presencia de toxicomanías en las embarazadas que sufren violencia (IC al 95 % de 1.81 a 14.44) al igual que la incidencia de óbitos y trauma abdominal, esto comparado con embarazadas que no sufren violencia.[13]

Desde el principio de las investigaciones, han existido dificultades y desacuerdos en la conceptualización y la medición de la violencia. Sin embargo, se han desarrollado diversos instrumentos para medirla. En este estudio decidimos utilizar un instrumento, utilizado en población mexicana y con una consistencia interna de acuerdo al alfa de Cronbach de 0.99. El índice de severidad de violencia de pareja (ISVP) tiene como objetivo medir los niveles de severidad para cada tipo de violencia de pareja en mujeres; valora tres tipos de violencia (física, psicológica y sexual) y mide la frecuencia de las acciones violentas en los últimos 12 meses.[14]

Métodos

Se realizó un estudio transversal descriptivo con muestreo no probabilístico que incluyó mujeres embarazadas de 20 a 35 años que acudieron a control prenatal en la consulta externa, con la enfermera materna infantil (EMI) y a Medicina Preventiva en la Unidad de Medicina Familiar 171 (UMF 171) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). El tamaño de la muestra fue calculado a partir de la población total de las pacientes embarazadas de esta UMF, compuesta por 1137 pacientes, en el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre de 2013. Se utilizó el programa estadístico Epi Info, versión 6 y se empleó un promedio de prevalencia nacional de la prueba rápida del 21.5 %, con un nivel de confianza del 99 %. Se obtuvieron un total de 102 individuos. Después de que el comité local de investigación autorizó el estudio, se procedió a aplicar las encuestas a las embarazadas que acudieron a control prenatal y que reunieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes de 20 a 35 años, que tuvieran adscripción a la UMF 171 del IMSS, que estuvieran cursando periodo de gestación y que autorizaran su participación por escrito mediante consentimiento informado.

Se obtuvo la información necesaria, que incluyó presencia de violencia, tipos de violencia, edad, estado civil, ocupación, escolaridad, semanas de gestación, número de gestas y si el embarazo fue planeado. Una vez recolectada la información se continuó con su análisis estadístico con el programa SPSS, versión 19. De la estadística descriptiva se echó mano de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas, mientras que de la estadística inferencial se utilizó la media en variables cuantitativas y para variables cualitativas la prueba de chi cuadrada.

Resultados

Los resultados obtenidos muestran que las edades de las 102 embarazadas a las que se les aplicó el cuestionario sociodemográfico variaron entre los 20 y los 34 años con una media de 27.4 años. De estas pacientes, el 66.7 % eran casadas (n = 68), un 35.3 % tenía como escolaridad secundaria (n = 36), el 39.2 % eran obreras (n = 40) y el 51 % (n = 52) eran multigestas. El 62.7 % de las embarazadas (n = 64) se encontraban cursando el tercer trimestre de embarazo y el 68.6 % de estos embarazos (n = 70) fueron planeados.

Del total de participantes a las que se les aplicó el cuestionario Índice de Severidad de Violencia de Pareja, el 18.6 % (n = 19) padeció violencia. De este porcentaje, 5.9 % presentó violencia psicológica (n = 6), 10.8 % padeció violencia física (n = 11) y la violencia sexual se presentó en el 4 % (n = 4) (cuadro I). De las 19 participantes que padecieron violencia 10 eran casadas, seis solteras y tres vivían en unión libre (p = 0.005). Cinco de estas mujeres tenían como nivel de estudios licenciatura, dos tenían educación técnica, cuatro bachillerato, el nivel secundaria lo tuvieron cuatro participantes, tres nivel primaria y solo una participante sabía leer y escribir (p = 0.074) (cuadro II). De estas 19 embarazadas que padecieron violencia el 57.8 % habían planeado su embarazo (n = 11) y el 42.1 % (n = 8) tuvieron embarazos no planeados (p = 0.264). El 47.3 % de las embarazadas con violencia (n = 9) cursaban el tercer trimestre de embarazo. El 21.05 % de estas embarazadas con violencia (n = 4) eran amas de casa y el 78.95 % (n = 15) tenían un trabajo de obreras, comerciantes o profesionistas (p = 0.016) (cuadro III).

Cuadro I Tipos de violencia que padecieron las pacientes incluidas en el estudio

Tipos de violencia	Frecuencia	%
Violencia psicológica	6	5.9
Violencia física	3	2.9
Violencia física severa	1	1.0
Violencia psicológica + violencia sexual	2	2.0
Violencia psicológica + violencia física	3	2.9
Violencia psicológica severa + violencia física severa + violencia sexual severa	2	2.0
Violencia psicológica severa + violencia física severa	2	2.0
Total	19	18.6

Cuadro II Escolaridad y violencia intrafamiliar

Escolaridad	Violencia Intrafamiliar		Total
	Con violencia	Sin violencia	
Sabe leer y escribir	1	0	1
Primaria	3	3	6
Secundaria	4	32	36
Bachillerato	4	22	26
Educación técnica	2	9	11
Licenciatura	5	17	22
Total	19	83	102

Discusión

Algunos estudios sugieren que la sola interrogación acerca de la violencia, provista de validación y apoyo, reduce los incidentes violentos. Con esto se lograría de manera paulatina conocer la incidencia de este problema en nuestra localidad, lo cual favorecería la implementación de estrategias y líneas de acción en su abatimiento.

Las revisiones publicadas sobre violencia doméstica o relaciones violentas hacia la mujer reconocen la seriedad del problema desde las perspectivas de la salud y la justificación incluye la inquisición rutinaria sobre la violencia doméstica como parte del cuidado de la salud, aun cuando las evidencias no motiven la justificación.

La falta de equidad atenta contra el bienestar y contra la vida misma de la mujer. Se logró detectar que 18.6 de cada 100 embarazadas mediante el autodiagnóstico fueron capaces de reconocer que sufren de violencia intrafamiliar.

En el presente estudio pudimos observar que la violencia intrafamiliar es un problema de salud presente en la mujer embarazada de 20 a 35 años que es derechohabiente de la UMF 171 del IMSS. Detectamos una prevalencia de 18.6 %, muy similar a lo registrado en otros medios hospitalarios y a lo publicado por el Instituto Nacional de Perinatología en el 2006, con una incidencia del 21.5 %.[15]

En este trabajo el tipo de violencia más frecuente fue la violencia física con un 10.8 %. Estos resultados no son compatibles con lo publicado por Fontanil *et al.* en el 2005 en su estudio "Prevalencia del maltrato de pareja contra las mujeres". En él reportaron que la violencia psicológica se generó con mayor frecuencia en un 45.5 %. Fernández *et al.*, en su trabajo "Características psicopatológicas de mujeres víctimas de violencia de pareja", también reportaron que el maltrato psicológico se presentó entre 20 y 75 % de las 24 mil mujeres participantes.

Entre los mitos que se manejan en la sociedad, los hijos, se piensa, funcionan como protectores contra la violencia, pero en la vida familiar cotidiana son un elemento estresor importante, por lo que si tomamos en cuenta los resultados de nuestro trabajo, donde encon-

Cuadro III Tipos de violencia intrafamiliar padecida por las pacientes incluidas en la investigación

Ocupación	Tipos de violencia intrafamiliar								Total
	Violencia psicológica	Violencia física	Sin violencia	Violencia física severa	Violencia psicológica + violencia sexual	Violencia psicológica + violencia física	Violencia psicológica severa + violencia física severa + violencia sexual severa	Violencia psicológica severa + violencia física severa	
Ama de casa	0	1	30	0	0	2	1	0	34
Obrera	3	1	32	0	0	1	1	2	40
Comerciante	0	0	4	1	0	0	0	0	5
Profesionista	3	1	17	0	2	0	0	0	23
Total	6	3	83	1	2	3	2	2	102

tramos que el mayor porcentaje de las embarazadas con violencia sí planearon su embarazo (57.8 %), comparado con lo que publicaron Morales *et al*. en el 2006, donde citan que el 67.3 % de las embarazadas violentadas no planean su embarazo,[15] pudiésemos pensar que entonces este no es un factor protector contra la violencia.

En controversia con lo publicado por Cepeda *et al*, donde la escolaridad que predominó entre las mujeres violentadas fue la secundaria,[13] en este trabajo el mayor porcentaje con violencia lo obtuvieron las embarazadas que tenían como nivel de estudios licenciatura en un 26.3 %. Estos autores también afirman en su trabajo que las embarazadas dedicadas al hogar fueron las que presentaron el mayor porcentaje de violencia (71.2 %), factor de riesgo que en nuestro trabajo estadísticamente es contrario, ya que el 78.95 % tenía un trabajo entre obreras, comerciantes y profesionistas.

En la UMF se atienden pacientes con niveles socioculturales de diferentes proporciones; predominan poblaciones con bajo nivel de estudio y clase obrera, con igualdad de ingresos económicos, lo que no nos permitió estudiar el fenómeno de la violencia durante el embarazo en los diferentes estratos y nos impidió hacer asociaciones para considerar esto como un factor de riesgo.

Encontramos un patrón clásico de las mujeres mexicanas, pues solo el 66.67 % de nuestras pacientes eran casadas y el resto se distribuyó entre solteras y mujeres que vivían en unión libre, lo que evidencia un cambio social y familiar importante en evolución.

En relación con el grado de escolaridad, llama la atención que el mayor porcentaje de las mujeres violentadas de nuestro estudio tenían como grado de escolaridad licenciatura y que la mayoría tenían un empleo, con lo que se reporta un porcentaje menor de dedicación exclusiva a las labores del hogar. Estos resultados son opuestos a lo que pensábamos en torno a que esta situación podría comprometer la autoestima de las mujeres y permitir o perpetuar los círculos de violencia.

La violencia doméstica en sí misma es un problema grave que merece atención y si a esto se agrega la atención de un evento reproductivo de alto riesgo, no solo está en peligro la paciente sino la salud o la vida del producto.

El panorama presentado hace evidente la necesidad de considerar la violencia familiar como un problema emergente de salud pública por su alta prevalencia y por el daño que produce a la salud. Sin embargo, cabe insistir en que la violencia intrafamiliar sobrepasa los límites del ámbito de salud e involucra necesariamente el marco de los derechos humanos, pues cualquier acto de violencia en contra de una persona es un hecho violatorio de los derechos y las garantías individuales. Esto significa que las estrategias para enfrentar la violencia intrafamiliar deberán contemplar intervenciones multidisciplinarias y no solo desde el ámbito de la salud. Como parte de esta estrategia, en este trabajo a las embarazadas detectadas con violencia se les canalizó al servicio de trabajo social, donde se les brindó apoyo con asesoría en cuanto a protección legal y búsqueda de grupos de autoayuda, además se pasó un reporte a su médico familiar con la sugerencia de manejo con el apoyo de psicología y vigilancia estrecha por el servicio de obstetricia.

Conclusiones

Se identificó la violencia intrafamiliar como un problema presente en las embarazadas derechohabientes de la UMF 171 del IMSS, con una prevalencia de 18.6 %.

En este trabajo concluimos que las embarazadas casadas, con escolaridad licenciatura que habían planeado su embarazo, fueron las más violentadas y padecieron agresión física.

La violencia intrafamiliar es una afección poco detectada y tratada en el primer nivel de atención, ya que generalmente es subdiagnosticada y por lo tanto todas aquellas mujeres que la padecen la sufren en silencio, por lo que su detección oportuna mediante la aplicación del cuestionario Índice de Severidad de Violencia de Pareja hará que las pacientes que contesten positivo para violencia puedan ser tratadas oportunamente de una manera multidisciplinaria y con ello se evite un desequilibrio familiar.

Urge que los profesionales de la salud, tanto del sistema público como del privado que trabajan con embarazadas, se involucren en el diagnóstico y tratamiento de la violencia intrafamiliar en estas pacientes. Es importante incorporar a la rutina de trabajo la búsqueda activa de signos y síntomas, así como factores de riesgo para violencia intrafamiliar. Para esto lo más conveniente es la capacitación en el uso de instrumentos de pesquisa, como el Índice de Severidad de Violencia de Pareja ya validado en mujeres mexicanas.

Agradecimientos

Este trabajo se pudo realizar gracias al apoyo del personal de los diferentes departamentos de la Unidad de Medicina Familiar 171 del IMSS.

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

Referencias

1. Soler E, Barreto P, González R. Cuestionario de respuesta emocional a la violencia doméstica y sexual. Psicotherma (España). 2005;17(2):267-74.
2. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Encuesta Nacional sobre la Dinámica de las Relaciones en los Hogares 2006 (ENDIREH), Tabuladores básicos. México: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Disponible en http://www.inegi.org.mx
3. Instituto Nacional de las Mujeres. Vida sin violencia. México: Instituto Nacional de las Mujeres; 2011. Disponible en http//www.inmujeres.gob.mx
4. Henales-Almaraz MC, Sánchez-Bravo C, Carreño-Meléndez J, Espíndola-Hernández G. Guía Clínica de intervención psicológica de mujeres con violencia doméstica. Perinatol Reprod Hum. 2007;21:88-99.
5. Collazo-Montano V, Soto-Mayedo I, Saborit-Mora R. Violencia contra la mujer latinoamericana, más allá de las estadísticas. Bolpress [sitio web] [Bolivia], 05/02/2013. Disponible en http://www.bolpress.com/art.php?Cod=2013020501
6. Organización Mundial de la Salud. Violencia contra la mujer. Estadísticas OMS sobre la violencia contra la mujer. 09/02/2012 03:03. Disponible en http://www.perufans.com/f34/violencia-contra-mujer-datos-oms-309/
7. Alcolea F, Mohamed D. Guía de cuidados en el embarazo. Hospital Universitario de Cueta, Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. Madrid, España: INGESA; 2008.
8. Ávila E, Cid M, García I, González A, Rodríguez P. Aspectos psicosociales del embarazo en la adolescencia. Revista Cuba Pediatría. 2002;74:3-4.
9. Engels R, Vermulst A, Dubas J, Bot S, Gerris J. Long-term effects of family functioning and child characteristics on problem drinking in young adulthood. Eur Addiction Res. 2005;11:32-7.
10. Herrera-León LI, Catasús-Cervera S. La fecundidad en Cuba entre 1970 y 2008: una reflexión a partir de escenarios y coyunturas socioeconómicas. Población y Salud en Mesoamérica. 2010; 8(1). Disponible en dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3259469.pdf
11. Colombo G, Ynoub R, Veneranda L, Iglesias M, Viglizzo M. Violencia familiar contra la mujer en las etapas de embarazo, parto y puerperio: la mirada de los profesionales de un servicio público de maternidad y obstetricia. Revista Argentina de Sociología. 2006;4(7):73-98.
12. Sánchez N, Galván H, Reyes U, Reyes U, Reyes K. Factores asociados al maltrato durante el embarazo. Boletín Clínico Hospital Infantil [Sonora, México]. 2013;30:8-15.
13. Cepeda-Silva A, Morales-Carmona F, Henales-Almaraz MC, Méndez-Cabello S. Violencia familiar durante el embarazo como factor de riesgo para complicaciones maternas y recién nacidos de peso bajo. Perinatol Reprod Hum. 2011;25(2):81-7.
14. Valdez-Santiago M, Híjar-Medina MC, Salgado-de Snyder VN, Rivera-Rivera L, Ávila-Burgos L, Rojas R. Escala de Violencia e Índice de Severidad: una propuesta metodológica para medir la violencia de parejas en mujeres Mexicanas. Salud Pública de México. 2006;48 Supl 2 S221-S231.
15. Morales CF, Henales AC, Espíndola JG, Brull-Jiménez A. Estudio de prevalencia de la violencia doméstica en mujeres con evento reproductivo. Protocolo de Investigación, INPer No. de registro: 21225-48531. México, Distrito Federal: Instituto Nacional de Perinatología (datos no publicados); 2006.

Papel del hemocultivo anaeróbico en la toma simultánea de hemocultivos para el diagnóstico de bacteriemia

Claudia Elena Guajardo-Lara,[a] Martha Idalia Saldaña- Ramírez,[a]
Juan Jacobo Ayala-Gaytan,[b,d] Salvador Bruno Valdovinos-Chávez[c,d]

Role of anaerobic blood culture in the simultaneous blood culture taking for the diagnosis of bacteremia

Background: Harboring a high mortality, the incidence of sepsis is increasing; thus detection, identification and susceptibility tests of the involved microorganisms become urgent.
Methods: We reviewed the records from January 2013 until July 2014 of a total of 4110 blood culture bottles taken from adult patients in a private tertiary hospital.
Results: Growth of microorganisms was observed in 559 bottles (12.6%). We emphasize that 2648 blood cultures (60 %) were taken in two paired aerobic and anaerobic bottles drawn at the same time (1324 pairs); from these, growth was observed in 182 inoculated bottles drawn from two different sites at the same time from 135 patients (13.7 %). In 86 pairs of bottles with samples from 54 patients (40 %), growth occurred only in the aerobic blood culture bottles. Also, growth of microorganisms was observed only in anaerobic bottles in 24 pairs (13.19 %), corresponding to 21 patients (15.5 %, $p < 0.05$ %). In blood cultures from 32 out of 60 patients with growth in both media (53 %), microbial growth was detected first in the anaerobic bottle.
Conclusions: The usefulness of blood cultures for anaerobes for the identification of obligate anaerobic bacteremia which rarely occur is low (2.2 % of patients with bacteremia); however, in 15.55 % of the patients the risk of completely overlook bacteremia was present, and in 53 % of patients with positive cultures, bacteremia was established earlier, and thus permitted earlier and accurate decision making.

Key words	Palabras clave
Virus cultivation	Cultivo de virus
Bacteremia	Bacteriemia

Recibido: 01/07/2015 **Aceptado:** 25/09/2015

Una de las entidades más graves que ocurren en las enfermedades infecciosas es la septicemia. Su frecuencia va en aumento y su mortalidad es alta; por ello, además de la rápida detección e identificación del microorganismo causal, es necesario conocer la susceptibilidad antimicrobiana para elegir el tratamiento adecuado y mejorar el pronóstico.

A lo largo de los años y a pesar de que se han desarrollado técnicas moleculares de laboratorio para el ensayo de ácidos nucléicos, como la reacción en cadena de la polimerasa y muchas otras técnicas para el diagnostico microbiológico, el hemocultivo continúa considerándose el examen mas útil para el diagnóstico de la bacteriemia. Aproximadamente en el 10 % de los hemocultivos tomados se aíslan microorganismos, en el 7 % de ellos se consideran gérmenes patógenos y en el 3 % restante, contaminantes[1]

En la década de los setenta, Finegold[2] reportó que los microorganismos anaerobios estrictos ocasionan hasta el 20 % de las bacteriemias, lo que apoya la conveniencia de agregar al frasco de hemocultivo para aerobios, uno para anaerobios. Sin embargo, con el paso del tiempo varios factores, como la mejor preparación del colon antes de la cirugía abdominal, el uso cada vez más frecuente de antibióticos efectivos contra anaerobios, mejores técnicas de aislamiento y otras acciones, han condicionado la disminución de estas bacteriemias en un 8, 10 e incluso en 15 %.[3,4] Lombardi y Engelberg[4] establecieron que aunque la mortalidad por bacteriemias por anaerobios es del 38 % los resultados de los cultivos rara vez influyen en el tratamiento.

Con lo anterior, Morris *et al*.[5] sugirieron evitar el uso rutinario de los frascos de hemocultivos con medio anaeróbico, a pesar de que al utilizarlos aislaron más microorganismos, además de los anaerobios estrictos.

Mermel y Maki[6] justificaron para el clínico, con un resultado positivo, la relación tan importante que existe entre el volumen de sangre que se inocula al frasco de hemocultivo; mencionaron que al menos un 20 % de las muestras no tienen un volumen adecuado y establecen

[a]Laboratorio de Microbiología Clínica, Hospital San José
[b]Servicio de Infectología y Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Hospital San José
[c]Jefatura de Educación e Investigación en Salud, Hospital Metropolitano "Dr Bernardo Sepúlveda", Secretaría de Salud
[d]Escuela Nacional de Medicina y Ciencias de la Salud
[a,b,d]Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con: Juan Jacobo Ayala-Gaytan
Teléfono: (81) 8347 1010, extensiones 2383 y 2378
Correo electrónico: jjag@hotmail.com

Resumen

Introducción: la frecuencia de la septicemia va en aumento y su mortalidad es alta; por lo tanto, su detección, la identificación del microorganismo causal y su susceptibilidad son perentorias.
Metodos: se revisaron los registros de 4110 botellas de cultivo de sangre obtenida de enero de 2013 a julio de 2014 de pacientes adultos en un hospital privado de tercer nivel.
Resultados: se observó crecimiento de microorganismos en 559 cultivos (12.6 %). En 2648 hemocultivos (60 %) inoculados en pares de frascos uno con medio aeróbico y el otro anaeróbico (1324 sets), se detectó crecimiento en 182 frascos a los que les fueron inoculadas las muestras tomadas al mismo tiempo a 135 pacientes (13.7 %). En 86 pares de frascos con las muestras de 54 pacientes (40 %), el crecimiento solamente se dio en el frasco aeróbico (47.5 %); en 24 pares de frascos (13.19 %) tomados a 21 pacientes (15.5 %, $p < 0.05$), solamente hubo crecimiento en el frasco anaeróbico. En los hemocultivos de 32 de 60 pacientes con crecimiento en ambos frascos (53 %), el crecimiento se detectó primero en el frasco anaeróbico.
Conclusiones: los hemocultivos anaeróbicos tienen una utilidad baja para la detección de bacteriemias por anaerobios estrictos; no obstante, en el 15.55 % de los pacientes estuvo presente el riesgo de pasar por alto la presencia de bacteriemia, y en 53 % de los pacientes con hemocultivos positivos, el diagnóstico de bacteriemia pudo establecerse de manera más temprana, lo que permitió anticipar con mejor precisión la toma de decisiones.

que cada mililitro adicional de sangre aumenta la positividad en un 3.2 %, lo que puede explicar las diferentes tasas de aislamiento de microorganismos entre los diferentes estudios. Goldstein refiriere en su estudio[1] que la sangre obtenida para el hemocultivo se inocula primero en el frasco para aerobios y la restante en el medio anaeróbico, por lo que en muchas ocasiones el volumen en este segundo frasco es menor y es posible que el número de pacientes con bacteriemia por anaerobios no haya disminuido; asimismo, señala que probablemente se sobreestimó la tasa hasta en un 20 % según fuera reportado en 1977.[2] El autor concluye que cualquier abordaje dogmático sobre el uso del frasco de hemocultivo anaeróbico debe rechazarse y recomienda que cada institución determine su uso de acuerdo con la prevalencia de bacteriemias anaeróbicas en los pacientes que atiende; también aclara que al emplearse de manera conjunta con el frasco aeróbico, las posibilidades de aislar microorganismos aerobios, anaerobios facultativos y anaerobios estrictos se incrementan.

En el presente reporte revisamos retrospectivamente los registros correspondientes a un periodo de 19 meses para caracterizar los atributos de la detección de microorganismos con el uso de sets de frascos de hemocultivo aeróbico y anaeróbico; asimismo, determinamos el tiempo transcurrido entre la inoculación y la detección del crecimiento, e hicimos la comparación de tiempos cuando el microorganismo creció en ambos frascos.

Métodos

Revisamos los resultados de los hemocultivos procesados del 1 de enero de 2013 al 31 de julio de 2014 en el Laboratorio de Microbiología del Hospital San José del Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey. Este es un hospital de enseñanza, de corta estancia y de carácter privado, de tercer nivel de atención, con 220 camas, que cuenta con unidades de cuidados intensivos, de pacientes trasplantados y de pacientes con padecimientos oncológicos. Tiene un promedio de 1372 egresos por mes y una tasa de infecciones intrahospitalarias de 1.9 por 100 egresos.[7]

Solamente seleccionamos los hemocultivos efectuados a pacientes adultos de los diferentes servicios médicos, quirúrgicos y de las diferentes unidades (oncológica, trasplante, cuidados intensivos, etcétera).

Los hemocultivos fueron tomados por indicación médica. Se recomendó la toma simultánea (pares de frascos: aeróbico-anaeróbico) a los pacientes que se incluyeron en el estudio para comparar recuperación y rapidez de crecimiento.

De cada muestra se registraron la fecha y la hora de la toma del hemocultivo, tipo de frasco (aeróbico-anaeróbico), volumen de sangre, sexo, edad, servicio, numero de cama, sitio de la toma, tiempo a la positividad del hemocultivo y resultado. El sitio de la toma se clasificó según si fue por medio de catéter venoso central o de venopunción periférica.

Se sugirió tomar en forma aséptica 20 mL de sangre y distribuir por igual primero en el frasco Bactec Plus Aerobic/F y luego en el Frasco Bactec Lytic/10 anaerobic/F (Becton Dickinson, Spark, MD, USA). Los frascos se incubaron en el sistema automatizado Bactec FX (Bectron Dickinson, Sparks, MD, USA), a 35 °C durante siete días. Se subcultivaron aquellos que el Bactec detectó positivos y se determinó el tiempo desde que inició la incubación hasta la detección de crecimiento. Si los microorganismos crecieron en ambos frascos, se comparó el tiempo y se consideró que crecieron al mismo tiempo si la diferencia entre ambos frascos fue menor de 12 minutos.

En los frascos cuyo contenido fue positivo se usó tinción de Gram y se hicieron siembras en agar Columbia-colistin-ácido nalidixico (CNA) con sangre de carnero al 5 %, agar MacConkey, agar chocolate y

agar anaeróbico de sangre de carnero; se incubaron a 35 °C por 48 horas.

Para la identificación y la susceptibilidad antimicrobiana se utilizó el sistema automatizado Phoenix® (Becton-Dickinson, Sparks, MD, USA); en el caso de las bacterias anaeróbicas se empleó el sistema Crystal® (Becton-Dickinson, Sparks, MD, USA).

Se incluyeron los datos de pacientes cuyos hemocultivos positivos desarrollaron microorganismos considerados patógenos. A menos que crecieran en varios frascos de hemocultivo en tomas diferentes, se consideraron contaminantes: *Corynebacterium* spp., *Bacillus*, *Propionibacterium* spp., difteroides aeróbicos, estreptococos grupo *viridans* y estafilococos coagulasa negativa.

Análisis estadístico

Se compararon los aislamientos con significado clínico desarrollados en los frascos para aerobios y anaerobios mediante la prueba exacta de Fisher según el tipo de microorganismo. Se aplicaron medidas descriptivas (número, media aritmética, desviación estándar y mediana). Se tabularon los tiempos hasta la positividad de crecimiento para las bacterias (Gram negativas, Gram positivas) cultivadas en los pares de frascos aeróbico-anaeróbico. Las medianas de tiempo hasta la positividad con intervalos de confianza del 95 % (IC) fueron estimadas por el método de Kaplan-Meier. Las comparaciones entre las medias aritméticas para el crecimiento de microorganismos tanto en el frasco aeróbico como en el anaeróbico se realizaron utilizando la prueba de Wilcoxon. Las pruebas fueron de dos colas y se consideró significativa al nivel del 5 %.

Resultados

En los 19 meses del estudio se tomaron 4410 frascos de hemocultivo. Se reportó crecimiento de microorganismos en 559 frascos (12.6 %). El 60 % de los hemocultivos (2648) fue tomado en pares de frascos (1324 sets) y en 182 (13.7 %) se detectó crecimiento (figura 1), lo que correspondió a hemocultivos tomados a 135 pacientes.

En 86 de los sets positivos (47.5 %) el crecimiento solo se detectó en el frasco aeróbico, que correspondió a 54 pacientes (40 %); en 24 pares de frascos (13.19 %) el crecimiento ocurrió solo en el frasco anaeróbico, que correspondió a 21 pacientes (15.5 %, $p < 0.05$); asimismo, en los restantes 72 (39.6 %) el crecimiento se dio en ambos frascos tomados a 60 pacientes (44.4 %).

De los 21 pacientes con crecimiento de microorganismos únicamente en el frasco anaeróbico, en 3 (14.2 %) se aislaron anaerobios estrictos (*Bacteroides* spp. en dos y *Prevotella* spp. en uno), que representan el 2.2 % de los 135 pacientes detectados con bacteriemia al emplear los sets de dos frascos. En el resto crecieron organismos anaerobios facultativos, en especial *Escherichia coli*.

En los hemocultivos de 32 de los 60 pacientes (53 %) que presentaron crecimiento en ambos frascos, este se detectó primero en el frasco anaeróbico

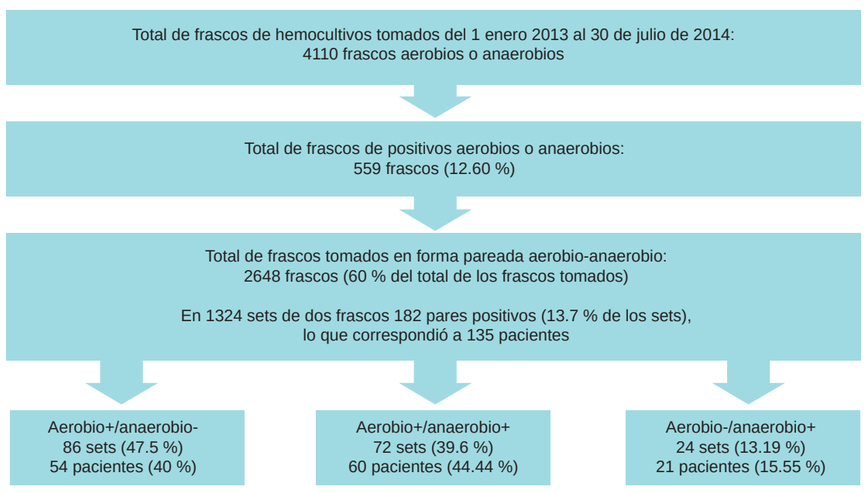


Figura 1 Frecuencia de hemocultivos positivos en 4110 frascos con medio para aerobios y en frascos con medio para anaerobios (enero 2013 a junio 2014) en un hospital de tercer nivel de Monterrey, México

($p < 0.05$); la diferencia de tiempo promedio de crecimiento fue de tres horas con 19 minutos (rango de 12 minutos a 71 horas).

En los hemocultivos que resultaron negativos, el volumen promedio de sangre inoculada fue de 5.7 mL, mientras que en los positivos fue de 8.3 mL.

Discusión

En diversos estudios se sugiere tomar simultáneamente un hemocultivo anaeróbico y uno aeróbico.[8-11] Sin embargo, dado el aumento en el numero de aislamientos de aerobios estrictos, como *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, levaduras, etcétera, y la disminución en las tasas de bacteriemias anaeróbicas,[1,4,12] en los últimos años se duda de la ventaja de la toma rutinaria del frasco anaeróbico, ya que se recomienda limitarlos a pacientes con enfermedades específicas, sobre todo ginecológicas o colorrectales; incluso, para no disminuir el volumen de sangre recolectada, se sugiere tomar dos frascos aeróbicos, cuando no esté indicado el anaeróbico. Este uso selectivo del frasco anaeróbico es difícil de llevar a cabo, ya que de 9 a 16 % de las bacteriemias por anaerobios estrictos ocurren en pacientes sin los factores de riesgo clásicos y además pueden ocurrir en diferentes servicios del hospital.[5,12,13]

De los pacientes que detectamos con bacteriemia, en el 2.2 % de ellos esta infección se originaba por anaerobios estrictos, tasa que concuerda con el 0.5-5% que actualmente se reporta;[13,15-17] el frasco anaeróbico representó solo el 14.2 % de los 21 pacientes positivos.

Si bien nuestros resultados, al igual que otros, muestran una tasa de bacteriemias por anaerobios estrictos muy baja, lo relevante es la detección de 18 aislamientos de patógenos facultativos que crecieron solo en el frasco anaeróbico (sin cuyo uso no se habrían detectado) y que representan el 13.3 % del total de pacientes. En estos casos predominó el aislamiento de enterobacterias principalmente *E. coli*, lo que concuerda con otros reportes.[15-17]

Es muy importante resaltar que cuando ambos frascos fueron positivos, el tiempo promedio para el crecimiento en el frasco anaeróbico se anticipó en un promedio de tres horas 19 minutos, partiendo del hecho de que más de la mitad de estos pacientes se beneficiaron con una identificación más rápida y oportuna del microorganismo, y una evaluación de su susceptibilidad a antimicrobianos más temprana.[18-19]

Con el sistema automatizado como con el que contamos se pueden inocular directamente de los frascos positivos los paneles Phoenix®, con lo que se obtiene una identificación confiable y un reporte del antibiograma hasta con 24 horas de anticipación.[20]

Los sistemas de identificación más rápidos y precisos como el MALDI-TOF serán aún más útiles, al obtener un crecimiento más rápido de los microorganismos.[21,22]

No hemos alcanzado la meta de inocular al menos 10 mL de sangre en cada frasco de hemocultivo y aunque los frascos con los que contamos son más efectivos que los previos,[23] la importancia del volumen de sangre queda de manifiesto, pues cuanto mayor es el volumen de sangre inoculada se obtienen más aislamientos.

Conclusión

La tasa de bacteriemias por microorganismos anaeróbicos estrictos en nuestro hospital es muy baja, lo que de primera intención sugiere una baja utilidad de la toma e inoculación rutinaria en pares de frascos para hemocultivo aeróbico y anaeróbico.

No obstante, consideramos que al menos en hospitales de tercer nivel es conveniente efectuar esta toma rutinariamente con base en los siguientes conceptos:

a) El empleo simultáneo de pares de frascos para hemocultivo aerobio y anaerobio permite en un porcentaje apreciable (13.2 %) el diagnóstico de bacteriemia por patógenos aeróbicos y anaeróbicos, los cuales de otra manera no habrían sido detectados (pacientes con bacteriemia en los que el frasco de hemocultivo aeróbico fue negativo).
b) Cuando ocurrió crecimiento de microorganismos en ambos frascos, el crecimiento en el frasco anaeróbico se anticipó en más de la mitad de los casos al aeróbico con una media aritmética de 3 horas 19 minutos, lo que permite la identificación más temprana del microorganismo, la aplicación de las pruebas de susceptibilidad y el diseño más preciso del tratamiento.

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

Referencias

1. Goldstein EJC. Anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis. 1996;23 Suppl 1: S97-104.
2. Finegold SM. Anaerobic bacteria in human disease. New York: Academic Press; 1977. pp. 201-17.
3. Drosher CW, Rosemblatt JE, Wilson WR, Ilstrup DM. Anaerobic bacteremia: decreasing rate over a 15-year period. Rev Infect Dis. 1991;13:633-6.
4. Lombardi DP, Engleberg NC. Anaerobic bacteremia:

incidence, patient characteristics, and clinical significance. Am J Med. 1992;92:53-60.
5. Morris AJ, Wilson MI, Mirrett S, Reller LB. Rationale for selective use of anaerobic blood cultures. J Clin Microbiol. 1993,31:2110-3.
6. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. Ann Intern Med. 1993;119:270-2.
7. Ayala-Gaytán JJ, Alemán-Bocanegra MC, Guajardo-Lara CE, Valdovinos-Chávez SB. Bacteriemia asociada a catéter central, revisión de cinco años en pacientes hospitalizados. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010;48:145-50.
8. Martin WJ. Routine anaerobic blood cultures: reasons for continued use. Clin Microbiol News.1992;14:133-5.
9. Kellogg JA. Selection of a clinically satisfactory blood culture system: the utility of anaerobic media. Clin Microbiol News. 1995;17:121-8.
10. Cockerill FR, Hughes JG, Vetter EA, Mueller RA, Weaver AL, Ilstrup DM, et.al. Analysis of 281,797 consecutive blood cultures performed over an eight-year period: trends in microorganisms isolated and the value of anaerobic culture of blood. Clin Infect Dis. 1997;24:403-18.
11. Salonen JH, Eorola E, Meurman O. Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis. 1998;26:1413-7.
12. Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I. Anaerobic bacteremia: declining rate over a 15-year period. Rev Infect Dis. 1991;13:1255-6.
13. Urban E. Five-years retrospective epidemiological survey of anaerobic bacteremia in a university hospital and review of the literature. Eur J Microbiol Inmunol. 2012;2:140-7.
14. Lark RL, McNeil SA, VanderHyde K, Noorani A, Uberti J, Chenoweth C. Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001;33:338-43.
15. Grohs P, Mainardi JL, Podglajen I, Hanras X, Eckert C, Buu-Hoï A, et.al. Relevance of routine use of the anaerobic blood culture bottle. J Clin Microbiol. 2007;45:2711-5.
16. Chiueh TS, Lee SY, Tang SH, Lu JJ, Sun JR. Predominance of Enterobacteriaceae isolates in early positive anaerobic blood culture bottles in BacT/Alert system. J Clin Lab Anal. 2013;27:113-20.
17. Passerini R, Cassatella MC, Salvatici M, Bottari F, Mauro C, Radice D, et.al. Recovery and time to growth of isolates in blood culture bottles: comparison of BD Bactec Plus Aerobic/F and BD Bactec plus Anaerobic /F bottles. Scand J Infect Dis. 2014;46:288-93.
18. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et.al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:1987-94.
19. Kerremans JJ, Verboom P, Stijnen T, Hakkaart-van Roijen L, Goessens W, Verbrugh HA, et al. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing reduce antibiotic use and accelerate pathogen-directed antibiotic use. J Antimicrob Chemother. 2008;61:428-35.
20. Beuvingn J, van der Donk CF, Linssen CF, Wolffs PF, Verbon A. Evaluation of direct inoculation of the BD PHOENIX system from positive BACTEC blood cultures for both Gram-positive cocci and Gram-negative rods. BMC Microbiol. 2011;11:155-62.
21. Wimmer JL, Long SW, Cernoch P, Land GA, Davis JR, Musser JM, et al. Strategy for rapid identification and antibiotic susceptibility testing of Gram-negative bacteria directly recovered from positive blood cultures using the Bruker MALDI Biotyper and the BD Phoenix system. J Clin Microbiol. 2012;50:2452-4.
22. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Land GA, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. Arch Pathol Lab Med. 2013;137:1247-54.
23. Zadroga R, Willams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, et.al. Comparison of two blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. Clin Infect Dis. 2013;56:790-7.

Índice cintura-cadera y sangrado perioperatorio en pacientes sometidos a prostatectomía radical

Waist-hip ratio and perioperative bleeding in patients who underwent radical prostatectomy

Víctor León-Ramírez,[a]
Janaí Santiago-López,[b]
Juan Gabriel Reyes-Rivera,[c]
Edgar Miguel-Soto[c]

Background: Radical prostatectomy is associated with perioperative bleeding and multiple transfusions. Abdominal obesity is a perioperative risk factor. We suggest that the adipocytes have a protective effect in oncological patients undergoing radical prostatectomy. The aim was to evaluate the effect of waist-hip ratio (WHR) on the amount of bleeding and perioperative transfusion requirements in oncological patients undergoing radical prostatectomy.
Methods: We performed a cohort study in 156 patients. We had two groups: the control group (WHR < 0.95) and the problem group (WHR ≥ 0.95). Blood loss and fractions transfused during surgery and in the postoperative period were recorded. In the analysis of variables, for descriptive statistics we used measures of central tendency and dispersion. Inferential statistics was obtained by chi square, Student's *t* test, Mann-Whitney U and ANOVA. A $p < 0.05$ was significant.
Results: We found significant differences in weight, body mass index, waist, WHR, perioperative bleeding, fractions transfused, permanence of the catheter, and hospital days.
Conclusion: Patients who underwent radical prostatectomy with a WHR ≥ 0.95 had a magnitude of perioperative bleeding and transfusion requirements with a WHR < 0.95.

Keywords
Waist-hip ratio
Prostatectomy
Bleeding
Abdominal obesity

Introducción: la prostatectomía radical se asocia con sangrado perioperatorio y múltiples transfusiones. La obesidad abdominal representa un factor de riesgo perioperatorio. Sugerimos un efecto protector del adipocito en pacientes oncológicos sometidos a prostatectomía radical. El objetivo fue evaluar el efecto del índice cintura-cadera (ICC) sobre la magnitud del sangrado y los requerimientos perioperatorios de transfusiones en pacientes oncológicos sometidos a prostatectomía radical.
Métodos: estudio de cohorte en 156 pacientes. Se integraron dos grupos: el control (ICC < 0.95) y el problema (ICC > 0.95); se registraron la magnitud del sangrado y las fracciones transfundidas durante la cirugía y en el postoperatorio. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, así como chi cuadrada, *t* de Student, *U* de Mann-Whitney y ANOVA. Una $p < 0.05$ fue significativa.
Resultados: encontramos diferencias significativas en el peso, índice de masa corporal, cintura, índice cintura-cadera, sangrado perioperatorio, fracciones transfundidas, permanencia de la sonda y días de hospitalización.
Conclusión: los pacientes sometidos a prostatectomía radical con ICC ≥ 0.95 tuvieron un sangrado y requerimientos transfusionales perioperatorios menores que aquellos con un ICC < 0.95.

Palabras clave
Relación cintura-cadera
Prostatectomía
Sangrado
Obesidad abdominal

[a]Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
[b]Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI
[c]Servicio de Anestesiología, Departamento de Cirugía, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "La Raza"

Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Víctor León-Ramírez
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22181
Correo electrónico: viler15@hotmail.com

Recibido: 22/12/2014 **Aceptado:** 04/03/2015

La prostatectomía radical (PR) es el tratamiento estándar de oro para la obstrucción prostática sintomática del tracto urinario inferior, pero se asocia tradicionalmente con sangrado perioperatorio y un alta tasa de transfusión. El sangrado durante y después de la cirugía tiene una incidencia de 2.5 % y puede llevar a una morbilidad y mortalidad significativas.[1-4]

El sangrado perioperatorio se ha atribuido a fibrinólisis local y sistémica generada por la liberación de urocinasa de las vías urinarias durante el procedimiento quirúrgico y a la liberación de activador del plasminógeno tisular (t-PA) por la manipulación del tejido prostático (ambos liberados localmente y, posteriormente, al torrente sanguíneo).[5-8] La fibrinólisis es diagnosticada por medio de la titulación en sangre periférica de los productos de degradación de la fibrina, como el dímero D.[9] Se han identificado, además, otras alteraciones en la coagulación, como trombocitopenia, hipofibrinogenemia y la prolongación del tiempo de protrombina.[10,11]

Para caracterizar las pérdidas sanguíneas intraoperatorias y los requerimientos transfusionales de los pacientes sometidos a PR, se han determinado factores predictivos de riesgo independientes, entre los que encontramos el tamaño de la próstata, tabaquismo, los niveles de creatinina, el tiempo anestésico quirúrgico, el sobrepeso y la obesidad.[12] Generalmente se acepta que condiciones comórbidas, como la obesidad, representan un importante factor de riesgo perioperatorio; sin embargo, algunos estudios previamente publicados en la literatura sugieren la posibilidad de un efecto protector del adipocito en pacientes con riesgo de sangrado. Aunque esta asociación ha sido escasamente estudiada y los resultados obtenidos muestran una marcada heterogeneidad, se ha señalado una posible relación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y el sangrado peroperatorio.[13]

Con base en lo anterior pretendemos estudiar el efecto del índice cintura-cadera (ICC) sobre la magnitud del sangrado y los requerimientos transfusionales perioperatorios en pacientes sometidos a PR. Para el desarrollo de nuestro estudio hemos considerado que la definición de obesidad en función al IMC presenta algunas limitaciones desde un punto de vista clínico. Si bien se ha consensuado que la obesidad debe ser definida en función del IMC y se han asumido valores superiores a 30 kg $(m^2)^{-1}$ para su conceptualización, existe la noción que indica que la obesidad está determinada en función de la localización del exceso de grasa, mas no así con el exceso de peso, lo cual sustenta la premisa de que una elevada proporción de grasa abdominal define mejor el concepto y, por tanto, la variable antropométrica que mejor la estima es la relación existente entre las circunferencias de la cintura y de la cadera (ICC).[14]

Existen evidencias que demuestran que aquellos pacientes que presentan expansión de la grasa abdominal, especialmente del tejido adiposo visceral, desarrollan un proceso inflamatorio crónico de bajo nivel, que se caracteriza por disfunción endotelial, hipercoagulabilidad, hipofibrinólisis y activación plaquetaria.

Entre las alteraciones asociadas con disfunción endotelial derivadas de la expansión de la grasa abdominal encontramos la expresión de moléculas de adhesión; la disminución de la síntesis de óxido nítrico (ON) y prostaciclina (PGI2); la disminución de la sensibilidad del músculo liso vascular a los vasodilatadores de origen endotelial; el aumento de la liberación de endoperóxidos y de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS); el incremento de la secreción de endotelina 1 (ET-1) y de la concentración sérica de la forma soluble de la molécula de adhesión celular vascular-1 (sVCAM-1), entre otras, lo que se ve favorecido por algunas adipoquinas, como la interleucina-1 (IL-1), el interferón-gamma (IFN-gamma), la E-selectina por interleucina-1beta (IL-1beta) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa).

En lo que se refiere a la coagulación, se han encontrado niveles elevados de fibrinógeno, de tres de los factores dependientes de la vitamina *K* (VII, IX y X), del factor XIII y del factor von Willebrand. La hiperfibrinogenemia se explica principalmente porque las adipoquinas interleucina-6 (IL-6) y el TNF-alfa inducen la síntesis de proteínas de fase aguda, como el fibrinógeno y la proteína *C* reactiva (PCR) a nivel hepático. En cuanto a los cambios del sistema fibrinolítico, se caracterizan principalmente por un aumento de la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), por los adipocitos y las plaquetas. En lo que se refiere a hiperactividad plaquetaria, inicialmente las plaquetas en reposo se unen al endotelio dañado a través de las moléculas P-selectina (PSGL-1 [del inglés *P-selectin glycoprotein ligand-1*]), lo que genera cambios conformacionales por la unión GPIb/FVW y posteriormente vía integrinas (GPIIb-IIIa/ ICAM-1 o aV-beta-3). Así, las plaquetas se activan. La LDLox puede contribuir a su activación, ya que estas presentan receptores de LDLox (CD36 y LOX-1). Una vez activadas, secretan múltiples moléculas, entre las que podemos mencionar: IL-1 y CD40L, MCP-1 (del inglés *monocyte chemoatractant protein*); PF4, CXCR3, citoquinas, RANTES (CCL5), PDGF (del inglés *platelet-derived growth factor*), ENA-78 (*epitelial neutrophil activating peptide-78*), CXCL5, agonistas plaquetarios (ADP, TxA2) y serotonina, entre otras. Esta respuesta aumentada de las plaquetas disminuye la fluidez de su membrana debido a

Cuadro I Variables preoperatorias de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Grupo control (ICC < 0.95) *n* = 69	Grupo problema (ICC > 0.95) *n* = 87	*p*
Edad (en años)	63.97 ± 7.01	64.23 ± 6.15	0.883
Peso (en kg)	66.42 ± 12.91	82.63 ± 16.95	0.017*
Talla (en cm)	164.02 ± 0.13	161.98 ± 0.11	0.752
IMC (en kg/cm^2)	24.31 ± 3.04	29.80 ± 4.02	0.047*
Contorno cintura (en cm)	86.73 ± 5.7	103.99 ± 6.9	0.025*
Contorno cadera (en cm)	102.97 ± 5.2	103.03 ± 3.0	0.673
ICC (en cm)	0.91 ± 0.03	1.01 ± 0.05	0.036*
APE (ng/mL-1)	9.7 ± 4.5	10.2 ± 5.1	0.583
ASA (I/II/III/IV)	0/14/46/9	0/18/57/12	0.642
Estadio Gleason (D/MD/PD)	18/41/10	23/51/13	0.712

IMC = índice de masa corporal; ICC = índice cintura-cadera; ASA: American Society of Anesthesiologists; APE = antígeno prostático específico; D = diferenciado; MD = moderadamente diferenciado; PD = poco diferenciado
*Valores con significación estadística

cambios en su composición lipídica, lo cual hace que aumente el metabolismo del ácido araquidónico con incremento en la producción de agonistas plaquetarios y aumento de calcio libre intracelular. Esto favorece la agregación de las plaquetas. Por otra parte, se incrementan los niveles séricos de adiponectina y de leptina, lo cual promueve aún más la activación del endotelio, y ayuda en el reclutamiento de otras plaquetas.

Si bien desde el punto de vista fisiopatológico estas variaciones son consideradas factor de riesgo quirúrgico, por promover un estado protrombótico, pueden alcanzar una significación clínica en algunos pacientes que están programados para cirugía y que tienen alto riesgo de sangrado.

Así, consideramos que el tejido adiposo es un órgano secretor y endocrino complejo que puede contribuir en forma benéfica a contrarrestar los efectos deletéreos de la fibrinólisis, minimizando el sangrado postquirúrgico y disminuyendo los requerimientos transfusionales en el perioperatorio de pacientes sometidos a prostatectomía radical.[15-17]

Métodos

Con la aprobación de la Comisión de Investigación Científica del Hospital se realizó en un grupo de 156 pacientes de la institución un estudio de cohortes, prospectivo, longitudinal y abierto, para evaluar el efecto que tiene el índice cintura-cadera sobre la magnitud del sangrado y los requerimientos transfusionales perioperatorios en pacientes oncológicos sometidos a prostatectomía radical. Se incluyeron aquellos pacientes programados en forma electiva, que contaban con coagulograma preoperatorio normal, sin antecedentes de discrasias sanguíneas congénitas o adquiridas, con riesgo anestésico quirúrgico según la ASA I-IV que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron aquellos que se rehusaron a ser transfundidos, con creatinina sérica mayor de 2.0 mg/dL, que contaban con antecedente de tabaquismo importante (índice tabáquico > 30) y aquellos que ingerían anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios en los 10 días previos al evento quirúrgico. Durante la valoración preoperatoria, se midieron las variables antropométricas de los pacientes, como peso,

talla, contorno cintura y contorno cadera, y se identificó a aquellos pacientes con un índice cintura-cadera < 0.95, con lo que se integró así el grupo control; asimismo, aquellos con un índice cintura-cadera ≥ 0.95 integraron el grupo problema. En aquellos casos en que el paciente contaba con medicación previa, la continuó recibiendo, a excepción de aquellos medicamentos que intervenían en la coagulación; si el paciente contaba con fármacos inhibidores de la glucoproteína IIB/IIIA o infusión de heparina, estos fueron suspendidos seis horas previas al evento quirúrgico.

A su llegada al quirófano, a todos los pacientes se les monitoreó la presión arterial no invasiva (PANI), la frecuencia cardiaca (FC), se les hizo electrocardiografía continua (EKG) y se les midió la saturación de oxígeno (SpO_2) con un equipo multiparámetro. Se les instaló una cánula nasal para la administración de oxígeno suplementario a un flujo de 2 L/min. La técnica anestésica fue a consideración del anestesiólogo tratante, además de iniciar una infusión de cristaloides de 7 mL/kg/hr. Posteriormente se procedió a la canulación de la arteria radial y del acceso venoso periférico de alto flujo, previa infiltración local y se monitoreó el coagulograma, en específico, el tiempo de protrombina (TP), el tiempo parcial de tromboplastina (TTP), el índice internacional normalizado (INR) y el hemograma (hemoglobina [Hb], hematocrito [Hto], plaquetas), en los dispositivos ABL 5 Radiometer RCopenhagen y ACL TOP IL, respectivamente. Durante el transanestésico se tomaron muestras de la línea arteria en intervalos de una hora, como guía de la terapeútica transfusional. Las muestras recolectadas se enviaron de forma inmediata al laboratorio central para ser procesadas. La hemoglobina límite para la administración de concentrado eritrocitario fue de 9 mg/dL, considerando en todo caso la situación particular de cada paciente.

El registro de las variables se hizo en cuatro tiempos diferentes: T0: valores basales, a su llegada a quirófano, antes de iniciar la cirugía; T1: a su llegada a la unidad de cuidados intensivos postanestésicos (UCPA); T2: veinticuatro horas después de terminada la cirugía y T3: al momento del retiro de drenajes.

Los resultados se registraron en la hoja de recolección de datos, además de los siguientes datos: el tiempo total de anestesia, tiempo de cirugía, las pérdidas hemáticas, así como la hemorragia y las fracciones de la misma que fueron transfundidas desde su llegada a quirófano hasta el retiro de drenajes (perioperatorio).

Se empleó estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Para variables cuantitativas con distribución normal se obtuvo una media aritmética y desviación estándar y para variables cualitativas nominales, tazas de razones y proporciones. La estadística inferencial se aplicó con la prueba de chi cuadrada en el caso de variables cualitativas, con *t* de Student para variables cuantitativas paramétricas y *U* de Mann-Whitney en las no paramétricas. Para complementar el análisis de contenido se hizo un análisis de la varianza (ANOVA). Esto último permitió observar posibles diferencias de los promedios de magnitud del sangrado en función del tiempo. En todos los casos un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. La información se procesó con el software SPSS, versión 22.0.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 163 pacientes sometidos a prostatectomía radical en el periodo comprendido de febrero de 2011 a octubre de 2014; quedaron excluidos cinco del análisis por ser reintervenidos al presentar sangrado secundario a deficiencias en la técnica quirúrgica y dos más por presentar reacción transfusional, por lo que quedaron un total de 156 pacientes.

Cuadro II Variables transoperatorias de los pacientes del estudio

Variable	Grupo I (ICC < 0.95) *n* = 69	Grupo II (ICC > 0.95) *n* = 87	*p*
Tiempo quirúrgico (en minutos)	156.05 ± 33.1	201.15 ± 32.3	0.083
Tejido prostático (en g)	67.8 ± 31.2	69.4 ± 32.6	0.659
Sangrado perioperatorio (en mL)	1492 ± 457	905 ± 175	< 0.001*
Transfusión (unidades)	7.9 ± 2.1	4.2 ± 2.4	< 0.001*

*Valores con significación estadística

Cuadro III Sangrado postoperatorio de los pacientes estudiados

Variable	Grupo I (ICC < 0.95) *n* = 69	Grupo II (ICC > 0.95) *n* = 87	*p*
T1	1102 ± 343	649 ± 128	< 0.001*
T2	299 ± 86	177 ± 32	< 0.001*
T3	91 ± 28	79 ± 15	0.047*

T1 = tiempo a la llegada de los pacientes a la unidad de cuidados postanestésicos; T2 = 24 horas después de terminada la cirugía; T3 = al momento del retiro de drenajes
*Valores estadísticamente significativos

En cuanto a las variables preoperatorias, la edad promedio fue de 64.1 años con un rango de 47 a 78 años de edad y la desviación estándar (DE) fue de 6.58. El peso promedio fue de 73.84 kg con un rango de 59 a 109 kg y la DE fue de 14.93. La talla promedio fue de 1.63 m con un rango de 1.52 a 1.89 m y la DE fue de 0.12. El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 27.45 kg/m^2 con un rango de 21.18 a 36.84 kg/m^2 y la DE fue de 3.53. El contorno de la cintura promedio fue de 99.42 cm con un rango de 82.5 a 117.7 cm y la DE fue de 6.3. El contorno de la cadera promedio fue de 103 cm con un rango de 94 a 110 cm y la DE fue de 4.1. El índice cintura-cadera (ICC) promedio fue de 0.96 con un rango de 0.87 a 1.19 y la DE fue de 0.08. El 66.03 % de los pacientes tenía un estado físico de la ASA de III. El 100 % contaba con diagnóstico de carcinoma prostático. El 88.46 % de los pacientes presentó comorbilidades asociadas, de las cuales en el 55.76 % eran múltiples. Se evidenció hipertensión arterial sistémica en 61.6 % de los pacientes, diabetes mellitus 2 en 59.2 %, dislipidemia en 17.2 % y antecedente de infarto agudo de miocardio en 9.2 %. El valor promedio del antígeno prostático específico (APE) prequirúrgico fue de 10.1 ng/mL-1, con un rango de 3.9 a 23.1 ng/mL y la DE fue de 4.8 ng/mL. Se analizaron los valores prequirúrgicos de estadio de Gleason en las biopsias transrectales de próstata; se encontró tumor bien diferenciado (Gleason 2-4) en 41 pacientes (26.28 %), moderadamente diferenciado (Gleason 5-7) en 91 (58.33 %) y pobremente diferenciado (Gleason 8-10) en 24 pacientes (15.39 %). Los dos grupos fueron comparables en términos de edad, talla, contorno cadera, estado físico (ASA), cifras de APE y estadio Gleason de la biopsia. No obstante encontramos diferencias significativas en cuanto al peso, el IMC, el contorno cintura y el ICC (cuadro I).

En lo que respecta a las variables transoperatorias, el tiempo quirúrgico promedio fue de 195.3 minutos (con un rango de 105-207 minutos), DE 32.7. En promedio, el peso del tejido prostático resecado fue de 68.6 g (rango 22-147 g), DE 31.9. La hemorragia transoperatoria cuantificada fue en promedio de 860 mL (rango 360-2125 mL), DE 316 mL. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al peso del tejido prostático resecado, no así para el tiempo quirúrgico ($p < 0.034$) y el sangrado perioperatorio ($p < 0.001$).

Se requirió de transfusión de sangre y sus fracciones en 100 % de los casos; se administraron entre 2 y 10 unidades (media 6.4). El 81.5 % recibió concentrados eritrocitarios, el 79.1 % recibió plasma fresco congelado y el 1.5 % recibió concentrados plaquetarios. El número de unidades transfundidas en el grupo I fue de 7.9, frente a las del grupo II que tuvo 4.2 ($p < 0.001$) (cuadro II).

Al evaluar el sangrado postoperatorio a su llegada a la UCPA, a las veinticuatro horas después de terminada la cirugía y al momento del retiro de drenajes, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los volúmenes analizados en los tres tiempos diferentes (cuadro III).

Adicionalmente, el tiempo de sonda promedio fue de ocho días (rango de 3 a 12 días) y la estancia media hospitalaria fue de 4.1 días (rango 2-7 días) (cuadro IV).

Podemos concluir que los pacientes oncológicos sometidos a prostatectomía radical con un ICC ≥ 0.95 tienen una magnitud de sangrado y de requerimientos transfusionales perioperatorios menor que los pacientes con un ICC < 0.95.

Discusión

La prostatectomía radical es uno de los procedimientos urológicos más frecuentes. El sangrado durante y después de la resección prostática es una de las complicaciones más temidas en las salas de cirugía. La

Cuadro IV Variables postoperatorias de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Grupo I (ICC < 0.95) *n* = 69	Grupo II (ICC > 0.95) *n* = 87	*p*
Tiempo de sonda (en días)	7.2 ± 4.8	5.8 ± 2.8	< 0.001*
Estancia hospitalaria (en días)	6.6 ± 0.4	3.4 ± 1.4	< 0.001*

*Valores con significación estadística

incidencia observada en nuestro estudio es comparable a la registrada en otros trabajos.[1-4]

Chang *et al*.[12] informan un porcentaje de casos de reintervención por deficiencias en la técnica quirúrgica en pacientes con obesidad o sobrepeso que va del 1 al 7 %; en nuestra población este accidente se presentó en cinco pacientes (3.06 %), los cuales fueron excluidos del estudio. Habría que considerar que el promedio de IMC para ese grupo de pacientes fue de 32.27 kg/m^2 y el promedio de ICC fue de 0.98, por lo que podríamos asumir dificultades en la técnica quirúrgica, las cuales son secundarias al exceso de grasa corporal.

En el resto de los pacientes, la mayoría de las veces es difícil esclarecer la etiología del sangrado, lo que hace necesaria la identificación de factores de riesgo asociados. Existen series en las que se analiza el sangrado perioperatorio durante la prostatectomía radical, las cuales evidencian el tabaquismo, los niveles de creatinina, el tamaño de la próstata, el tiempo anestésico, el tiempo quirúrgico, el sobrepeso y la obesidad como factores determinantes del mismo.[1-7]

Es claro que nuestros pacientes tienen un tamaño de la próstata y un antígeno prostático específico más alto al compararlo con las series norteamericanas y europeas. Esas características han sido asociadas como factores predictores independientes de sangrado.[9-11] Pero hay que tener en cuenta que en nuestro medio el diagnóstico del paciente puede no ser tan temprano u oportuno como en países industrializados, y de alguna forma esto puede afectar el momento de la cirugía, así como sus resultados.

En lo que respecta a los estadios de Gleason, nuevamente al comparar con las diferentes series estos datos se encuentran dentro del rango reportado.[4,6,9,18]

Los tiempos quirúrgicos, así como los tiempos anestésicos, estuvieron dentro de los estándares acostumbrados; sin embargo, al compararlos a nivel institucional con las diferentes series estos datos se encuentran por encima del rango reportado en series norteamericanas y europeas, y esto pude deberse a que nuestra institución es un hospital escuela.[9-11]

Respecto al sangrado, se cuantificó un promedio de 860 mL, con rangos entre 360 y 2125 mL, que al compararlo con las diferentes series, también se encuentra por encima del rango reportado.[4,6,9-11,19] Esto puede deberse a que al incrementarse los tiempos quirúrgicos, se incrementan los tiempos de exposición y por tanto las pérdidas sanguíneas.

En el 2008, Bossa *et al*.[13] reportaron evidencia del IMC y las adipoquinas como factores protectores del sangrado excesivo. De modo similar, con el presente estudio se pone en evidencia una disminución significativa del sangrado perioperatorio y los requerimientos transfusionales, con repercusión clínica importante. Esta afirmación se contrapone a lo reportado por Chang *et al*.[12]

En cuanto al tiempo de permanencia de la sonda urinaria y los días de estancia hospitalaria, al comparar estos datos con los de las diferentes series se encuentran dentro del rango reportado;[4,6,9-11,18] sin embargo, las diferencias intergrupales se asocian a reducción de costos institucionales en el grupo de pacientes con un ICC > 0.95.

Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio ponen en evidencia la posible correlación entre la proporción de grasa abdominal y el sangrado perioperatorio durante la prostatectomía radical, y se confirma que un ICC < 0.95 se asocia a sangrado perioperatorio, lo cual puede ser de gran ayuda para guiar el manejo transoperatorio mediante el empleo de terapias empíricas, y pruebas diagnósticas o terapéuticas, ya sea con productos sanguíneos o agentes antifibrinolíticos mediante el empleo del tromboelastógrafo.

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

Referencias

1. ElFadil MA, Ahmed IA, Ahmed MG, Saad MS, Bahar YM. Risk factors in prostatectomy bleeding: preoperative urinary infection is the only reversible factor. Eur Urol. 2000;37:199-204.
2. Shrestha BM, Prasopshanti K, Mathanhelia SS, Peeling WB. Blood loss during and after transurethral resection of prostate: a prospective study. KUMJ. 2008;6(23):329-34.
3. Al'-Shukri SKh, Goloshchapov ET, Lukichev GB. Application of fibrinolysis inhibitor tranexam in transurethral resection of the prostate. Urologiia. 2011;(2):41-3.
4. Stav K, Rahimi-Levene N, Lindner A, Siegel YI, Zisman A. Retropubic radical prostatectomy: associated blood loss and transfusion requirements--a two-decade perspective review. Isr Med Assoc J. 2005;7(2):103-6.
5. Ziegler S, Ortu A, Reale C, Proietti R, Mondello E, Tufano R, et al. Fibrinolysis or hypercoagulation during radical prostatectomy? An evaluation of thrombelastographic parameters and standard laboratory tests. Eur J Anaesthesiol. 2008;25(7):538-43.
6. Moul JW, Sun L, Wu H, McLeod DG, Amling C, Lance R, et al. Factors associated with blood loss during radical prostatectomy for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen (PSA)-era: an overview of the Department of Defense (DOD) Center for Prostate Disease Research (CPDR) national database. Urol Oncol. 2003;21(6):447-55.
7. Nielsen JD, Gram J, Fabrin K, Holm-Nielsen A, Jespersen J. Lack of correlation between blood fibrinolysis and the immediate or post-operative blood loss in transurethral resection of the prostate. Br J Urol. 1997;80:889-93.
8. Gempeler FE, Díaz L, Murcia PC. Evaluación de la coagulación en prostatectomía. Rev Col Anest. 2009;37(3):202-11.
9. Tagawa ST, Dorff TB, Rochanda L, Ye W, Boyle S, Raghavan D, et al. Subclinical haemostatic activation and current surgeon volume predict bleeding with open radical retropubic prostatectomy. BJU Int. 2008;102(9):1086-91.
10. Hahn R, Essen P. Blood coagulation status after transuretral resection of the prostate. Scand J Urol Nephrol. 1994;28:385-94.
11. Özmen S, Kosar A, SayinA, Aydin C, Yavuz L. Effect of transurethral resection of the prostate on blood coagulation test results. Urologia Internationalis. 2003;70(1):27-30.
12. Chang IH, Byun SS, Hong SK, Lee SE. Assessing the body mass index of patients might help to predict blood loss during radical retropubic prostatectomy in Korean men. BJU Int. 2007;99(3):570-4.
13. Bosa OF, Brouard M, Jiménez JJ, Iribarren JL, Enjuanes GC, Ferrer HJ, et al. Índice de masa corporal y adipoquina como factores protectores del sangrado excesivo en el postoperatorio de cirugía cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2008; 61 (suppl 3):1-207:46.
14. Seidell JC, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. Waist and hip circumference have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: The Quebec family study. Am J Clin Nutr. 2001;74:315-21.
15. Cachofeiro V, Miana M, Martín FB, Heras N, Lahera VI. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. Rev Esp Obes. 2006;4(4):195-204.
16. Suemitsu R, Sakoguchi T, Morikawa K, Yamaguchi M, Tanaka H, Takeo S. Effect of Body Mass Index on Perioperative Complications in Thoracic Surgery. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2008;16:463-7.
17. Wigfield CH, Lindsey JD, Muñoz A, Chopra PS, Edwards NM, Love RB. Is extreme obesity a risk factor for cardiac surgery? An analysis of patients with a BMI > or = 40. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;29:434-40.
18. Andrade SC, Sejnaui SJ, Caicedo CJ, Hernández GC, Villareal N, Garcia JC. Prostatectomía radical por laparoscopia: experiencia de 69 casos de un solo centro y factores predictivos para márgenes quirúrgicas positivas. Urol Colomb. 2011;20(1):35-43.

De la evidencia a la experiencia: concordancia en el manejo tópico de la psoriasis

Fermín Jurado-Santa Cruz[a], Francisco Páez-Agraz[b,c]

From evidence to expertise: concordance in the topical management of psoriasis

Vulgar psoriasis is an inflammatory cutaneous-systemic disease, chronic and intermittent. Its etiology is not defined, and it has a higher risk of comorbidities which affect the patients' quality of life. The objectives of this trial were establishing the concordance between Guía de Práctica Clínica (GPC) of the plaque psoriasis pharmacological treatment and the clinical practice of a group of Mexican dermatologists, experts in the psoriasis topical treatment; as well as weighing up the interest and knowledge of quality of life and adherence to treatment. A Delphi questionnaire was applied to 30 experts to explore their therapeutic behavior and attitudes toward the assessment of quality of life and treatment adherence. A meeting was held with a subgroup of 10 dermatologists to analyze the results. A second questionnaire was responded to distinguish the decisions taken for topical treatment in institutional and private practice, as well as other items unexplored in the first questionnaire. After analyzing the questionnaires results, it was clear that the data published in the Guía de Práctica Clínica and the prescriptive attitude of the experts are consistent with respect to the topical treatment for plaque psoriasis. There is also agreement on the attitude about drug prescriptions between the physicians in the private and institutional medical care, although in the private practice it is more common to use vitamin D analogues and corticosteroids and the salicylic acid replaces corticosteroids in the institutions.

Keywords	Palabras clave
Psoriasis	Psoriasis
Topical administration	Administración tópica
Quality of life	Calidad de vida

Recibido: 03/03/2015 **Aceptado:** 28/04/2015

La psoriasis vulgar es una enfermedad inflamatoria cutáneo-sistémica, de evolución crónica e intermitente, sin etiología definida por completo, genéticamente determinada, fisiopatológicamente autoinmune, con características de enfermedad autoinflamatoria y con un mayor riesgo de comorbilidades que impacta la calidad de vida de los pacientes. Afecta a personas de cualquier edad, con predominio en adultos jóvenes. Puede asociarse con otros padecimientos inflamatorios como artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad cardiovascular. A nivel mundial, su prevalencia se calcula en 2 %.[1] Se considera que en México hay aproximadamente 2.5 millones de personas afectadas, de las cuales 80 % padece formas leves y el resto de moderadas a severas.[2] La psoriasis vulgar es una de las 15 enfermedades crónicas de la piel más frecuentes en México.

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de placas eritematoescamosas, con predominio en salientes óseas. Existen diferentes variedades clínicas que han sido clasificadas con base en la topografía, morfología, edad de inicio, extensión (BSA, del inglés body surface area), severidad (o PASI por el Psoriasis Area Severity Index) y calidad de vida (DLQI, de Dermatology Life Quality Index).[3]

Esta dermatosis no cuenta con un tratamiento específico, suele requerirse individualización y modificación de acuerdo con las características y la evolución clínica de cada caso. Deben tomarse en cuenta algunos antecedentes para definir el abordaje inicial, como los tratamientos tópicos y sistémicos previos, los hallazgos en la exploración física y la presencia de comorbilidades; además, se deben determinar las posibles contraindicaciones de los diversos tratamientos disponibles. También se deben tomar en consideración los factores sociales, la calidad de vida, el nivel cultural y la adherencia al tratamiento, así como los factores económicos y la disponibilidad de las terapias.[4] Los tratamientos aplicados a cada paciente pueden variar con el tiempo, modificar su eficacia, generar intolerancia o incluso riesgo de toxicidad, lo cual debe ser evaluado por el dermatólogo.[4]

[a]Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", Secretaría de Salud del Distrito Federal
[b]Unidad de Asesoría en Investigación, Servicios de Atención Psiquiátrica, Secretaría de Salud
[c]Instituto para el Fortalecimiento de Capacidades en Salud, Focus Salud México, S.C.

Distrito Federal, México

Comunicación con: Fermín Jurado-Santa Cruz
Teléfonos: 5538 4314, 5538 7033, 5532 5638
Correo electrónico: fer_jur_sc@hotmail.com

Resumen

La psoriasis vulgar es una enfermedad inflamatoria cutáneo-sistémica, de evolución crónica e intermitente, sin etiología definida y con mayor riesgo de comorbilidades que afectan la calidad de vida de los pacientes. Los objetivos del estudio fueron conocer la concordancia entre las guías de práctica clínica (GPC) del tratamiento farmacológico de la psoriasis en placas y la práctica clínica de un grupo de dermatólogos mexicanos expertos en el tratamiento tópico de la psoriasis, así como ponderar el interés y el conocimiento de la calidad de vida y el apego a tratamiento. Se aplicó un cuestionario Delphi a 30 expertos para explorar su conducta terapéutica tópica y las actitudes hacia la evaluación de la calidad de vida y el apego al tratamiento. Se realizó una reunión con un subgrupo de 10 dermatólogos para analizar los resultados. En una reunión se contestó un segundo cuestionario y se resolvieron las discrepancias para la toma de decisiones en tratamiento tópico en los ámbitos privado e institucional, así como algunos otros temas no explorados en la primera etapa. Al analizar los resultados de las encuestas, se encontró que existe concordancia entre lo publicado en la GPC y la conducta prescriptiva de los expertos en lo referente al tratamiento tópico de la psoriasis en placas. En cuanto a la conducta de prescripción entre la práctica privada y la institucional se encontraron puntos de coincidencia, excepto que en la primera se prefiere utilizar análogos de vitamina *D* y corticosteroides, mientras que en la segunda, el ácido salicílico sustituye a los corticosteroides.

Los objetivos de este estudio fueron conocer la concordancia entre la guía de práctica clínica (GPC) "Tratamiento farmacológico para pacientes adultos con psoriasis en placas", publicada por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC),[5] y la práctica clínica de un grupo de dermatólogos mexicanos, expertos en psoriasis, en el tratamiento tópico de esta enfermedad. También se buscó hacer patente la importancia de considerar la calidad de vida y el apego a tratamiento en los pacientes con esta dermatosis. Las GPC,[5] como explica el CENETEC (institución responsable de la publicación de esta guía), constituyen "un elemento de rectoría en la atención médica, cuyo objetivo es establecer un referente nacional para favorecer la toma de decisiones clínicas y gerenciales, basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible, a fin de contribuir a la calidad y la efectividad de la atención médica."[5]

La GPC mencionada fue elaborada por los grupos de desarrollo de acuerdo con la metodología consensuada por las instituciones públicas que integran el Sistema Nacional de Salud de México: la Secretaría de Salud, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), la Secretaría de Defensa Nacional (SEDENA), la Secretaría de Marina (SEMAR), el Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF) y Petroleos Mexicanos (PEMEX).

Métodología

Se elaboró un resumen de las GPC mexicanas para el manejo tópico de la psoriasis en pacientes adultos.[5] Más tarde, se aplicó un cuestionario Delphi a un grupo de 30 expertos para explorar su conducta terapéutica tópica. Luego, se aplicó un cuestionario Delphi modificado a un grupo de 30 expertos para explorar su conducta y sus actitudes hacia la evaluación de la calidad de vida y el apego al paciente con psoriasis. Por último, se llevó a cabo una reunión con un subgrupo seleccionado de 10 dermatólogos para analizar los resultados. Se contó con el apoyo de un psiquiatra experto en calidad de vida. El subgrupo de análisis consideró necesario realizar un segundo sondeo Delphi para diferenciar la toma de decisiones en el tratamiento tópico en los ámbitos privado e institucional, así como para valorar algunos otros puntos no explorados en el primer sondeo.

Resumen de la guía de práctica clínica

Para el tratamiento tópico de la psoriasis se utiliza principalmente ácido salicílico, alquitrán de hulla, análogos de la vitamina *D*, corticosteroides, ditranol (antralina), inhibidores de calcineurina, el tazaroteno y la urea.

A continuación se enuncian de manera sintética las evidencias y recomendaciones de uso de cada una de estas alternativas terapéuticas de acuerdo con la GPC mencionada.[5]

Ácido salicílico

El ácido salicílico puede formularse en la mayoría de los vehículos. Se sugiere emplear concentraciones del 5 al 10 % en vaselina sólida en pacientes que tengan psoriasis de leve a moderada. Se deberán prescribir una o dos aplicaciones por día hasta la remisión de las lesiones del paciente. Esta terapia puede combinarse con alquitrán de hulla.

Recomendación: se aconseja su empleo con esteroides tópicos para mejorar la biodisponibilidad de estos últimos. Es adecuado utilizarlo en placas con escama gruesa.[6] Debe evitarse su uso en la región anogenital, los pliegues, las mucosas, los ojos y las áreas de piel sana.

Alquitrán de hulla

Solo seis estudios de más de 19 documentados en las guías de la Sociedad Alemana de Dermatología cumplieron con los criterios de inclusión de las guías clínicas. Uno de ellos fue llevado a cabo con monoterapia, de tal forma que no existe suficiente evidencia para determinar la eficacia de la monoterapia con alquitrán de hulla. En terapia combinada con radiación UV, un PASI de 75 % se registró en 12 de 13 pacientes tras 26 (+ 5.9) sesiones en el estudio de Diette *et al*.[7] Es importante considerar que la luz ultravioleta y el alquitrán son considerados carcinógenos.

Recomendación: no se sugiere su uso como monoterapia para el tratamiento de psoriasis vulgar. El uso de alquitrán de hulla en combinación con terapia UV puede ser considerado en algunos pacientes.[8]

Punto de buena práctica: para la psoriasis de leve a moderada se recomiendan concentraciones del 5 al 10 % en un vehículo como vaselina, por un periodo máximo de cuatro semanas y reducir los días de aplicación durante la fase de mantenimiento. Para piel cabelluda existen preparaciones en champú.[8]

Análogos de la vitamina *D*

La mayor parte de la información disponible se refiere a calcipotriol.

Punto de buena práctica: el calcipotriol se recomienda para la psoriasis de leve a moderada. Como dosis de inicio, hay que prescribir dos aplicaciones por día en áreas afectadas hasta un máximo de 30 % de la superficie corporal, sin exceder los 100 gramos por semana hasta por un año. En cuanto al calcitriol se deben recetar dos aplicaciones diarias en hasta un máximo de 35 % de la superficie corporal, hasta por periodos de seis meses, con periodos más prolongados; sin embargo, no se cuenta con experiencia de acuerdo con lo revisado en las publicaciones sobre esta dermatosis.

La eficacia y la tolerancia de los análogos de la vitamina D3 puede mejorar si se combinan en la terapia inicial con corticosteroides.[8]

La combinación con corticosteroides potentes ha mostrado ser superior a cada fármaco por separado. Un metaanálisis en el que se incluyeron 1500 pacientes con psoriasis vulgar demostró reducción del PASI de alrededor de 70 % a las cuatro semanas de tratamiento con calcipotriol al 0.05 % y dipropionato de betametasona al 0.5 % aplicados una vez al día. Por otro lado, la adición de calcipotriol a terapia con PUVA (*psoralen plus Ultraviolet light*) permite acelerar y mejorar la respuesta al tratamiento.

Recomendación: la combinación de análogos de la vitamina *D*3 y esteroides se sugiere como terapia de inducción en las primeras cuatro semanas para pacientes con psoriasis leve moderada.[9]

Es importante recordar que el efecto del calcipotriol se inhibe cuando se combina con el ácido salicílico y láctico. Además, la luz ultravioleta inhibe los derivados de la vitamina *D*, por lo que deben aplicarse después de la irradiación y no antes.[9]

El calcipotriol es un fármaco seguro incluso en población pediátrica.

Corticosteroides

El empleo de esteroides tópicos clase III para psoriasis vulgar con intensidad de leve a moderada suele ser recomendado.[8] De acuerdo con estudios controlados con adecuada evidencia, los corticosteroides de clase I permiten alcanzar una mejoría de 50 a 68 % tras un periodo de tratamiento de dos semanas. Por otro lado, de acuerdo con el análisis de los resultados de varios estudios doble ciego controlados con placebo, se encontró mejoría clínica buena o excelente en un porcentaje que oscila entre 41 y 72 % de los pacientes con psoriasis tratados con corticosteroides de clase II-VI en periodos de tres semanas. Para elegir la potencia del esteroide se deben tomar en cuenta factores como la extensión de la dermatosis, la topografía de la lesión y la edad del paciente.

Los esteroides de baja potencia se indican en sitios como la cara, las áreas intertriginosas y por periodos cortos; también se pueden aplicar en niños. Otras áreas topográficas en adultos pueden ser tratadas desde un inicio con agentes de mediana o alta potencia. En general, los pacientes con placas gruesas y crónicas pueden requerir tratamiento con esteroides de muy alta potencia, aunque por periodos no mayores de dos a cuatro semanas.[9]

La combinación con ácido salicílico al 5 % mejora el efecto terapéutico de los esteroides, ya que su efecto queratolítico disminuye la escama, lo que favorece la penetración de los esteroides.

Recomendación: se aconseja administrar terapia combinada con reductores o queratolíticos para mejorar la eficacia de los esteroides.[8]

También pueden combinarse corticosteroides tópicos con análogos de la vitamina *D*3. Se sugiere el uso de dipropionato de betametasona al 0.05 % y calcipotriol la 0.005 % por dos veces al día durante un mes y, posteriormente, administrar en pulsos (dos veces por semana, en días alternos o solo fines de semana) como fase de mantenimiento.[9] La combinación con terapias sistémicas en casos de psoriasis moderada a severa es recomendable.

Es importante considerar los efectos secundarios cutáneos irreversibles de los corticosteroides, independientemente de los relacionados con la supresión de la función suprarrenal. Se debe recordar que puede presentarse taquifilaxia con su empleo a largo plazo, lo

cual condiciona que al suspenderlos de manera brusca pueda presentarse fenómeno de rebote.

En la mayoría de los estudios se recomienda aplicar el fármaco dos veces al día, ya que al incrementar la frecuencia de aplicación, aumenta la mejoría, pero también el riesgo de que surjan efectos secundarios.[8]

Ditranol (antralina)

El ditranol es una de las terapias más antiguas para la psoriasis que va de leve a moderada. Se considera una terapia muy segura, pues solo se han reportado trastornos de la pigmentación, ardor y eritema, pero no efectos adversos sistémicos.[8]

En algunos estudios se ha obtenido remisión total (reducción del 100 % del PASI) en 30 a 70 % de los pacientes, remisión parcial (reducción 75 % PASI) en un porcentaje que va del 26 al 100 % de los pacientes tras un periodo de cinco a ocho semanas de uso.

Recomendación: para potenciar la respuesta terapéutica se recomienda combinación con fototerapia u otras preparaciones tópicas, por ejemplo, calcipotriol.[8] Se prefiere iniciar con preparaciones al 0.5 % para terapias a largo plazo o del 1 % para terapias de corta duración, para luego aumentar de acuerdo con la tolerancia del paciente. La mejoría esperada se consigue tras dos o tres semanas de uso.[9]

Es importante mencionar que este medicamento actualmente no está disponible en México.

Inhibidores de calcineurina

Estos inhibidores actúan mediante el bloqueo de la síntesis de diversas citosinas inflamatorias involucradas en la patogenia de la psoriasis. En un estudio aleatorizado, doble ciego, en pacientes con psoriasis facial e intertriginosa se logró una mejoría de 65 % con la administración de tacrolimus al 0.1 % aplicado dos veces al día durante ocho semanas. Los efectos secundarios más comunes fueron irritación y prurito, que disminuyeron con el tiempo de aplicación.

Una alternativa terapéutica es el pimecrolimus en crema al 1 %, dos veces al día, en región facial, intertriginosa y anogenital por ocho semanas o hasta la remisión de las lesiones. Se recomienda usar como alternativa en caso de psoriasis facial e invertida, refractarias al tratamiento de primera elección.[9]

Tazaroteno

Weinstein *et al*. compararon la monoterapia de tazaroteno en crema al 0.05 % y al 0.1 % con un placebo; 58.8 % de pacientes tratados con tazaroteno al 0.1 % y 47.6 % con esa misma sustancia pero al 0.05 % tuvieron una mejoría de más del 50 % tras 12 semanas de tratamiento.[8] La misma respuesta se observó en 26.6 % del grupo de placebo.[8]

El uso de tazaroteno puede considerarse en el tratamiento de psoriasis vulgar de leve a moderada.[8] Si se comienza con gel al 0.05 % por la tarde por una o dos semanas, la dosis de mantenimiento (de ser necesaria) se lleva a cabo con gel al 0.1 % otras dos semanas.[8,9]

La combinación con esteroides tópicos potencia su efecto. Los mejores resultados se han obtenido combinándolo con dipropionato de betametasona y mometasona por periodos de hasta 12 semanas.[8,9]

Recomendación: se sugiere combinar tazaroteno con esteroides tópicos y evitar contacto con la piel sana.[8]

Los efectos secundarios más frecuentes del tazaroteno son irritación y fotosensibilidad.

Urea

La urea en concentraciones altas (de más del 15 %) posee propiedades queratolíticas, mientras que a bajas concentraciones tiene propiedades hidratantes.

Punto de buena práctica clínica: en pacientes con psoriasis de leve a moderada se recomiendan concentraciones de 10 al 40 % como monoterapia o combinadas con otros tratamientos tópicos o en fase de mantenimiento.

Recomendación: se aconseja prescribir el empleo de la urea a concentraciones mayores de 15 % como monoterapia o combinada con otros principios activos, como el ácido salicílico para potenciar su efecto queratolítico.[6]

Su uso es limitado. Algunos pacientes refieren sensación de prurito y quemazón al aplicar tópicos preparados que estén combinados con urea.

En la figura 1 se muestra el algoritmo para el tratamiento tópico de la psoriasis en placas que se encuentra en la guía del CENETEC.

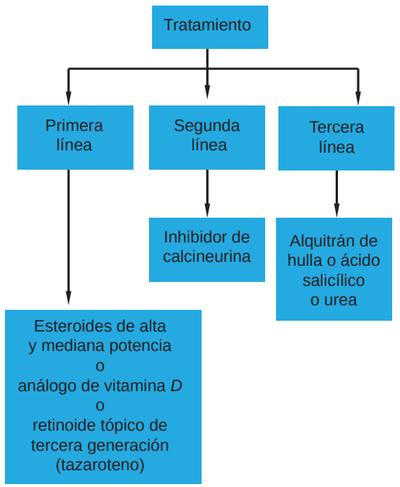
Resultados del sondeo Delphi

Se aplicó una primera encuesta a 30 especialistas en dermatología que atienden pacientes adultos con psoriasis en placas cuya intensidad iba de leve a severa. El cuestionario estuvo constituido por 14 preguntas y fue respondido por 27 expertos.

Tratamiento tópico de primera elección para adultos

Para la psoriasis leve, los expertos mostraron preferencia por los análogos de vitamina *D* (74.1 %), los

Figura 1 Algoritmo del tratamiento tópico de la psoriasis en placas en adultos



Adaptado de: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Tratamiento farmacológico para pacientes adultos con psoriasis en placas. México: Secretaría de Salud; 2013.[5]

corticosteroides (70.4 %), el ácido salicílico (44.4 %), la urea (40.7 %) el alquitrán de hulla (18.5 %), inhibidores de calcineurina (14.8 %), tazaroteno (3.7 %) y ditranol (0 %).

En cuanto a la psoriasis moderada, se encontró preferencia por el uso de análogos de la vitamina *D* (85.2 %) y los corticosteroides (77.8 %). El ácido salicílico (48.1 %) y la urea (40.7 %) fueron los tratamientos que siguieron en la preferencia de prescripción de los encuestados. El alquitrán de hulla (22.2 %) y los inhibidores de calcineurina (18.5 %) fueron las siguientes opciones utilizadas por los especialistas. Las elecciones finales fueron tazaroteno (14.8 %) y ditranol (antralina) (3.7 %).

En relación con la psoriasis severa, la primera elección correspondió a los análogos de la vitamina *D* (70.4 %) y corticosteroides (66.7 %), seguidos por el ácido salicílico (33.3 %), los inhibidores de la calcineurina (25.9 %), urea (22.2 %), alquitrán de hulla (22.2 %) y tazaroteno (14.8 %). El medicamento menos utilizado, al igual que en las indicaciones anteriores, fue el ditranol (3.7 %).

Los resultados detallados acerca del tópico de primera elección para adultos se pueden ver en el cuadro I.

Cuadro I Tratamiento tópico de primera elección para psoriasis en placas en pacientes adultos

Tratamiento	Leve	Moderada	Severa
	%	%	%
Análogos de vitamina *D*	74.1	85.2	70.4
Corticosteroides	70.4	77.8	66.7
Ácido salicílico	44.4	48.1	33.3
Urea	40.7	40.7	22.2
Alquitrán de hulla	18.5	22.2	22.2
Inhibidores de calcineurina	14.8	18.5	25.9
Tazaroteno	3.7	14.8	14.8
Ditranol (antralina)	0	3.7	3.7

Tratamiento tópico de segunda elección

Respecto del tratamiento tópico de segunda elección para psoriasis leve, las respuestas se distribuyeron de la siguiente manera: los más prescritos fueron los inhibidores de la calcineurina (51.9 %), seguidos del alquitrán de hulla (44.4 %) y el tazaroteno (40.7 %). Con menor frecuencia también mencionaron el uso de ácido salicílico (25.9 %), urea (18.5 %), análogos de la vitamina *D* (18.5 %), corticosteroides (14.8 %). La menor preferencia fue para el ditranol (antralina) (3.7 %).

En cuanto al tratamiento tópico de segunda elección para la psoriasis en placas moderada en adultos, los expertos refirieron usar con mayor frecuencia alquitrán de hulla (44.4 %), inhibidores de la calcineurina (40.7 %), ácido salicílico (40.7 %), así como tazaroteno (37.0 %). Con menor frecuencia, los entrevistados mencionaron la urea (25.9 %), corticosteroides (18.5 %), análogos de la vitamina *D* (14.8 %) y ditranol (antralina) (3.7 %).

Para el tratamiento tópico de segunda elección en casos de psoriasis severa, los expertos prescribieron inhibidores de calcineurina (37.0 %), alquitrán de hulla (37.0 %), tazaroteno (33.3 %), al igual que ácido salicílico (30.7 %). En menor proporción estuvieron la urea (22.2 %), los análogos de la vitamina *D* (22.2 %), los corticosteroides (18.5 %). El menos utilizado fue el ditranol (7.4 %).

Todos los resultados relacionados con el tópico de segunda elección se pueden observar en el cuadro II.

Tratamiento combinado

Las respuestas obtenidas al considerar la preferencia por el tratamiento combinado de la psoriasis en placas fueron de 70.4 % como tratamiento coadyuvante en pacientes con psoriasis severa, 63.0 % en casos de psoriasis moderada, 48.1 % en psoriasis severa y 48.1 % después de un primer intento con monoterapia. En menor proporción, los expertos indicaron la preferencia por un tratamiento combinado desde un inicio

en casos severos (33.3 %). Solamente en un mínimo de opiniones hubo acuerdo para usar tratamiento combinado en casos de psoriasis leve (14.8 %).

Respecto al tratamiento combinado más utilizado, los entrevistados reportaron los siguientes resultados:

- Esteroides + análogo de vitamina *D* en un solo producto (77.8 %).
- Combinaciones de ácido salicílico (44.4 %).
- Esteroides + análogo de vitamina *D* por separado (18.5 %).
- Otro tratamiento (no mencionado) (7.4 %).

En cuanto a las características que los expertos tomaron en cuenta al indicar el tratamiento tópico combinado de la psoriasis, los resultados fueron los siguientes: a) número de veces por día que se aplicó el tratamiento (81.5 %), b) severidad de la psoriasis (77.8 %), c) duración del tratamiento (66.7 %), d) si se trataba de un esquema intermitente o continuo (37.0 %) y e) otra característica (3.7 %).

En relación con las características del producto de aplicación tópica para la psoriasis, los encuestados señalaron que tomaron en cuenta: a) su eficacia (100 %), b) la seguridad (88.9 %), c) la facilidad de aplicación (81.5 %), d) la rapidez de acción (77.8 %), e) la comodidad de uso (70.4 %), f) el precio (70.4 %) y g) otras características (3.7 %).

Finalmente, se evaluaron los criterios de los expertos respecto a cuándo consideran a un paciente refractario al tratamiento tópico. Los resultados fueron los siguientes: a) si no había respuesta de mejoría al cabo de ocho semanas de tratamiento (74.1 %); b) cuando no había respuesta al tratamiento combinado (51.9 %), c) después de recibir un esquema terapéutico sin respuesta independientemente del tiempo o el esquema (14.8 %), d) casos que no respondían al tratamiento con corticosteroides (7.4 %) o alguna otra característica (7.4 %). Entre las características adicionales referidas por los expertos se encontraron las siguientes: a) cuando el paciente tuviera afectación en su calidad de vida, b) cuando no hubiese respuesta de mejoría después de ocho semanas de tratamiento y las comorbilidades estuvieran controladas, c) cuando el paciente no respondiera a los diferentes tratamientos establecidos de acuerdo con las guías de tratamiento.

Cuestionario de calidad de vida

El estudio se complementó con una encuesta sobre la calidad de vida y apego al tratamiento de acuerdo con el grupo de expertos que atendieron pacientes con psoriasis. Se recabaron las respuestas de 24 expertos.

Cuadro II Tratamiento tópico de segunda elección para psoriasis en placas en pacientes adultos

Tratamiento	Leve	Moderada	Severa
	%	%	%
Corticosteroides	14.8	18.5	18.5
Análogos de vitamina *D*	18.5	14.8	22.2
Ácido salicílico	25.9	40.7	33.3
Urea	18.5	25.9	22.2
Alquitrán de hulla	44.4	44.4	37.0
Inhibidores de calcineurina	51.9	40.7	37.0
Tazaroteno	40.7	37.0	33.3
Ditranol (antralina)	3.7	3.7	7.4

La calidad de vida de los pacientes con psoriasis fue considerada de regular (45.8 %) a mala (33.3 %), lo cual suma el 79.2 % de los casos según la opinión de los especialistas. Destaca que en 4.1 %, la calidad de vida se consideró muy mala.

En lo referente a la valoración del cumplimiento terapéutico del tratamiento tópico, los expertos consideraron que fue regular en 66.7 % de los casos y solo fue catalogada como buena en 33.3 %.

Respecto a los factores que influyeron en el cumplimiento terapéutico del tratamiento tópico en pacientes con psoriasis, los encuestados indicaron como principales variables el costo del tratamiento (33.3 %) y la aplicación más de una vez al día (25.0 %). En el cuadro III se enlistan los factores identificados por medio de la encuesta.

Respecto de los factores que afectaron la calidad de vida de los pacientes con psoriasis no complicada, el más importante fue la imagen corporal (87.5 %), así como la persistencia de los síntomas de la enfermedad (58.3 %), la depresión o ansiedad (58.3 %),[11] los efectos negativos en las relaciones interpersonales (58.3%),[11] la percepción de ser estigmatizado (50.0 %). En menor número fueron referidos efectos negativos en el desempeño laboral (41.7 %), el mito de que la psoriasis es una enfermedad contagiosa (4.2 %) y las repercusiones no especificadas en la sexualidad (4.2 %).

Los especialistas indicaron que evaluaban en forma rutinaria el apego al tratamiento tópico de los pacientes con psoriasis (83.3 %), pero un bajo porcentaje indicó lo contrario (16.7 %). Respecto a la consideración de la calidad de vida de los pacientes con psoriasis en la práctica clínica, solo 70.8 % de los expertos indicó que la evaluaba en forma rutinaria, mientras que 29.2 % no lo tomaba en cuenta en forma habitual. Entre aquellos que indicaron que evaluaban la calidad de vida de los pacientes con psoriasis, solo 25 % señaló que utilizaba algún instrumento para evaluar el apego al tratamiento tópico. El instrumento más conocido es el Cuestio-

Cuadro III Factores que afectan el cumplimiento del tratamiento con medicamentos tópicos en pacientes con psoriasis (especialistas)

Factor	%
Costo del tratamiento	33.3
Aplicación más de una vez al día	25.0
Efectividad	12.5
Facilidad de aplicación	12.5
Elevado consumo de medicamento para su aplicación	12.5
Otros factores	4.2

nario de satisfacción con el tratamiento con medicamentos (33.3 %). Hasta 20.8 % de los encuestados refirió que desconocía los instrumentos para evaluar este rubro y muy pocos indicaron otras herramientas especializadas (el DLQI, el Skindex 16, el Cuestionario SF-36 [con componente físico y mental], el Cuestionario de calidad de vida en psoriasis PQoL-12 o el PDI).[12] El instrumento utilizado con mayor frecuencia por los especialistas que sí utilizaban alguno fue el DLQI (70.8 %).

Segunda encuesta sobre la prescripción en los ámbitos institucional y privado

Se realizó una segunda encuesta a los expertos y se recibió la respuesta de 21 dermatólogos para indagar las diferencias que existen en el tratamiento de los casos de psoriasis atendidos en la práctica privada o institucional. Se encontraron características distintivas del tratamiento indicado en uno u otro ámbito, las cuales se describen a continuación.

De acuerdo con esta segunda encuesta, nueve de los 21 expertos mencionaron que usaban el tratamiento tópico únicamente en psoriasis leve; 11 de cada 21 utilizaban el tratamiento tópico en psoriasis de moderada a severa, y en menor proporción (seis expertos) lo empleaban como adyuvante del tratamiento sistémico.

En pacientes con psoriasis en placa, los expertos indicaron que utilizaban en la consulta clínica privada los análogos de vitamina *D* (79.2 %) y los corticosteroides (79.2 %); asimismo, en la consulta clínica institucional usaban más los corticosteroides (66.7 %) y el ácido salicílico (66.7 %).

Respecto al tratamiento utilizado de acuerdo con la gravedad de la psoriasis en placas, en las formas leve, moderada y severa, el tratamiento preferido en la práctica privada fueron los análogos de vitamina *D* y los corticosteroides, mientras que en la práctica institucional la preferencia fue distinta: en psoriasis leve, la primera opción fueron los corticosteroides, como segunda los análogos de vitamina *D* y el ácido salicílico en igual proporción; en la psoriasis moderada como primera elección prefirieron los corticosteroides y como segunda los inhibidores de calcineurina, y en la psoriasis severa como primera opción eligieron los corticosteroides y como segunda el alquitrán de hulla. (cuadro IV).

Los expertos prefieren utilizar un tratamiento combinado (sistémico + tópico) cuando el paciente cursa con psoriasis severa y moderada. Las principales características que el médico considera para indicar tratamiento sistémico + tópico son: la severidad de la psoriasis, la duración del tratamiento y el número de veces que se aplica este.

Los expertos prefieren utilizar un tratamiento combinado (tópico + tópico) cuando el paciente cursa con psoriasis leve o moderada. Asimismo, también hay una preferencia de este tratamiento como coadyuvante en psoriasis severa.

Hay varias características que el médico toma en cuenta para indicar el tratamiento tópico + tópico, como la severidad, la practicidad, la economía, la frecuencia de aplicación, etcétera.

De acuerdo con la experiencia de los especialistas, la loción es la presentación farmacéutica que produce mayor apego al tratamiento, seguida de la presentación en gel. Los criterios de selección para ambas presentaciones farmacéuticas son: la extensión (leve, moderada o severa), la facilidad de aplicación, la topografía y la capacidad de penetración.

Las razones por las cuales se distinguen estas diferencias de tratamiento en el ámbito institucional o privado derivan de los objetivos de este trabajo, ya que se requiere un estudio adicional, dedicado específicamente a estudiar los factores que influyen en la prescripción de los médicos. Sin embargo, son características importantes que deben ser tomadas en cuenta al momento de aplicar las GPC para psoriasis.

Cuadro IV Principales indicaciones de tratamiento (guía de práctica clínica, ámbito institucional, ámbito privado)

Psoriasis	Prescripción en la consulta privada	Prescripción en la consulta institucional
Leve	Primera: análogos de la vitamina *D* + corticosteroides	Primera: corticosteroides Segunda: análogos de la vitamina *D* y ácido salicílico
Moderada	Primera: análogos de la vitamina *D* + corticosteroides	Primera: corticosteroides Segunda: inhibidores de calcineurina
Severa	Primera: análogos de la vitamina *D* + corticosteroides	Primera: corticosteroides Segunda: alquitrán de hulla

Conclusiones

Existe una evidente concordancia entre lo publicado en la guía de práctica clínica "Tratamiento farmacológico para pacientes adultos con psoriasis en placas" y la conducta prescriptiva de los expertos en lo referente al tratamiento tópico de la psoriasis en placas. Igualmente, entre la práctica privada y la institucional se encuentran puntos de coincidencia, excepto que en la primera se prefiere utilizar análogos de vitamina *D* y corticosteroides, mientras que en la segunda el ácido salicílico sustituye a los corticosteroides.

Los expertos prefieren un tratamiento combinado (sistémico + tópico) cuando el paciente cursa con psoriasis moderada y severa. Asimismo, toman en cuenta la severidad de la psoriasis, la duración de tratamiento y el número de veces que se aplica como características principales para indicar tratamiento sistémico + tópico.

Los instrumentos de evaluación de la calidad de vida actuales poseen las características psicométricas de factibilidad, validez, fiabilidad y sensibilidad a los cambios. Los expertos los conocen suficientemente, aunque evalúan el apego de manera empírica.

Las GPC se sustentan en la mejor evidencia científica disponible, por lo que es necesario difundirlas entre los especialistas en dermatología y el personal del primer nivel de atención, con el objetivo de estandarizar las acciones para identificar en qué pacientes debe utilizarse la terapia tópica y sistémica, determinar la posología, los beneficios y los riesgos que pueden presentarse con cada una de las modalidades terapéuticas, incluido el tratamiento óptimo de la psoriasis en placas y el incremento de la adherencia terapéutica, lo cual repercutirá en una mejor calidad de vida.

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

Referencias

1. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2014 Apr 17; 7:119-32.
2. Amaya GM, Barba F, Blancas GF, Gómez FM, Gómez TA, González SR, et al. Consenso Mexicano para el Manejo de Terapia Biológica en Psoriasis. Rev Cent Dermatol Pascua. 2004;13(3):172-84.
3. Gottlieb A, Korman N, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JYM, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriasis arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for the treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58:851-64.
4. Richard MA. Psoriasis: Practical pre-therapeutic assessment. Ann Dermatol Venereol. 2011;138(12):813-20.
5. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud [CENETEC]. Tratamiento farmacológico para pacientes adultos con psoriasis en placas. México: Secretaría de Salud; 2013. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-696-FARMACOLOGICO_PSORIASIS_EN_PLACAS/IMSS-696-13-GER-TX_FX_PSORIASIS_EN_PLACAS.pdf
6. Juliá M, Moreno R. Tratamiento tópico de la psoriasis: actualización. Med Cutan Iber Lat Am. 2005;33:147-57.
7. Diette KM, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Role of ultraviolet A in phototherapy for psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1984 Sep; 11(3):441-7.
8. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. J Dtsch Dermatol Ges. 2012 Mar; 10 Suppl 2:S1-95.
9. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriasis arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2009;60:643-59.
10. Barankin B, DeKoven J. Psychosocial effect of common skin Diseases. Can Fam Physician. Le Médecin de famille canadien. 2002;48:712-6.
11. Young WL, Park EJ, Kwon IH, Kim KH, Kim KK. Impact of Psoriasis on Quality of Life: Relationship between Clinical Response to Therapy and Change in Health-related Quality of Life. Ann Dermatol. 2010;22(4):389:346.

Fragilidad en ancianos y estado nutricional según el Mini Nutritional Assessment

Nadia Belén Guerrero-García,[a] Zoila Margarita Gómez-Lomelí,[b]
David Leal-Mora,[c] Oscar Loreto-Garibay[a]

Frailty in the elderly and nutritional status according to the Mini Nutritional Assessment

Background: The aging process involves psychosocial and physiological changes, which modify the nutritional status in the elderly. The objective was to assess the nutritional status of a group of elderly patients using the Mini Nutritional Assessment (MNA) and the Fried frailty index, as well as the relation between both.
Methods: From June to July, 2013, we carried out a cross-sectional study with consecutive sampling of 146 patients of both sexes, from the Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", in Guadalajara, México. We applied the MNA and the Fried frailty index.
Results: The mean age was 81.7 years (± 7.65). One hundred and six patients (72.6 %) were females, and 40 were males (27.4 %). Basic anthropometric data showed that the mean weight was 57.67 kg (± 13.7), with a mean of 1.52 (± 0.09) meters in size; body mass index was 24.85 (± 5.32) kg/m^2. The results showed that 14.1 % of patients with a normal nutritional status suffered from frailty, while 42.1 % had risk of malnutrition and frailty.
Conclusion: Frailty in the elderly is still present even if they have a normal nutritional status; when the nutritional status decreases, there is a higher prevalence of frailty in this age group.

Keywords	Palabras clave
Frail elderly	Anciano frágil
Nutritional status	Estado nutricional
Nutrition assessment	Evaluación nutricional

Recibido: 02/02/2015 **Aceptado:** 28/04/2015

El envejecimiento es un proceso que implica cambios psicosociales y fisiológicos que contribuyen a modificar el estado nutricional en el anciano.[1,2] Este estado es un indicador válido para predecir la longevidad y la calidad de vida en esta etapa.[2]

Uno de los cambios fisiológicos y anatómicos que el anciano enfrenta es la pérdida de la función oral, la cual se refleja en las acciones motoras de la boca, que incluyen la masticación, la deglución, la salivación y la carencia de piezas dentales,[3] así como la alteración o disminución en el discernimiento del sabor de los alimentos y las bebidas (generalmente relacionado con el consumo de ciertos fármacos, neuropatías, trastornos gastrointestinales o endocrinos, enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas, neoplasias, inmovilidad, aislamiento social, limitaciones económicas y una mala calidad de vida).[3,4] Todo esto incide en que el anciano ingiera una menor cantidad de alimentos.

Ahora bien, una ingestión dietética insuficiente en energía y el establecimiento de un estado catabólico persistente provoca la reducción progresiva de masa muscular esquelética, pérdida de peso, disminución de la fuerza y funcionalidad en la gente que pertenece a este grupo etario.[5,6] Frente a esta situación, el estado nutricio desempeña un papel central en la fragilización del anciano.[2]

El estado nutricional es la situación en la que se encuentra una persona anciana en relación con la ingestión y las adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrimentos.[7] El estado nutricional del anciano se puede evaluar con el Mini Nutritional Assessment (MNA), el cual es una herramienta que sirve para detectar el riesgo de desnutrición con una puntuación de 17 a 23.5 y la desnutrición con un puntaje < 17; asimismo, un estado nutricional normal oscila entre 24 y 30 puntos en ancianos de comunidad, de asilos o que estén institucionalizados.[8,9] El MNA incluye varios factores de riesgo de fragilización, como el índice de masa corporal (IMC) bajo, la disminución de la movilidad, la reducción progresiva de masa muscular o una baja ingestión calórica.[1,5,10]

La fragilidad en una persona anciana es un proceso prolongado de discapacidad que indica vulnerabilidad y predisposición a la disminución funcional de las reservas

[a]Universidad de Guadalajara
[b]Departamento de Salud Pública, Universidad de Guadalajara
[c]Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Nadia Belén Guerrero-García
Teléfono: (33) 3644 5061
Correo electrónico: nbelen_190@hotmail.com

Resumen

Introducción: El envejecimiento es un proceso que implica cambios psicosociales y fisiológicos que contribuyen a modificar el estado nutricional en el anciano. El objetivo fue evaluar el estado nutricional de un grupo de ancianos con los instrumentos Mini Nutritional Assessment y los criterios de Fried, y la relación preexistente entre ambos.
Métodos: se trata de un estudio descriptivo transversal con técnica de muestreo consecutivo; del periodo correspondiente a junio y julio de 2013 en el Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara México, se estudiaron 146 pacientes de ambos sexos, a los cuales se les aplicaron el Mini Nutritonal Assessment y los criterios de Fried.
Resultados: la edad media fue de 81.7 años (± 7.65); de los pacientes 72.6 % perteneció al sexo femenino (106) y 27.4 % al sexo masculino (40). Los datos antropométricos básicos muestran que el peso promedio fue 57.67 kg (± 13.7), con una media 1.52 (± 0.09) metros en talla; el índice de masa corporal fue de 24.85 kg/m2 (± 5.32). Los resultados mostraron que el 14.1 % de los pacientes en estado nutricional normal padecen fragilidad, mientras que el 42.1 % reporta riesgo de desnutrición y fragilización.
Conclusión: la fragilidad en ancianos se presenta aún con un estado nutricional normal; cuando el estado nutricional se deteriora existe una mayor prevalencia de ancianos frágiles.

fisiológicas, lo que reduce la homeostasis.5,6 Se establecieron cinco criterios medibles para considerar a un anciano frágil, como la baja actividad física, la pérdida de peso, el agotamiento físico, la fuerza de prensión de la mano y la disminución de la velocidad de marcha. Para esto, se utilizaron los términos frágil para las personas que obtuviesen de 3 a 5 puntos, prefrágil de 1 a 2 y robusto sin ningún puntaje.[1,6,11,12]

Cabe destacar la existencia de tres estudios que se centran en la relación entre la evaluación del estado nutricional con el MNA y la fragilidad en el anciano.[1,11,12]

El objetivo del proyecto fue evaluar el estado nutricional de los ancianos que acuden a la consulta externa del Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", en Guadalajara, Jalisco. Esto se hizo con la aplicación del Mini Nutritional Assessment,[8,9] los criterios de Fried[6] y su relación entre sí.

Métodos

Estudio descriptivo transversal con técnica de muestreo consecutivo, por medio del cual se obtuvieron un total de 179 pacientes en el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", de la consulta externa del servicio de Geriatría de junio a julio del 2013. De los sujetos de estudio 146 (81.56 %) tenían 60 años de edad o más. Todos eran de la zona metropolitana de Guadalajara y foráneos, de ambos sexos, con previa cita (pacientes de seguimiento, es decir, determinados por doctores para asistir nuevamente al área de consulta externa de Geriatría) o con hoja de interconsulta (documento que entrega el médico de otro servicio para que el paciente sea atendido en el servicio de Geriatría por primera vez). Se excluyeron 33 pacientes (18.43 %) debido a que los expedientes no fueron completados y dos por amputación (1.11 %) en extremidades inferiores.

Los pacientes fueron estudiados y en caso de que no pudieran responder las preguntas del Mini Nutritional Assessment, se aplicó la encuesta a los cuidadores principales del turno matutino (de 9:00 AM a 1:00 PM) del Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", en el área de consulta externa de Geriatría. Por una sola ocasión se capacitó a tres enfermeras y un médico pasante del área de consulta externa de Geriatría para que mejoraran su habilidad de realizar las actividades y las registraran en el formato.

Para evaluar el estado nutricional se utilizó el Mini Nutritional Assessment (MNA). Esta es una herramienta que consiste en 18 preguntas, divididas en cuatro bloques. El primer bloque hace referencia a la condición antropométrica (circunferencia braquial, circunferencia de pantorrilla, índice de masa corporal y pérdida de peso); el segundo bloque, con seis preguntas, está dedicado a la evaluación global; el tercer bloque se encarga de la valoración de los hábitos dietéticos, y el cuarto bloque contiene la evaluación subjetiva de la calidad de salud y nutrición del paciente.[8,9]

Para la evaluación antropométrica se tomó el peso en kilogramos con una báscula Seca® modelo 762 y, en caso de problemas de movilidad, se utilizó una báscula de silla MR (y se registró el peso de la silla utilizada). Al paciente se le solicitó ubicarse en la báscula, con ropa ligera, sin apoyo de alguna persona o de sus brazos y con el peso distribuido equitativamente entre ambos pies. La talla se midió en centímetros, con un estadímetro Seca®, modelo 213 (precisión de 1 mm), con una postura que consistió en que el paciente se pusiera de pie y con los talones juntos, con las nalgas y la parte superior de la espalda en escala. La circunferencia media del brazo (CMB) se midió en centímetros, con una cinta metálica avalada por ISAK, fabricada por Rosscraft®, a nivel del punto acromiale-radiale, colocando la cinta perpendicular al eje del brazo. La circunferencia de la pantorrilla (CP) se midió en centímetros, con la parte más prominente

de la pierna colocada en un ángulo de 90°. El pliegue cutáneo tricipital (PCT) se midió en milímetros con un plicómetro modelo Harpenden, avalado por ISAK (precisión de 2 mm), y con los brazos ubicados a los lados se tomó el panículo graso paralelo al eje longitudinal del brazo. El IMC (kg/m^2) se calculó a partir de los datos de peso y altura.[13]

Para obtener la fragilidad se utilizaron los criterios de Fried, que son los siguientes:

1. Pérdida de peso no intencionada ≥ 5 % en el año: se le preguntó al paciente o familiar el peso del último año, mismo que se restó al peso actual, dividido entre el peso del año anterior y multiplicado por 100.
2. Fatiga: de acuerdo con la Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) de Lenore Radloff, se le preguntó al paciente o al familiar si realizaba sus actividades sin cansarse. Las posibles respuestas para este rubro podrían ser: *a)* sentí que todo lo hice con esfuerzo, o *b)* no podía continuar. Para ambas respuestas se consideraron los valores siguientes como respuesta a la pregunta ¿Qué tan seguido se sintió cansado en la última semana?: 0 = raramente o en ningún momento (un día); 1 = algo o un poco de tiempo (uno o dos días); 2 = una cantidad de tiempo moderada (tres o cuatro días); 3 = la mayor parte del tiempo. La respuesta positiva en 2 o 3 a *a)* o *b)* dio como resultado que el paciente tenía fragilidad.
3. Bajo nivel de actividad física: se interrogó a los pacientes o familiares acerca de las actividades realizadas a diario y se calcularon las calorías gastadas por hora, día y semana. Se tomó como criterio de fragilidad en hombres un valor < 383 kcal y en mujeres < 270 kcal de actividad física por semana.
4. Velocidad de caminata: se solicitó al paciente caminar sobre un tramo de 4.57 m y se utilizó un cronómetro para el conteo del tiempo de la caminata. El criterio de fragilidad en hombres fue (talla-tiempo) ≥ 173 cm, ≥ 7segundos y ≤ 173 cm ≥ 6 segundos; en mujeres ≥ 159 cm ≥ 7 segundos y ≤ 159 cm ≥ 6 segundos.
5. Fuerza de prensión en ambos brazos: con dinamómetro mecánico, modelo Smedley III T-18ª, se le pidió al paciente que se sentara y con el hombro en abducción y rotado neutro, codo flexionado a 90° y antebrazo y muñeca en posición neutra,[12] se le pidió que hiciera tres intentos de prensión, con un espacio de un minuto en cada intento. El registro se hizo en kilogramos, con los criterios que se establecen en el cuadro I.

Se consideró que un anciano era frágil si presentaba tres o más criterios y prefrágil si tenía uno o dos criterios.[6,11,12]

En relación con las enfermedades, la recuperación de los datos acerca de las que padecían los pacientes se hizo a través del expediente electrónico con el que cuenta el hospital; las enfermedades se categorizaron con base en los sistemas del cuerpo humano.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Stadistics para Windows, versión 17.0 (IBM, Chicago) para analizar la edad y los datos antropométricos, utilizando el promedio y la desviación estándar; para las enfermedades, se utilizó el porcentaje para identificar la frecuencia de estas. En la prueba estadística el valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo. Para analizar todos los datos y para comparar las proporciones se utilizó la aplicación Epitable de Epiinfo 6, versión 6.04d.

Resultados

Al iniciar el estudio se revisaron 179 pacientes; 33 (18.43 %) fueron excluidos debido a que no se completaron sus expedientes y dos por amputación en extremidades. Entre los 146 pacientes incluidos, 106 (72.6 %) eran mujeres y 40 (27.4 %) eran hombres, en un rango de 64-100 años de edad, con promedio de 81.7 ± 7.65 años. Los resultados de la valoración nutricional por parámetros antropométricos dieron como peso medio 57.67 ± 13.74 kg, la talla 1.52 ± 0.99 m y el IMC de 24.85 ± 5.32 kg/m^2; el PCT fue de 15.92 ± 8.85 mm y la CMB de 26.75 ± 5.53 cm. Con respecto al MNA el promedio fue de 20.5 ± 4.6 puntos y la prevalencia del estado nutricional con respecto a este señaló que 79 personas (54.1 %) se encontraban en riesgo de desnutrición, mientras que había ancianos desnutridos en menor medida, los cuales estaban representados por 21.2 %. En el cuadro II se muestran a detalle las diferencias y similitudes encontradas en la antropometría.

La prevalencia de enfermedades en el sistema circulatorio fue la más frecuente en la población y la menos frecuente fue la del sistema inmunitario; en el cuadro III se muestran las enfermedades ordenadas por sistemas del cuerpo humano.

En el apartado de fragilidad, 54.1 % de ancianos en riesgo de desnutrición (79) resultó con algún criterio de fragilidad; mientras que los ancianos con desnutrición obtuvieron un menor número de casos. En el cuadro IV se observa con mayor detalle la relación entre fragilidad y estado nutricional de acuerdo con el MNA.

Cuadro I Criterios para medir la fuerza de presión en ambos brazos

Hombres		Mujeres	
IMC ≤ 24	≤ 29	IMC ≤ 23	≤ 17
IMC 24.1-26	≤ 30	IMC 23.1-26	≤ 17.3
IMC 26.1-28	≤ 30	IMC 26.1-29	≤ 18
IMC ≥ 28	≤ 32	IMC ≥ 29	≤ 21

Cuadro II Antropometría por sexo de los pacientes incluidos en el estudio

	Hombre Media ± DE	Mujer Media ± DE
Edad	85.08 ± 7.02	80.42 ± 7.57
Peso (en kg)	60.80 ± 13.93	56.49 ± 13.91
Talla (en m)	1.61 ± 0.08	1.49 ± 0.08
IMC (en kg/m^2)	23.27 ± 4.21	25.44 ± 5.59
CMB (en cm)	24.53 ± 4.27	27.59 ± 5.73
PCT (en mm)	11.43 ± 7.93	17.62 ± 8.62
Pantorrilla (en cm)	31.78 ± 3.93	31.55 ± 4.89

DE = desviación estándar; IMC = índice de masa corporal; CMB = circunferencia media del brazo; PCT = pliegue cutáneo tricipital

Discusión

La esperanza de vida en el mexicano ha ido en incremento en las últimas décadas. De haber estado en 70 años en la década de los noventa, pasó a 74 años en el 2013 y se pronostica un incremento a 77 años de edad para el 2030; sin embargo, en nuestro estudio, el grupo de ancianos sobrepasó la edad estimada del año 2013 y es aún mayor que el promedio establecido en el 2030,[14] lo que hace pensar que existe un incremento más rápido de ancianos octogenarios. Es sabido que las mujeres suelen tener una mayor esperanza de vida si se las compara con los hombres. En las mujeres mexicanas la esperanza de vida es de 77 años y en los varones de 72 años;[14] sin embargo, en este trabajo

Cuadro III Enfermedades clasificadas por sistemas del cuerpo humano

	Sistema y enfermedades	*n*	%
1.	Circulatorio: dislipidemias, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, anemia	94	64.4
2.	Endocrino: diabetes mellitus, tiroides	47	32.2
3.	Óseo: artritis, gota, osteoartritis, osteoporosis	44	30.1
4.	Nervioso: secuelas del evento cerebro-vascular, demencia, depresión, Parkinson, Alzhaimer, esquizofrenia	41	28.1
6.	Respiratorio: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia respiratoria, neumonía	23	15.8
7.	Digestivo: diarrea, colitis y gastritis	11	7.5
8.	Urinario: infección de vías urinarias, insuficiencia renal, proteinuria	11	7.5
9.	Muscular: fibromialgia, sarcopenia, contractura muscular	4	2.7
10.	Reproductor: mama, prostatismo y cérvix	4	2.7
11.	Inmunitario: pénfigo	1	0.7

Cuadro IV Fragilidad y estado nutricional de los pacientes incluidos en el estudio

Categorías	Frágil		Prefrágil		Total		*p*
	n	%	*n*	%	*n*	%	
Normal	21	18.8	15	44.1	36	24.7	0.003*
Riesgo de desnutrición	62	55.4	17	50.0	79	54.1	0.583†
Desnutrición	29	25.9	2	5.9	31	21.2	0.012‡
Total	112	76.7	34	23.3	146	100	

Normal, *riesgo de desnutrición* y *desnutrición* son terminos del Mini Nutritional Assessment (MNA); *frágil* y *prefrágil* son terminología de los criterios de fragilidad de Fried
*$p < 0.001$; †$p > 0.05$; ‡$p < 0.05$

los resultados tuvieron una tendencia contraria: los hombres tuvieron una mayor edad que las mujeres, lo cual deja entender que a pesar de haber sido menor la participación de los varones, estos están teniendo una mayor longevidad que las mujeres.

Desde hace décadas, la desnutrición en pacientes ancianos hospitalizados ha oscilado entre 12 y 60 %, mientras que en los ancianos institucionalizados (en asilos) fluctúa entre el 23 y el 60 % y va de 1 a 15 % en aquellos que se atienden en los ambulatorios ubicados en comunidades y asistencia a consultas.[2,15] Los valores para desnutrición encontrados en el presente estudio muestran una cifra por encima de lo esperado: indican que nuestros ancianos se encuentran en el mismo nivel porcentual de hospitalizados. Como se ha visto, la prevalencia del riesgo de desnutrición en los ancianos de este estudio (54.1 %), al igual que en el de Dorner (51.1 %),[12] se ubica por encima de las cifras halladas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, de Perú, en el Xinzo de Limia Ourense, de España y en el Numberg, de Alemania, que oscilan entre 15.1 y 31.4 %;[11-19] estos resultados dan la pauta para la existencia de un mayor número de ancianos en desnutrición en el futuro y, como consecuencia, el arribo de este tipo de pacientes a los hospitales, con lo que se generaría un aumento en los gastos en el sector salud.

Por otro lado, la prevalencia de fragilidad encontrada en este estudio (76.7 %) es mucho mayor (entre 8.4 y 59 %) a las reportadas en Perú; en el Hospital de la Universidad Estatal de Campinas, en Brasil; y en Colombia.[16,17,19] La posible discrepancia entre los resultados quizá se deba a los métodos empleados; en este estudio no solo se utilizaron los criterios de Fried, sino que se agregaron distintas escalas para valorarlos. Sin embargo, el porcentaje de ancianos prefrágiles disminuye en comparación con otros estudios, con rangos de casi el doble o más (entre 41 y 61.8 %) de lo reportado en el estudio de Perú, Brasil y Colombia.[16,17,19] Es importante mencionar que estos ancianos en poco tiempo serán frágiles; sin embargo, cabe resaltar que ninguno se encontró en estado robusto; es decir, no hubo uno solo que no presentara algún criterio, tal como ocurrió en el estudio de Abre da Silva, en el 2011, que concluyó que una mayor edad se asocia con ser frágil.

El factor más importante está relacionado con el estado nutricional y la fragilidad. Cabe resaltar que a pesar de poseer un estado nutricio normal, el anciano sufre de fragilidad; así, aquellos ancianos que se encuentran en riesgo de desnutrición presentan un mayor porcentaje de fragilidad, como en Dorner.[12] Se puede decir que más del 50 % de los ancianos estudiados tienen algún grado de fragilidad.[11-12] Esto se debe a que, independientemente de la causa de la ingestión deficiente, aunque el anciano regrese a su alimentación habitual, después de tener un periodo de bajo consumo de alimentos, no recupera el peso perdido, a diferencia de los jóvenes que suelen ingerir más alimento para recuperarlo,[20] lo que provoca a su vez pérdida de la masa muscular, principal causa de la disminución de la fuerza y conduce al anciano a la reducción de la movilidad y a la incapacidad para realizar las actividades básicas o instrumentales de la vida diaria.[1,6,11,12]

Cabe señalar que nuestro estudio tiene limitaciones; el periodo de realización fue corto y la selección de la muestra fue de un solo lugar; por otra parte, la asistencia de los pacientes ancianos dependió del clima: días gélidos o lluviosos.

Conclusiones

Podemos afirmar que la fragilidad en ancianos está presente aun cuando tengan un estado nutricional normal, según la terminología del MNA; sin embargo, se incrementa conforme este estado se deteriora. No obstante, existe un menor número de casos de ancianos frágiles desnutridos, debido a que son más propensos al deceso.

Se puede decir que la herramienta del MNA y los criterios de Fried son instrumentos válidos y eficaces para

relacionar el riesgo de desnutrición y la desnutrición con factores de riesgo de fragilización, como el bajo peso, la disminución de la movilidad, la reducción progresiva de masa muscular y la baja ingestión calórica.[6,8,9]

El binomio del estado nutricional y la fragilidad en el envejecimiento juega un papel importante en los ancianos, por lo que es necesaria la verificación continua de los parámetros que reflejan el estado nutricional de aquellos. Consideramos la necesidad de realizar más estudios que conjunten estos temas con la finalidad de obtener un mayor acercamiento para la prevención del estado de fragilidad en el proceso de envejecimiento.

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

Referencias

1. Abellan Van Kan G, Vellas B. Is the Mini Nutritional Assessment an appropriate tool to assess frailty in older adults? J Nutr Health Aging. 2011;15(3):159-61.
2. Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. Clin Interv Aging. 2010;5:207-16.
3. Vafaei Z, Mokhtari H, Sadooghi Z, Meamar R, Chitsaz A, Moeini M. Malnutrition is associated with depression in rural elderly population. J Res Med Sci. 2013; 18(Suppl 1):S15-9.
4. Van Asselt DZB, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, van der Cammen TJM, Disselhorst LGM, Jansse A, Lonterman-Monasch S, et al. Assessment and treatment of malnutrition in Dutch geriatric practice: consensus through a modified Delphi study. Age Ageing. 2012;41:399-404.
5. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010;39(4):412–23.
6. Fried L, Tangen C, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):146-64.
7. Velazquez C. Nutrición en el anciano. En: Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, editores. Nutriologia médica. México, Distrito Federal: Médica Panamericana; 2008. pp. 212-42.
8. Kim EJ, Yoon YH, Kim WH, Lee KL, Park JM. The Clinical Significance of the Mini-Nutritional Assessment and the Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment in Elderly Patients With Stroke. Ann Rehabil Med. 2013;37(1):66-71.
9. Izaola O, de Luis Román DA, Cabezas G, Rojo S, Cuéllar L, Terroba MC et al. Mini Nutritional Assessment (MNA) como método de evaluación nutricional en pacientes hospitalizados. An Med Interna (Madrid). 2005;22(7):313-6.
10. Van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Realino-Guaitoli P, Jansma EP, de Vet HCW. A Systematic Review of Malnutrition Screening Tools for the Nursing Home Setting. JAMDA. 2014;15:171-84.
11. Bollwein J, Volkert D, Diekmann R, Kaiser MJ, Uter W, Vidal K, et al. Nutritional status according to the Mini Nutritional Assessment (MNA) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. J Nutr Health Aging. 2013(17):351-6.
12. Dorner T, Luger E, Tschinderle J, Sein K, Haider S, Kapan A, et al. Association between nutritional status (MNA®-SF) and frailty (share-fi) in acute hospitalised elderly patients. J Nutr Health Aging. 2014;18(3):264-9.
13. The International Society for the Advancement of Kinanthropometry. International Standards for Antropometric Assessment. Underdale, Australia: The International Society for the Advancement of Kinanthropometry; 2011.
14. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Mortalidad. Esperanza de vida al nacimiento según sexo, años seleccionados de 1990 a 2030. [Consultado el 15 de enero de 2015 Disponible en http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo129&s=est&c=23598
15. Velazquez-Alva MC. Desnutrición en los adultos mayores la importancia de su evaluación y apoyo nutricional. Revista de Salud Pública y Nutrición. 2011;12(2). [Consultado el 15/08/2013]. Disponible en http://www.respyn.uanl.mx/xii/2/ensayo/ensayo_des_adult_may.ht
16. Casas P, Varela L, Tello T, Ortiz P, Chávez H. Perfil clínico del adulto mayor atendido ambulatoriamente en un hospital general. Rev Med Hered. 2012;23(4):229-34.
17. Abre-Silva V, Lacerda-Souza L, D'Elboux M. Urinary incontinence and the criteria of frailness among the elderly outpatients. Rev Esc Enferm USP. 2011;45(3):670-6.
18. Méndez-Estévez E, Romero-Pita J, Fernández-Domínguez MJ, Troitiño-Álvarez P, García-Dopazo S, Jardón Blanco M et al. ¿Tienen nuestros ancianos un adecuado estado nutricional? ¿Influye su institucionalización? Nutr Hosp. 2013;28(3):903-13.
19. Gómez-Montes J, Curcio-Borrero L, Henao GM. Fragilidad en ancianos colombianos. Rev Medica Sanitas. 2012;15:8-16.
20. Varela-Pinedo L, Ortiz-Saavedra P. Síndrome de fragilidad en adultos mayores de la comunidad de Lima Metropolitana. Rev Soc Peru Med Interna. 2008;21:11-5.

Validación de una escala clínica de la succión nutricia

Mario Enrique Rendón-Macías,[a] Miguel Ángel Villasís-Keever,[a] María del Carmen Martínez-García[a]

Validation of a clinical nutritional sucking scale

Objective: Suck dysfunction in breastfeeding infants has an impact on their appropriate nutrition. The objective was to build and validate one clinical nutritional sucking scale in the components of sucking, swallowing, and respiration.
Methods: The scale was carried out in two phases: face-validity and psychometric validity. The first was done by expert consensus. For the second phase, 179 infants (153 healthy newborn and 26 infant less than 6 month of age) and 86 infants with high risk for abnormal sucking were evaluated with the new scale. Three observers evaluated all patients during their feeding. With an initial scale of 10 items we calculated the inter-observer concordance and the internal consistence. With an analysis of the mail components and a discrimination index we reduced to pertinent items. Each component of the scale was compared with clinical variables.
Results: We reached a 7 items scale, which showed high reliability (Cronbach's alpha of 0.77 and inter-observer concordance of 0.98. The suck component correlated positively with the ingested volume (Ro = 0.61), the swallow component with the peripheral oxygen saturation (Ro = 0.24), and the breath component with the respiratory frequency (Ro = 0.50). With this scale, we can establish different patterns of sucking abnormalities related with history of neurological abnormalities, hemodynamic alteration and immaturity.
Conclusions: In this study the clinical nutritional scale showed to be reliable and valid for its use in sucking problems classification. More studies are required to evaluate its application for oral stimulation therapies.

Key words	Palabras clave
Breast feeding	Amamantamiento
Scales	Escalas
Nutrition processes	Procesos de la nutrición
Nutrition assessment	Evaluación nutricional

Recibido: 19/02/2015 Aceptado: 17/02/2015

El proceso por medio del cual un lactante obtiene su alimento es denominado succión nutricia.[1,2] Este proceso está integrado por tres componentes relacionados: la expresión/succión,[2,3] la deglución y la respiración[4,5] (E/S-D-R). En la expresión/succión el lactante genera una presión de extracción de un fluido contenido en un reservorio externo hacia su cavidad oral. Una vez formado el bolo ahí, el líquido es dirigido hacia la vía digestiva, en un proceso denominado deglución, sin pasar por las vías respiratorias.[6,7] Ambos procesos deben coordinarse con la respiración en sus diferentes fases.[4,8]

La eficacia de la succión depende de una adecuada integración y sincronización de las estructuras de los labios, las mejillas, la lengua y el paladar, en la formación del bolo y su propulsión hacia la parte posterior de la cavidad oral para su deglución.[2] En los niños de término sanos, este proceso necesita ser rítmico y coordinado con una respiración continua (fenómeno aeróbico), para asegurarles una ingesta suficiente de alimento que cubra sus demandas metabólicas con el menor gasto energético y proteja sus vías aéreas del contacto con el alimento.[5,9] En el proceso normal de la succión nutricia la secuencia de E/S-D-R es de 1:1:1, aunque en niños sanos alrededor de las seis semanas de vida el proceso puede llevar una secuencia de 2 o 3:1:1. Estos cambios han sido explicados por un proceso de encefalización con un control más volitivo de la succión nutricia.[10]

Las alteraciones en el proceso de la E/S-D-R pueden ser divididas en dos grandes grupos: las asociadas con la falta de coordinación de cada una de las estructuras por inmadurez y aquellas asociadas con trastornos anatómicos específicos con y sin daño neurológico funcional.[5] Las primeras han sido definidas como trastornos de desorganización y las segundas como disfunción de la succión,[11,12] aunque no son mutuamente excluyentes.

Los síntomas asociados a una disfunción de la E/S-D-R pueden ser divididos en cuatro grupos de

[a]Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Mario Enrique Rendón Macías
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22497
Correos electrónicos: drmariorendon@gmail.com, mario.rendon@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: la disfunción de la succión nutricia de los lactantes incide en la eficiencia de su alimentación. El objetivo fue construir y validar una escala clínica para evaluar la succión nutricia en sus componentes de succión-deglución-respiración.
Métodos: se llevó a cabo en dos fases: validación de apariencia y validación psicométrica. La primera se validó por consenso de expertos. La segunda con su aplicación en 179 lactantes (153 recién nacidos sanos y 26 lactantes < seis meses de edad) y 86 lactantes con alto riesgo de alteración de la succión. Todos fueron valorados por tres evaluadores durante una alimentación. Con una escala inicial de 10 ítems se calculó la concordancia interobservador y la consistencia interna. Se determinaron los ítems más pertinentes. Cada componente de la escala se comparó con variables clínicas.
Resultados: se obtuvo una escala de siete ítems, la cual mostró alta consistencia (alfa de Cronbach de 0.77) con una concordancia interobservador de 0.98. El componente de la succión se correlacionó positivamente con el volumen ingerido (Ro = 0.61); el de la deglución, con la saturación periférica (Ro = 0.24), y el de la ventilación, con la frecuencia respiratoria (Ro = 0.50). Con la escala se establecieron patrones de alteración según antecedentes de afección neurológica, estabilidad hemodinámica e inmadurez.
Conclusión: esta escala es consistente y válida para la clasificación de problemas de la succión. Se requieren más estudios para evaluar su aplicación en la evaluación de terapias de estimulación oral.

acuerdo con el componente más alterado: durante la E/S se observa la falta de inicio de la succión, problemas para sujetar la tetilla, formación deficiente del sello labial, salida de líquido por las comisuras labiales, excesiva protrusión lingual y falta de integración de succiones repetidas en racimos.[2] Durante la deglución se observan datos de ahogamiento como arqueos, náusea y vómito, tos, regurgitación nasal de la leche y ruido laríngeo.[5] A lo largo de todo el proceso la respiración puede fluctuar en su frecuencia, pueden aparecer periodos de apnea, cianosis y trastornos del ritmo cardiaco.[13] Aunado a estos signos clínicos hay algunas respuestas conductuales que se han asociado a mecanismos de defensa del niño para conservar su integridad durante la succión, por ejemplo, escupir la tetilla, girar la cabeza, el llanto, morder la tetilla, el cese de la succión o fatiga y la distracción con pausas prolongadas.[2] Cuando existe la presencia de todos estos signos, se están llevando a cabo movimientos descoordinados en las diferentes estructuras buco-faringo-esofágicas, aunque los procesos específicos se desconocen.[14]

Además de los signos anteriores, una succión anormal repercutirá en la eficiencia de la alimentación, manifestada como poco volumen obtenido por succión, del tiempo de alimentación prolongado y al final poca ingesta del líquido ofrecido.[2,12]

Ante la posibilidad de tomar acciones de prevención o manejo en lactantes con succión anormal,[8,15] se han diseñado y evaluado diferentes escalas clínicas diagnósticas. Muchas han sido dirigidas a la mejora de la lactancia materna, y han sido evaluadas tanto por las propias madres como por personal de salud;[12,16] otras han sido más generales al proceso de la succión.[11] La más aceptada en este último grupo ha sido la Escala de Evaluación Oral Motora en los Neonatos (NOMAS, por sus siglas en inglés).[16] Esta escala ha sido usada para clasificar a los lactantes con succión-deglución como disfuncional o desorganizada, con base en las características de movilidad de la mandíbula y la lengua. La evaluación por medio de esta escala requiere de entrenamiento del observador, del que cuando ha estado capacitado se han reportado índices de concordancia de 59 al 100 % de acuerdo con cada ítem,[11] aunque para niños de alto riesgo se han usado escalas revisadas y modificadas. Para algunos autores se ha considerado el estándar de oro en el diagnóstico de los problemas de succión-deglución; sin embargo, al ser una escala clínica no permite determinar los procesos intraorales alterados y no considera los datos clínicos.

Este estudio tuvo como objetivo construir y evaluar una nueva escala clínica diagnóstica que cumpliera los siguientes cuatro criterios: 1) que explorara las tres áreas de la succión (expresión/succión-deglución-respiración), 2) que considerara estas áreas de acuerdo con sus componentes de expresión clínica, 3) que mostrara una alta consistencia interna e interobservador, suficiente para ser aplicada por personal no capacitado, y 4) que permitiera distinguir las características de succión en lactantes de alto riesgo para evaluar sus terapias.

Métodos

Con el consenso de cinco expertos en gastroenterología, neonatología, medicina física, neurología y pediatría, se analizaron los componentes de la succión. La escala de evaluación fue construida considerando las tres fases del proceso de succión-deglución-respiración, para cada una de ellas y de acuerdo con los datos referidos en la literatura se buscaron los signos más comunes relacionados con la incoordinación de estas fases. Se emitieron al inicio un total de 24 datos clínicos potenciales, de los cuales se realizó una reducción a 10 con el 80 % o más de acuerdo entre los participantes. El número se seleccionó para lograr una escala sencilla.

Para cada ítem se emitieron cuatro niveles de alteración en la succión nutricia. El puntaje de 4 se consideró la condición ideal y el de 1 cuando hubiera mayor alteración. Los ítems de la escala se ordenaron siguiendo la secuencia esperada para una succión normal.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Rural Oportunidades No. 43 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Huautla de Jiménez, Oaxaca, y en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI, en el Distrito Federal.

Para evaluar si la escala incorporaba los tres componentes del proceso de la succión nutricia, se solicitó que cuatro médicos neonatólogos y tres médicos fisiatras diferentes de los del grupo inicial opinaran sobre el contenido de la escala propuesta y su posible relación con los aspectos clínicos relevantes que se debían evaluar durante el proceso de la succión. Cada médico emitió sus opiniones; de acuerdo con los comentarios, concluyeron que la escala evaluaba los principales componentes de la succión, y aunque aceptaron los 10 ítems de la escala como los más adecuados, hubo propuestas de agregar algunos otros síntomas. Debido a que el objetivo era evaluar la pertinencia de los ítems de la escala y solo cambiar aquellos que pudieran ser intercambiados y con ello no incrementar su número, se decidió dejar los propuestos (figura 1).

Para validar la escala se procedió a su aplicación en lactantes menores de tres meses de edad o su equivalente en edad gestacional, corregida en caso de haber sido prematuro. Los lactantes fueron seleccionados de acuerdo con su riesgo para presentar alteración de la succión de la forma siguiente:

- Lactantes de bajo riesgo (normales o controles = C): este grupo estuvo conformado por 153 niños recién nacidos que estuvieran sanos y sin malformaciones en sus 24 o 36 horas de vida en un cunero fisiológico. Todos fueron alimentados por succión (seno materno o fórmula) y con al menos cuatro tomas previas sin presencia de vómito. Debido a que en el grupo de niños de riesgo existieron lactantes de más de tres días de vida, se estudiaron 26 lactantes normales pareados por edad.
- Lactantes de alto riesgo (AR): el grupo estuvo conformado por 86 pacientes menores de tres meses de vida o su equivalente de edad, corregida en el caso de haber sido prematuros. Todos tuvieron alguna patología que ameritaba ser atendida en la unidad médica de alta especialidad medico-quirúrgica. Por sus antecedentes clínicos y sus condiciones de nutrición se esperaría que estos pacientes tuvieran una succión nutricia anormal. Al momento de la evaluación debían estar siendo alimentados parcial o totalmente por vía entérica y con intentos de succión. En todos los pacientes se determinó su condición neurológica por los especialistas del área.

En este estudio no incluimos a lactantes con malformaciones de la cavidad oral (labio o paladar hendidos).

La evaluación se realizó durante los turnos matutinos, después de al menos dos horas de ayuno. La fórmula o leche ofrecida y sus cantidades fueron aportadas de acuerdo con la indicación de los médicos responsables de cada paciente. Para fines del estudio solo se evaluaron los primeros 15 minutos de alimentación o antes si la ingesta se completó. La alimentación se otorgó por la madre o enfermera responsable del menor. Cada niño fue evaluado en una sola toma. Para el grupo de alto riesgo se colocaron sensores para vigilar la frecuencia cardiaca, la respiratoria y la saturación periférica de oxígeno. Si requerían de oxígeno de soporte, este se mantuvo. En caso de una frecuencia mayor de 120 x minuto o menor de 90 x minuto, una frecuencia respiratoria mayor de 60 x min o apnea > 2 minutos o saturación < 90 %, o signos de atragantamiento, el procedimiento se suspendió.

Las evaluaciones fueron realizadas por tres médicos especialistas en terapia física y rehabilitación, quienes desconocían el diagnóstico de los lactantes. Los tres médicos conocían la escala y los criterios para su puntuación y realizaron la evaluación en forma independiente.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del hospital con el registro R-2007-3603-39. Se solicitó consentimiento informado a los padres de los niños. Todos los lactantes con alto riesgo recibieron terapia de estimulación oral.[15] Los lactantes de bajo riesgo la recibieron solo si hubo algún dato clínico al momento del estudio. Todos recibieron información para una lactancia exitosa.

En relación con el análisis estadístico, con la variable *validez de contenido* se evaluó el índice de respuesta para cada ítem y su adecuación para el análisis. Los ítems con baja frecuencia de respuesta fueron excluidos (por ejemplo, más del 95 % de los sujetos tuvieron como puntuación 4 en un ítem). La homogeneidad de los ítems fue evaluada por el método de correlación ítem-escala total para eliminar aquellos con una correlación de Pearson < 0.20.[17]

A fin de evaluar si los componentes de la escala incluían todo el proceso de succión, se hizo un análisis factorial por componentes principales. Se aplicó la prueba de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) para determinar la adecuación de la muestra y la prueba de esfericidad de Bartlett para el valor de contraste. Los componentes se obtuvieron por rotación varimax con normalización de Kaiser cuando tuvieron valores Eigenvalue mayores de 1. Se consideró que un ítem cargaba a un componente si este tenía un puntaje mayor

de 0.50. Cada ítem se evaluó de acuerdo con su poder para discriminar entre los sujetos con puntajes altos y bajos. El análisis se realizó considerando la fórmula

$$\delta_i = \frac{U_i - L_i}{n_i}$$

donde U_i es el número de personas por arriba de la mediana con quienes tuvieron un puntaje positivo (4) en el item i; L_i es el número de personas por debajo de la mediana con un puntaje positivo en el ítem i, y n_i es el número de personas por arriba de la mediana.[17]

Para evaluar la consistencia interna del instrumento se determinó su alfa de Cronbach en la escala con los 10 ítems, y su variación cuando cada ítem era eliminado. La consistencia intraobservadores se determinó con el coeficiente de correlación intraclase para la escala agregada y cada ítem. Para la escala agregada, un porcentaje ≥ 60 se consideró como un nivel de acuerdo aceptable.

Se analizó la correlación entre la calificación de la escala con la efectividad de la succión en volumen ingerido en cinco minutos por succión libre. Para ello se determinó la diferencia de volumen aportado por biberón antes y después de cinco minutos de alimentación. En el caso de alimentación al seno materno se estableció por presada pre- y postetada. Para el componente respiratorio se correlacionó el de la escala con el promedio de la frecuencia respiratoria mantenida por el niño durante la succión y la saturación promedio. La correlación se hizo para toda la escala agregada y considerando los ítems agrupados en componentes. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y se consideró el valor > 0.50 como significativo.

Para determinar el comportamiento de la escala con relación a los datos clínicos de los pacientes de alto riesgo (AR), se agrupó a los lactantes en aquellos con alteración de la estabilidad cardiopulmonar con o sin daño neurológico y en lactantes con antecedente de alimentación prolongada por sondas orogástricas o intubación prolongada. Los primeros debido a un mayor riesgo de succión disfuncional y los segundos por una posible desorganización.

Todos los análisis se realizaron considerando un nivel de significación de alfa menor de 0.05. Se consideró un tamaño de muestra de al menos 45 pacientes, si se toma en cuenta que un coeficiente de correlación intraclase para evaluar la consistencia interobservador en tres sujetos debe ser ≥ 0.80, alfa = 0.05, beta = 0.20. Para el análisis factorial se requirió cuando menos de 150 muestras. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS, versión 19.

Resultados

Con respecto a los lactantes estudiados (AR y C), no existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto al sexo (mujeres en AR = 52.9 % contra C = 50.3 %, chi cuadrada de 0.20, p = 0.65); sin embargo, el peso fue menor en el grupo de alto riesgo (AR = 2.57 kg [2.1-3.6] contra C = 3.0 kg [2.7-3.4], t de Student p < 0.001). El grupo de lactantes de alto riesgo estuvo formado por 21 prematuros (30.8 %) con antecedentes de intubación prolongada y datos de broncodisplasia pulmonar; a todos ellos se les inició la vía oral por succión después de varios días de alimentación por sonda orogástrica (promedio 10 +/- 5 días) y no tenían datos de daño neurológico aunque sí respuestas débiles a los reflejos de succión. El segundo grupo (33.8 %) estuvo formado por lactantes con malformaciones cardiacas y digestivas con cirugías tempranas y requerimiento de alimentación por sonda orogástrica, dos de ellos con agenesia de cuerpo calloso. El último grupo, que tuvo 24 neonatos (35.3 %), incluyó lactantes con datos de asfixia perinatal o prematuros con encefalopatía hipóxica isquémica. Todos los pacientes recibieron terapia de estimulación oral después de la evaluación.

De los 10 ítems inicialmente seleccionados, para la evaluación posterior se eliminaron tres (figura 1): 1) saca leche por una o ambas narinas: este dato no se presentó en ningún paciente y además se consideró que de haberse presentado indicaría suspensión de la alimentación por succión; 2) llora: este dato podía indicar apetito previo, pero durante la succión no se presentó; 3) presenta cianosis: solo se presentó en cardiópatas y en pacientes con problema respiratorio; siempre se apoyó con oxígeno suplementario. Por tanto, el análisis posterior se realizó con los siete ítems posteriores. Con estos ítems se hizo el análisis factorial por componentes principales con la muestra de los 265 niños. La prueba de adecuación de la muestra KMO reportó un puntaje muy adecuado de 0.80. La significación de la correlación de la matriz por prueba de Bartlett fue también significativa con una p < 0.001. El análisis extrajo tres componentes principales que explicaron el 69.6 % de la varianza (componente 1 = 29.9 %; componente 2 = 21.8 %, y componente 3 = 17.8 %). El componente 1 agrupó cuatro ítems que representaron datos clínicos relacionados con el proceso de succión/expresión: Forma el sello labial, Mantiene la succión, Escupe la tetilla o mamila y Saca leche por la boca. El segundo componente fue integrado por dos ítems relacionados con la deglución: Tose, Se atraganta. Y el tercer componente, por un solo ítem, estuvo asociado a la alteración de la respiración por pausas de fatiga. Con ello, la escala mantuvo los tres procesos de la succión nutricia, aunque no equilibrada en sus ítems. Con esta escala final se realizaron las demás evaluaciones (cuadro I).

Al evaluar la escala agregada de siete ítems se encontró un alfa de Cronbach de 0.77 (intervalo de confianza al 95 % de 0.74-0.89). Esta consistencia no varió significativamente con la eliminación o la adición de cada ítem. Al variar la supresión individual de cada ítem la consistencia se mantuvo entre 0.718 y 769 (cuadro II). La consistencia interobservadores mostró una concordancia del 0.98 o 98 %, que traduce una alta reproducibilidad. Al evaluar la consistencia por ítems, con la excepción de la evaluación de la tos durante la succión, que presenta una consistencia buena, las demás fueron por arriba de 0.90. El índice discriminativo fue adecuado en todos los ítems por arriba de 0.15.

Todos los niños completaron cuando menos cinco minutos de alimentación y con este tiempo se realizó la evaluación.

La escala final se calificó con un puntaje máximo de 28 y un mínimo de 7. Como se observa en la gráfica el grupo de niños controles presentó una mediana de puntuación de 25 (mínimo 21 y máximo 28), puntaje diferente de los niños de alto riesgo de los grupos 1 y 3, con medianas de 23 (mínimo 17, máximo 26) y 19 (mínimo 3 y máximo 27). En el grupo 2 aunque un 60 % tuvo una puntuación arriba de 25, el 40 % obtuvo una por debajo de ese valor. El grupo con calificación más baja fue el de lactantes con antecedentes de daño neurológico, que tuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con respecto a los demás grupos.

Al analizar los componentes de la escala más afectada de acuerdo con los antecedentes clínicos (figura 2), los porcentajes en el comportamiento por ítems fueron diferentes. Para el grupo de lactantes con antecedentes de alimentación prolongada por sonda orogástrica por cirugías a edades tempranas, se observó que la puntuación de la escala en promedio no fue diferente de la de los niños controles, la cual fue atribuible a un buen puntaje en la formación del sello labial o al mantenimiento de los movimientos de succión. Sin embargo, hubo lactantes que mostraron puntajes bajos por presentar salida de leche por la boca o reflejo nauseoso con tos o vómito; algunos también respondieron con pausas durante la alimentación (figura 2a).

Para el grupo con inestabilidad cardiopulmonar por prematurez se observó que tuvieron puntajes bajos en los ítems de formación del sello labial y mantenimiento del movimiento de la succión, pues tienden a escupir la tetilla y por tanto es frecuente la salida de leche durante la alimentación. En baja frecuencia se observaron datos de ahogamiento, pero fue común ver una succión interrumpida por pausas (figura 2b).

En el grupo de niños con antecedentes de daño neurológico e inestabilidad cardiopulmonar se encontraron puntajes bajos dentro de las tres fases de la succión nutricia. La mayoría tuvo problemas para formar un sello labial sobre la tetilla, tenían movimientos irregulares durante la succión y fácilmente escupían y sacaban leche por la boca; el atragantamiento y la tos fueron más frecuentes que en los otros grupos y la alimentación cursó con pausas constantes (Figura 2c).

Figura 1 **Escala de evaluación de la succión nutricia**

Ítems	Observaciones			
1. Forma y mantiene un sello con los labios sobre la tetilla	Nunca (1)	Ocasionalmente (menos del 50 % del tiempo) (2)	Frecuentemente (del 50 al 90 % del tiempo) (3)	Siempre (o más del 90 % del tiempo) (4)
2. Mantiene el movimiento de succión, labio y mandíbula durante la alimentación	Nunca (1)	Ocasionalmente (menos del 50 % del tiempo) (2)	Frecuentemente (del 50 al 90 % del tiempo) (3)	Siempre (o más del 90 % del tiempo) (4)
3. Escupe o rechaza la tetilla o mamila del biberón	Siempre (o en más del 90 % del tiempo) (1)	Frecuentemente (del 50 al 90 % del tiempo) (2)	Ocasionalmente (menos del 50 % del tiempo) (3)	Nunca (4)
4. Saca leche o vómito por las comisuras labiales	Siempre (o en todos los movimientos de succión) (1)	Frecuentemente (o más de 3 veces sin ser todo el tiempo) (2)	Ocasionalmente (menos del 50 % del tiempo) (3)	Nunca (4)
5. Presenta eventos de tos	Siempre (o más del 90 % del tiempo) (1)	Frecuentemente (del 50 al 90 % del tiempo) (2)	Ocasionalmente (menos del 50 % del tiempo) (3)	Nunca (4)
6. Muestra datos de atragantamiento, arqueo o náuseas	Siempre (o en cada succión) (1)	Frecuentemente (o más de 3 veces sin ser todo el tiempo) (2)	Ocasionbalmente (menos del 50 % del tiempo) (3)	Nunca (4)
7. Muestra fatiga (pausas mayores de quince segundos)	Siempre (o más del 90 % del tiempo) (1)	Frecuentemente (del 50 al 90 % del tiempo) (2)	Ocasionalmente (menos del 50 % del tiempo) (3)	Nunca (4)
8. Saca la leche por una o ambas narinas*	Siempre (1)	Frecuentemente (o más de 3 veces sin ser todo el tiempo) (2)	Ocasionalmente (menos de tres veces) (3)	Nunca (4)
9. Llora*	Siempre (o más del 90 % del tiempo) (1)	Frecuentemente (del 50 al 90 % del tiempo) (2)	Ocasionalmente (menos del 50 % del tiempo) (3)	Nunca (4)
10. Presenta cianosis*	Siempre (o más del 90 % del tiempo) (1)	Frecuentemente (del 50 al 90 % del tiempo) (2)	Ocasionalmente (menos del 50 % del tiempo) (3)	Nunca (4)

*Ítems eliminados por baja respuesta

Cuadro I Matriz de componentes principales rotados (varimax)

Ítems	Componentes		
	I Succión	II Deglución	III Respiración
Forma sello labial	0.843		
Mantiene la succión	0.820		
Escupe la tetilla	0.575		
Saca leche por la boca	0.547		
Tos		0.815	
Se atraganta		0.735	
Se fatiga			0.893

Prueba de Kaiser-Meyer-Olkin = 0.821; prueba de esfericidad de Bartlett = 422.5; $p < 0.001$

Cuadro II Propiedades psicométricas de la escala por ítem individual

Ítems	Correlación ítem-total	Consistencia interna	Variabilidad Interobservador*		Poder de discriminación
		Alfa de Cronbach si el ítem es eliminado	Coeficiente de correlación intraclase	IC al 95 %	Índice de discriminación por ítem†
Mantiene la succión	0.630	0.718	0.91	0.85-0.95	0.29
Forma sello labial	0.496	0.746	0.95	0.90-0.97	0.41
Escupe la tetilla	0.571	0.730	0.98	0.97-0.99	0.45
Saca leche por la boca	0.595	0.724	0.96	0.98-0.99	0.50
Tos	0.452	0.766	0.72	0.56-0.84	0.15
Se atraganta	0.368	0.769	0.96	0.94-0.98	0.23
Se fatiga	0.469	0.760	0.92	0.86-0.97	0.50
Total		0.770	0.98	0.97-0.99	

IC al 95 % = intervalo de confianza al 95 %
* Interobservadores por ítem y total (IC)
†*di = (Ui-Li)/ni*

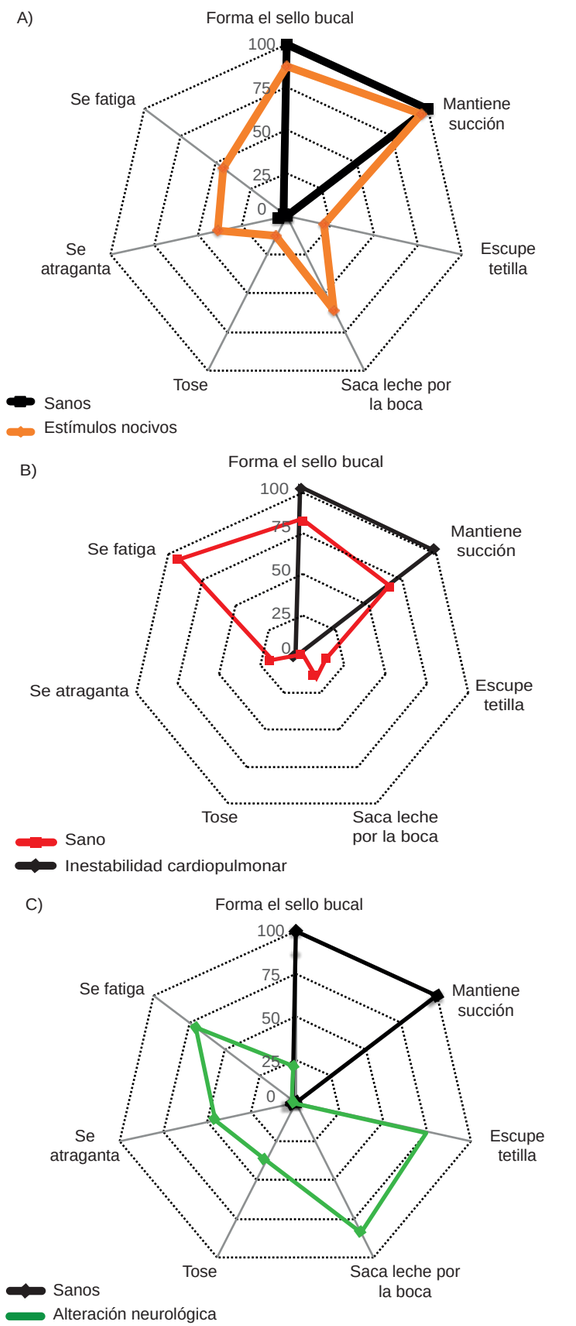


Figura 2 Porcentaje de datos de la escala mostrados en lactantes normales (línea negra), lactantes con ayuno y estimulo oral nocivo (línea naranja, 2a), lactantes con inestabilidad cardiopulmonar (línea roja, 2b) y con datos neurológicos (línea verde, 2c)

En cuanto a la evaluación de la efectividad de la succión se correlacionaron los ítems agrupados por los componentes. Los ítems que evalúan la succión (cuatro) mostraron una correlación positiva con el volumen de leche ingerido (succión Ro = 0.61, $p < 0.01$) sin alterar la frecuencia respiratoria (Ro = 0.21, $p < 0.05$) ni la saturación periférica de oxígeno (Ro = 0.12, $p < 0.05$). Para los dos ítems que formaron el componente de la deglución su puntaje se correlacionó moderadamente con la saturación periférica de oxígeno (R = 0.31, $p < 0.01$) y con escasa influencia en el volumen ingerido (R = 0.24, $p < 0.01$) y la frecuencia respiratoria (Ro = 0.11, $p < 0.05$). En el caso del componente de la ventilación, que solo fue evaluado por un ítem, la correlación fue con el volumen de líquido ingerido (Ro = 0.50, $p < 0.01$) y la frecuencia respiratoria (Ro = 0.53, $p < 0.01$) y en menor nivel con la saturación (Ro = 0.63, $p < 0.01$).

Discusión

Evaluar el proceso de succión en la atención de los lactantes es fundamental para tomar decisiones en cuanto al inicio y la continuación de la alimentación. La presencia de signos asociados con incoordinación en este proceso limita en muchas ocasiones la decisión de egresar o no a un niño a su domicilio, una vez que se han resuelto algunos problemas médicos. Durante años, la decisión se ha basado en la evaluación integral del lactante y en la evaluación subjetiva de los médicos que atienden a estos niños. Es por ello que escalas mas reproducibles y validadas se hacen indispensables para tener criterios de referencia sobre los cuales se puedan realizar conclusiones. Asimismo, la necesidad de tener criterios uniformes para mejorar las condiciones de succión de los niños ha obligado a diseñar estrategias de evaluación.[18,19]

Esta escala fue diseñada con el propósito de ser una herramienta de uso clínico que permita la evaluación diaria de las condiciones de succión de un lactante y con la potencialidad de discriminar cambios con respecto a terapias aplicadas.

La escala considera los signos más importantes que se deben vigilar durante el proceso de la succión y por ello analiza dos de las fases de coordinación que traducen la adecuación de la succión para asegurar un volumen adecuado y sin datos de incoordinación.

En comparación con otras escalas disponibles,[18] con esta pretendemos que se evalúen las capacidades del neonato para ejecutar adecuadamente la succión-deglución-respiración durante una alimentación al seno materno o con botella.[16] Otras escalas se han dirigido principalmente a la interacción del binomio madre-hijo para evaluar si el lactante tiene una

conducta favorable durante la succión (International Breastfeeding Assessment Tool)[20] o la manera como la madre percibe su capacidad de alimentar a su hijo (Bristol Breastfeeding Assessment Tool).[19] Estas escalas permiten el seguimiento de la succión en lactantes alimentados al seno materno, pero son poco sensibles en la evaluación de las conductas fisiológicas importantes en lactantes hospitalizados y en los que son sometidos a terapias de estimulación oral.

Otras escalas han sido dirigidas a evaluar las características de los componentes motores de la succión, como la Neonatal Oral Motor Scale (NOMAS)[11] y en neonatos prematuros la Early Feeding Scale (EFS);[21] ambas necesitan ser aplicadas por personal con capacitación especial, en particular la EFS, dado que es más complicada, pues involucra una lista de cotejo de 36 ítems. Ambas escalas son eficientes en la evaluación motora, pero no consideran los aspectos clínicos del neonato; por ello, nuestra escala podría ser de mayor utilidad debido a que es de fácil aplicación y no requiere de un adiestramiento previo, tal como se demostró con su alta concordancia interobservador. Nuestra escala, como las dos previamente citadas, es aplicable directamente al neonato y no al binomio madre-hijo; por tanto, puede evaluar tanto neonatos alimentados al seno materno como por botella.

Debido a que no se tiene una escala estándar de oro, realizamos una validación concurrente de nuestra escala con medidas de eficacia en la succión. En este sentido encontramos que los lactantes con puntajes altos estuvieron correlacionados con una buena ingesta de leche. En general, se acepta que el objetivo de la succión es consumir un volumen suficiente para que el neonato alcance sus requerimientos nutricionales pero realizándolo con el menor consumo de energía.[9] Indirectamente, podemos decir que los puntajes altos se dieron en niños con volúmenes adecuados de ingesta que conservaron su respiración y su saturación periférica.

Por otro lado, es fundamental que durante la alimentación el lactante no presente datos de atragantamiento, fatiga o regurgitación severa. Estos datos son indicativos de una alteración en el mecanismo de la succión-deglución. Su presencia esporádica suele no modificar la alimentación oral, pero su persistencia es indicativa de que se debe suspender esta forma de alimentación. Por lo anterior, la escala fue diseñada para considerar estos signos. Además, nuestra escala considera otro signo mas temprano de dificultad para la succión: escupir o rechazar la tetilla o mamila. Este dato parece ser un mecanismo de defensa del menor para evitar el atragantamiento o ahogamiento, los cuales se dan ante la retención del líquido en la cavidad oral. En el mecanismo de la succión-deglución, el volumen transferido de la cavidad oral a la orofaríngе es un modulador importante de la frecuencia de succión.[22]

Aunque nuestra escala ha mostrado que tiene puntos de validez para su uso en la evaluación de neonatos con problemas en la succión, aún es necesaria su utilización en estudios de terapia para rehabilitación oral a fin de completar su validación. Además, se necesita establecer si la escala es sensible para detectar cambios que se traduzcan en una mejoría en la eficacia de la succión en tiempos cortos, dado que las terapias de estimulación oral se dirigen a cambios rápidos ante la necesidad de alimentar por esta vía al lactante.

Por último, reconocemos que aunque la escala involucra los tres procesos de la succión, no se encuentra equilibrada en los ítems considerados para cada uno de ellos; sin embargo, reconocemos que la primera fase (succión) es fundamental para la coordinación de las fases posteriores y es, además, el blanco de muchas de las intervenciones de estimulación oral.[23]

Conclusión

Por el momento deducimos que la escala clínica de succión nutricia muestra atributos de validez para ser utilizada como un instrumento de uso rutinario en la evaluación de la succión. El instrumento es sencillo, reproducible y válido.

Agradecimiento

A la doctora Rosalba Mosco Peralta y su equipo médico por su apoyo en las evaluaciones de los lactantes.

Financiamiento

El trabajo recibió apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) FIS/IMSS/PROT/645.

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

Referencias

1. Gryboski JD. Suck and swallow in the premature infant. Pediatrics. 1969 Jan;43(1):96-102.
2. Lau C, Kusnierczyk I. Quantitative evaluation of infant's nonnutritive and nutritive sucking. Dysphagia. 2001;16(1):58-67.
3. Bu'Lock F, Woolridge MW, Baum JD. Development of co-ordination of sucking, swallowing and breathing: ultrasound study of term and preterm infants. Dev

Med Child Neurol. 1990 Aug;32(8):669-78.
4. Vice FL, Bamford O, Heinz JM, Bosma JF. Correlation of cervical auscultation with physiological recording during suckle-feeding in newborn infants. Dev Med Child Neurol. 1995 Feb;37(2):167-79.
5. Stevenson RD, Allaire JH. The development of normal feeding and swallowing. Pediatr Clin North Am. 1991 Dec;38(6):1439-53.
6. Gewolb IH, Bosma JF, Taciak VL, Vice FL. Abnormal developmental patterns of suck and swallow rhythms during feeding in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Dev Med Child Neurol. 2001 Jul;43(7):454-9.
7. Gewolb IH, Vice FL, Schwietzer-Kenney EL, Taciak VL, Bosma JF. Developmental patterns of rhythmic suck and swallow in preterm infants. Dev Med Child Neurol. 2001 Jan;43(1):22-7.
8. Mizuno K, Ueda A, Takeuchi T. Effects of different fluids on the relationship between swallowing and breathing during nutritive sucking in neonates. Biol Neonate. 2002 Jan;81(1):45-50.
9. Jain L, Sivieri E, Abbasi S, Bhutani VK. Energetics and mechanics of nutritive sucking in the preterm and term neonate. J Pediatr. 1987 Dec;111(6 Pt 1):894-8.
10. Qureshi MA, Vice FL, Taciak VL, Bosma JF, Gewolb IH. Changes in rhythmic suckle feeding patterns in term infants in the first month of life. Dev Med Child Neurol. 2002 Jan;44(1):34-9.
11. Da Costa SP, van der Schans CP. The reliability of the Neonatal Oral-Motor Assessment Scale. Acta Paediatr Oslo Nor. 1992. 2008 Jan;97(1):21-6.
12. Da Costa SP, van den Engel-Hoek L, Bos AF. Sucking and swallowing in infants and diagnostic tools. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. 2008 Apr;28(4):247-57.
13. Abadie V, André A, Zaouche A, Thouvenin B, Baujat G, Schmitz J. Early feeding resistance: a possible consequence of neonatal oro-oesophageal dyskinesia. Acta Paediatr Oslo Nor. 1992. 2001 Jul;90(7):738-45.
14. Rendón-Macías M, Meneses-Serrano J. Fisiología de la succión nutricia en recién nacidos y lactantes. Boletín Médico Hosp Infant México. 2011 Aug;68(4):319-27.
15. Rendón-Macías ME, Cruz-Perez LA, Mosco-Peralta MR, Saraiba-Russell MM, Levi-Tajfeld S, Morales-López MG. Assessment of sensorial oral stimulation in infants with suck feeding disabilities. Indian J Pediatr. 1999 Jun;66(3):319-29.
16. Tamilia E, Taffoni F, Formica D, Ricci L, Schena E, Keller F, et al. Technological solutions and main indices for the assessment of newborns' nutritive sucking: a review. Sensors. 2014;14(1):634-58.
17. Streiner DL, Norman GR. Health Measurement Scales [Internet]. Oxford University Press; 2008. Disponible en http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780199231881.001.0001/acprof-9780199231881
18. Howe T-H, Lin K-C, Fu C-P, Su C-T, Hsieh C-L. A Review of Psychometric Properties of Feeding Assessment Tools Used in Neonates. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2008 May 27;37(3):338-49.
19. Ingram J, Johnson D, Copeland M, Churchill C, Taylor H. The development of a new breast feeding assessment tool and the relationship with breast feeding self-efficacy. Midwifery. 2015 Jan;31(1):132-7.
20. Matthews MK. Developing an instrument to assess infant breastfeeding behavior in the early neonatal period. Midwifery. 1988 Dec;4(4):154-65.
21. Thoyre SM, Shaker CS, Pridham KF. The early feeding skills assessment for preterm infants. Neonatal Netw NN. 2005 Jun;24(3):7-16.
22. Medoff-Cooper B, Bilker W, Kaplan JM. Sucking patterns and behavioral state in 1- and 2-day-old full-term infants. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN NAACOG. 2010 Oct;39(5):519-24.
23. Arvedson J, Clark H, Lazarus C, Schooling T, Frymark T. Evidence-based systematic review: effects of oral motor interventions on feeding and swallowing in preterm infants. Am J Speech-Lang Pathol Am Speech-Lang-Hear Assoc. 2010 Nov;19(4):321-40.

Validación de un sistema de registro de eventos adversos en atención primaria

María de Lourdes Rojas-Armadillo,[a]
María Valeria Jiménez-Báez,[b]
María Margarita Chávez-Hernández,[c]
Araceli González-Fondón[d]

Validation of an adverse event reporting system in primary care

Background: Patient safety is a priority issue in health systems, due to the damage costs, institutional weakening, lack of credibility, and frustration on those who committed an error that resulted in an adverse event. There is no standardized instrument for recording, reporting, and analyzing sentinel or adverse events (AE) in primary care. Our aim was to design and validate a surveillance system for recording sentinel events, adverse events and near miss incidents in primary care.
Methods: We made a review of systems for recording and reporting adverse events in primary care. Then, we proposed an instrument to record these events, and register faults in the structure and process, in primary health care units in the Instituto Mexicano del Seguro Social.
Results. We showed VENCER-MF format to 35 subjects. Out of them, 100 % identified a failure in care process, 90 % recorded a sentinel event, 85 % identified the cause of this event, 75 % of them suggested some measures for avoiding the recurrence of adverse events. We used a Cronbach's alpha of 0.6, $p = 0.03$.
Conclusion: The instrument VENCER-MF has a good consistency for the identification of adverse events.

Keywords
Sentinel health event
Primary health care

Introducción: la seguridad del paciente es un tema prioritario en los sistemas de salud por el gasto que genera, el desgaste institucional, la falta de credibilidad y la frustración del personal que comete los eventos adversos. No existe un instrumento estandarizado y sistemático para registrar, reportar y analizar los eventos adversos en unidades de atención primaria. El objetivo fue validar un sistema de vigilancia para el registro de eventos centinelas, adversos y cuasi fallas en atención primaria.
Métodos: se revisaron sistemas de registro y notificación de eventos adversos en atención primaria. Asimismo, se diseñó una propuesta de instrumento para el registro en unidades de atención primaria en el Instituto Mexicano del Seguro Social que integrara fallas en la estructura y en el proceso.
Resultados: se le presentó el caso del formato VENCER-MF a 35 sujetos. El 100 % identificó una falla en el proceso de atención médica, 90 % registró un evento centinela, 85 % identificó el origen de este y el 75 % sugirió medidas para evitar la recurrencia de eventos adversos. Se obtuvo un alfa de Cronbach de 0.6, con una $p = 0.03$.
Conclusión: el instrumento VENCER-MF tiene una consistencia buena para la identificación de eventos adversos.

Palabras Clave
Vigilancia de evento centinela
Atención primaria de salud

[a]Coordinación Delegacional de Planeación y Enlace Institucional
[b]Coordinación Auxiliar de Investigación en Salud
[c]Coordinación Auxiliar de Educación en Salud
[d]Coordinación Clínica de Medicina Familiar, Hospital General de Zona/Unidad de Medicina Familiar 16, Chetumal
[a,b,c]Jefatura de Prestaciones Médicas, Cancún

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Quintana Roo, México

Todas las autoras pertenecen al Grupo de Investigación Clínico Epidemiológico del IMSS, Quintana Roo

Comunicación con: María Valeria Jiménez-Báez
Teléfono: (998) 267 870
Correo electrónico: valeria.jimenezb@gmail.com

Recibido: 12/01/2015 **Aceptado:** 13/10/2015

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) está regido actualmente por un sistema de gestión de calidad y seguridad del paciente, mediante estándares homologados para la Certificación de Hospitales del Consejo de Salubridad general, los cuales han sido establecidos por el Sistema Nacional de Certificación de Establecimientos de Atención Médica, constituido oficialmente en 2007.[1]

El triple enfoque en la evaluación de la asistencia sanitaria (estructura-proceso-resultado) fue establecido por Donabedian. La premisa central de este enfoque es que la atención de calidad maximiza el bienestar del paciente después de tener en cuenta el balance de pérdidas y ganancias esperadas.[2,3]

La eficiencia y la calidad son dos componentes inseparables de la atención a la salud, por lo que todo desperdicio durante la atención médica se traduce en baja calidad.[2,4]

En 1913 surgió por primera vez en Estados Unidos la evaluación de instituciones de salud; en 1926 en Australia y en 1953 en Canadá. América Latina y Asia cuentan con modelos encaminados más al proceso regulatorio que a la evaluación.[5] La Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) propone el concepto y las dimensiones de calidad desde dos puntos de vista: hacer las cosas bien y hacerlas correctamente.[5]

La seguridad se define como el conjunto de estructuras o procesos organizacionales que reducen la probabilidad de eventos adversos resultantes de la exposición del sistema de atención médica a enfermedades y procedimientos (Agency for Health Care Quality Research). Esto consiste en la reducción hasta un mínimo aceptable del riesgo de daño innecesario asociado a la atención sanitaria.[6] Es una dimensión clave en la calidad asistencial orientada a promocionar prácticas seguras que eviten la cultura reactiva que culpabiliza a los profesionales de sus errores.[7]

La cultura de seguridad se define como el patrón integrado de comportamiento individual y de la organización, basado en creencias y valores compartidos, que busca reducir al mínimo el daño que podría sufrir el paciente como consecuencia de los procesos de prestación de atención.[8]

Un evento adverso es un hecho inesperado, no relacionado con la historia natural de la enfermedad y que se dio como consecuencia del proceso de atención médica. El daño derivado de medidas adoptadas durante la prestación de asistencia sanitaria que no se deba a una enfermedad o lesión subyacente es conocido como daño asociado a atención sanitaria.[6] Cuando estos eventos son prevenibles, reciben la calificación de errores y pueden clasificarse según el orden en que aparecen en el acto clínico, su naturaleza o su origen.[9]

Un evento centinela es el suceso imprevisto cuyo resultado no está relacionado con el curso natural de una enfermedad, sino con la atención médica que produce la muerte del paciente o la pérdida permanente de una función u órgano; también puede ser una cirugía en el lugar incorrecto, con el procedimiento incorrecto, al paciente equivocado. Asimismo, se pueden incluir en este concepto eventos que por su gravedad y por las características de la unidad se decidan considerar como tales, por ejemplo, el robo de un infante. La cuasi falla es el error médico que no produjo un evento adverso porque se detectó a tiempo.[4]

En Estados Unidos el Instituto de Medicina (Institute of Medicine: IOM) comenzó en 1998 el proyecto "Quality of Health Care in América". En el informe "To Err is Human: Building a Safer Health System" documentan la presencia de 98 000 errores por año, por arriba de los accidentes automovilísticos, el cáncer de mama o el sida, por lo que concluyen que un sistema de notificación sólido es una estrategia clave para aprender de los errores y evitar su recurrencia.[10]

En Latinoamérica, el Estudio IBEAS desarrollado en cinco países, incluido México, señala que la incidencia de eventos adversos fue del 11.85 % y la evitabilidad del 65 %. Los eventos adversos se relacionaron con los cuidados en el 13.27 %, con el uso de medicación en 8.23 %, con infecciones nosocomiales en 37.14 %, con algún procedimiento en 28.69 % y con el diagnóstico en 6.15 %. En todos los estudios se detectó que casi la mitad de los eventos adversos pueden ser prevenibles.[11]

Reportes internacionales señalan que solo 5 % de los eventos adversos son notificados.[12] Aún existe controversia sobre las características de un sistema de comunicación ideal, ya que para que tenga éxito se requeriría de una cultura de seguridad implantada en la organización.[13]

Entre las características ideales de un sistema de registro y notificación de eventos adversos es importante que sea confidencial, no punitivo, independiente de cualquier autoridad con poder para castigar al notificante, que incluya un análisis por expertos que se haga a tiempo, que tenga una orientación sistémica que repercuta en la mejoría del sistema y que también tenga capacidad de respuesta para difundir las recomendaciones.[14] En todos los casos los objetivos del sistema de notificación dependen de las necesidades en materia de seguridad y del programa que se cree, a fin de que sea una herramienta útil en la que la información que se obtenga permita un avance en el cuidado de la seguridad del paciente y una posibilidad de mejorar el sistema.

En el IMSS está vigente el Sistema de Vigilancia de Eventos Centinela, Eventos Adversos y Cuasifallas (sistema VENCER II) a través del mecanismo de identificación, notificación, análisis de causa-raíz para unidades de atención médica de segundo y tercer nivel, donde, de forma sistemática se registran

los eventos adversos a nivel nacional.[4] Sin embargo, existen reportes que señalan que el 84 % del personal desconoce el programa.[15]

No existe un sistema de registro de notificación de eventos adversos hasta el momento para el primer nivel de atención en México, ni mucho menos un instrumento validado que permita el registro sistematizado de este tipo eventos. La investigación sobre seguridad se ha centrado en hospitales, aunque en los últimos años el interés en atención primaria se ha incrementado. Esto es muy importante, sobre todo en economías emergentes en las que el primer nivel de atención ocupa un lugar preponderante en la atención en salud.[12]

Las prácticas de prevención en atención primaria se basan en las áreas con mayor registro de eventos adversos, como la seguridad en los medicamentos.[16] En el 2003 Rubín hizo una propuesta para describir la clasificación de errores a través de su validación con expertos y de 940 errores registrados encontró que la mayoría eran secundarios a la prescripción de medicamentos, pero solo el 6 % se debían a los efectos adversos de los medicamentos; el 30 % fueron errores de comunicación.[17]

En el 2009 Escobar-Pérez *et al*. demostraron, en un estudio realizado en el primer nivel de atención, que todos los efectos adversos producen un incremento en la estancia media de los pacientes en la mayoría de los servicios en que ocurren y por lo tanto incrementan el costo directo.[3]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó una revisión de la literatura en el 2008 de los métodos y mediciones usados en atención primaria para investigar la seguridad del paciente. [18]

Ruelas *et al*. identificaron 29.9 % de eventos adversos de 127 casos estudiados que produjeron daños en los pacientes. De estos, el 21 % sucedió en unidades de primer nivel de atención, principalmente en urgencias. El 2.6 % de esos eventos se originó en Quintana Roo.[19]

En el 2008 en la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED) se publicaron en su página web los resultados del registro de errores médicos. De los reportes de 2005 a 2007 se encontró que de 200 accesos solo 166 fueron válidos; únicamente el 9.1 % se consideró como probable error médico y el resto correspondió a quejas de pacientes. De los errores el 35.7 % correspondió a medicamentos, el 14.3 % a caída de pacientes y el 50 % se relacionó en algún aspecto con procedimientos quirúrgicos.[20]

Es por ello que el propósito de nuestro estudio fue diseñar y validar un sistema de vigilancia para el registro de eventos centinelas, adversos y cuasi fallas en unidades de atención primaria, dada la necesidad de instrumentos confiables para el reporte de eventos adversos.

Métodos

El presente estudio fue autorizado por el Comité Local de Investigación en Salud con número de registro ante la COFEPRIS 23012013-2301-44 en apego a la ley vigente en materia de investigación en salud.

Se trata de un estudio descriptivo. Previa revisión bibliográfica de sistemas de registro y notificación de incidentes adversos y para atención primaria en otros países en revistas indexadas, con factor de impacto y evidencia mínima nivel II, se procedió al diseño de la propuesta que integra el registro de fallas en la estructura y fallas en el proceso, lo cual incluye el proceso de atención médica, la competencia profesional y los factores inherentes al paciente y a la cultura de la organización.

Se hizo el diseño de un cuestionario (validez de contenido) del Sistema de Registro y Notificación de Incidentes y Eventos Adversos para Unidades de Medicina Familiar (VENCER-MF).

Ese cuestionario se sometió a la validación de constructo con base en la revisión de expertos y se incluyó a cinco, de los cuales uno es evaluador de calidad, tres médicos son especialistas en medicina familiar y una enfermera es especialista en atención primaria. A partir de la revisión del cuestionario se utilizó la lluvia de ideas y el método Delphi para corregir el VENCER-MF.

Los ítems fueron aceptados hasta obtener un consenso de cinco de cinco entre los expertos.

Con el propósito de proceder a determinar la consistencia del instrumento VENCER-MF y eliminar el factor del azar se procedió, una vez concluida su construcción, a la realización de una prueba piloto que consistió en la aplicación del cuestionario a un grupo no relacionado de 35 alumnos de primer semestre de la Licenciatura de Enfermería que estaban tomando el curso de inducción, a quienes se les solicitó su autorización para participar en el estudio con la firma de consentimiento informado.

La clasificación del evento adverso en el instrumento se reportó como: Evento centinela, Evento adverso, Cuasi falla.

Se consideraron las siguientes variables: sexo, edad, identifica evento centinela, identifica origen, identifica el resultado del evento, identifica otros factores, identifica el factor humano, identifica falla en la organización, implementa mejoras.

Para el análisis estadístico, en relación con la estadística descriptiva, se describieron las frecuencias de todas las variables incluidas; las nominales y ordinales se describieron con porcentajes o proporciones según cada caso y las numéricas se describieron por medio de medidas de tendencia central y medidas de dispersión. En cuanto a la estadística inferencial se hizo uso del alfa de Cronbach (figuras 1 y 2).

Resultados

Se realizó la prueba piloto en 35 sujetos, a quienes se les presentó un caso y se les solicitó el registro en el formato VENCER-MF. La media de edad fue de 20.1 ± 2.8. El 70 % fueron mujeres y el 100 % identificó correctamente la presencia de una falla en el proceso de atención médica. El 90 % hizo el registro de un evento centinela. El 85 % identificó correctamente el origen del evento centinela, 90 % registró el resultado del evento centinela, 95 % describió lo ocurrido, 95 % identificó otros factores que influyen directamente en el evento adverso, 90 % identificó las fallas en la competencia profesional, 60 % identificó fallas en la organización, 100 % discriminó factores inherentes al paciente y 75 % sugirió medidas para evitar la recurrencia de eventos adversos.

La consistencia interna del instrumento se verificó con la prueba alfa de Cronbach al 0.6, con una $p = 0.03$ (cuadro I).

Discusión

El propósito principal del Sistema de Reporte de Seguridad de pacientes es aprender de la experiencia y usar los resultados del análisis y la investigación de los datos para formular y difundir recomendaciones para realizar cambios en el sistema de salud.[21]

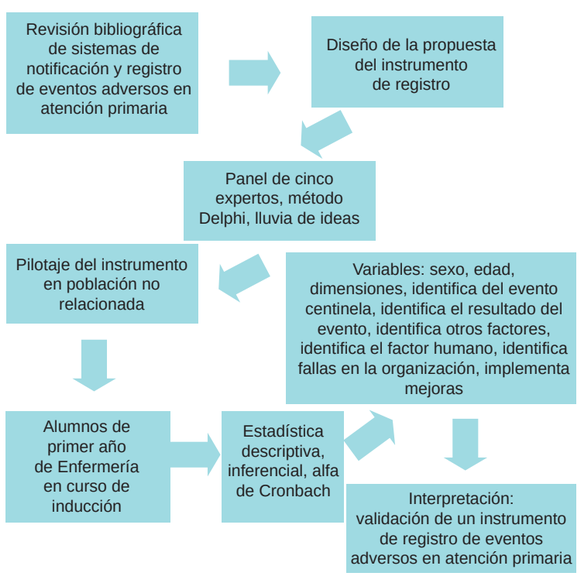


Figura 1 Esquema general del estudio. Validación de un sistema de registro de eventos adversos en atención primaria

Para reducir la frecuencia de los problemas de seguridad es necesario entender sus causas y diseñar métodos para prevenirlos o detectarlos antes de que produzcan daño a los pacientes. De ahí que aprender de los propios errores se haya convertido en uno de los objetivos de las estrategias para la seguridad de los pacientes. Una forma de conseguirlo es disponer de un sistema de notificación de problemas de seguridad o de potenciales problemas. Conocer con detalle la cadena de acontecimientos que culmina con un incidente para la seguridad del paciente representa una oportunidad para prevenir posibles ocurrencias de situaciones similares en otros pacientes y, por tanto, debiera contribuir a reducir los eventos adversos.[22]

Los sistemas de notificación no pretenden hacer una estimación de la frecuencia de los eventos adversos. Deben ser sistemas no punitivos y su objetivo debe ser la mejora continua. Se ha constatado que estos sistemas suelen lograr mayor implicación de los profesionales cuando son voluntarios y anónimos,[23] aunque se requiere de mayor información y evidencias para confirmar si efectivamente contribuyen a la seguridad de los pacientes.[24]

Debido a que se considera necesario facilitar el intercambio y la difusión de la experiencia regional, la oficina regional de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/Washington), en colaboración con la OPS/México y la ya mencionada CONAMED hicieron un estudio en el que se analizaron los sistemas de notificación que operan en América Latina. Se presentaron los diferentes sistemas de notificación y vigilancia que hay en algunos de los países de la región. Cada uno de esos sistemas responde a objetivos y necesidades nacionales. Las experiencias de los países de la región y de fuera de ella muestran una gran variedad de modalidades operacionales de estos sistemas, lo cual refleja la diversidad de alternativas existentes.[25]

No existen aún evidencias científicas concluyentes hacia las bondades de un sistema en relación con otro, aunque sí existe un amplio consenso sobre el carácter de aprendizaje y no punitivo que debe caracterizar a estos sistemas.[25]

Los sistemas que se han implementado en los centros de diversos países no sustituyen a otras estrategias de análisis de la frecuencia de eventos adversos, estudios epidemiológicos o a los sistemas de información de infecciones nosocomiales o reacciones adversas a medicamentos tradicionalmente utilizados;[26] se recomienda que los profesionales reciban la información de forma ágil y clara, tanto sobre las condiciones de participación en el sistema de notificación como en los resultados del análisis de los casos notificados.[27]

A pesar de que la cultura de seguridad del paciente está ampliamente difundida en atención primaria, los

MÉXICO — IMSS

Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Quintana Roo
Jefatura de Prestaciones Médicas
Coordinación Planeación y Enlace Institucional

SISTEMA VENCER II PARA UMF

Notificación de Evento Centinela, Evento Adverso y Cuasifallas

Con fundamento en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo 4o, Ley General de Salud, Art. 2º y 51, Reglamento de la Ley General de Salud, en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, Art. 9º, se registrarán los eventos centinela, eventos adversos y cuasifallas con el propósito de mejorar la calidad y seguridad del paciente, así mismo analizar sus causas para implementar las acciones de mejora. **LA INFORMACIÓN OBTENIDA SERÁ CONFIDENCIAL**

DATOS GENERALES DEL CASO

UNIDAD ☐ FECHA ☐

NOMBRE COMPLETO DE PACIENTE ☐ SEXO ☐

NO. DE SEGURIDAD SOCIAL ☐ **DX PRINCIPAL** ☐

I. EVENTO CENTINELA. Suceso imprevisto, resultado de la atención médica que produce la muerte del paciente, pérdida permanente de una función u órgano, o cirugía incorrecta y otro evento considerado como CENTINELA por las políticas del establecimiento.

¿Qué originó el evento centinela:?
- En la identificación correcta de paciente ☐
- Prescripción de Medicamentos ☐
- Aplicación de Medicamentos ☐
- Aplicación de dósis o tipo de vacuna ☐
- En el diagnóstico ☐
- En el tratamiento ☐
- Caídas ☐
- Otros ☐

¿Cual fue el resultado?
- Muerte ☐
- Pérdida permanente de función ☐
- Pérdida de Organo ☐

II. EVENTO ADVERSO. Daño resultado de la atención médica y no por las condiciones basales del paciente.

¿Que origino el evento adverso?
- En la identificación correcta de paciente ☐
- Prescripcion de Medicamentos ☐
- Aplicación de Medicamentos ☐
- Aplicación de dósis o tipo de vacuna ☐
- En el diagnóstico ☐
- En el tratamiento ☐
- Caídas ☐
- Otros ☐

¿QUE SUCEDIÓ EN EL EVENTO ADVERSO?

¿Produjo consecuencias?
- No ☐
- Si ☐

¿Como califica las severidad de las consecuencias?
- Rápida solución ☐
- Requiere Tratamiento adicional ☐
- Requiere Tx de alta complejidad ☐
- Otro ☐

III. CUASIFALLA. Error médico que no produjo un evento adverso porque se detectó a tiempo.

¿Si se produjo una causifalla de que tipo fue?
- En la identificacion correcta de paciente ☐
- Prescripción de Medicamentos ☐
- Aplicación de Medicamentos ☐
- Aplicación de dosis o tipo de vacuna ☐
- En el diagnóstico ☐
- En el tratamiento ☐
- Caídas ☐
- Otros ☐
- Mencione cual? ☐

DESCRIBA BREVEMENTE LO OCURRIDO

SEÑALE OTROS FACTORES QUE INFLUYERON DIRECTAMENTE

Factor Humano
- Médico ☐
- Estomatologo ☐
- Enfermera ☐
- Becario ☐
- Otro: ☐
- Mencione cual?
- Falta de recursos ☐
- Problemas de infraestructura ☐
- Problemas de organización ☐
- Falta o falla de equipo ☐
- Otro ☐
- Mencione cual?

¿QUE MEDIDAS SE IMPLEMENTARON PARA CORREGIR Y EVITAR DICHO EVENTO?

Figura 2 Formato del instrumento VENCER-MF del Instituto Mexicano del Seguro Social

Cuadro I Prueba de consistencia interna (n = 35)

	μ	S^2	®	α
Identifica evento centinela	7.05	0.99	0.49	0.20
Identifica origen	7.00	0.94	0.44	0.20
Identifica el resultado del evento	7.05	0.99	0.49	0.20
Identifica otros factores	7.10	1.25	0.18	0.36
Identifica el factor humano	7.05	1.31	- 0.01	0.44
Identifica falla en la organización	6.75	1.25	- 0.09	0.56
Implementa mejora	6.90	1.14	0.50	0.44

μ = media de la escala si se elimina el elemento; S^2 = varianza de la escala si se elimina el elemento; ® = correlación elemento-total corregida; α = alfa de Cronbach si se elimina el elemento. Un valor de $p < 0.03$ implicó significación estadística

estudios aún no han resultado en una estrategia eficaz para este nivel de atención.

Mientras que en Australia, Estados Unidos y el Reino Unido han empezado a construir programas de investigación acerca de la seguridad del paciente en atención primaria, el registro de eventos adversos en este tipo de atención no es suficiente en nuestro país. Y es en este nivel en el que se produce el mayor número de atención en los sistemas de salud. Podemos encontrar en la literatura diversas razones que expliquen un bajo registro, como, por ejemplo, el no reconocimiento de los eventos adversos, la confusión sobre las diferentes definiciones operativas, el miedo a las posibles acciones sancionadoras, las preocupaciones sobre el anonimato y la confidencialidad de la información contenida en la notificación, el no disponer de tiempo suficiente durante la jornada laboral y la desconfianza en el posible efecto que pudiese tener la notificación.

El sistema VENCER en México fue desarrollado a partir de 2005 por la institución de seguridad social de mayor cobertura en el país: el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). El sistema propone un enfoque proactivo y preventivo basado en el análisis de los eventos centinela y en el establecimiento de planes de acción para evitar su recurrencia, pero solamente a nivel hospitalario.[4]

El instrumento VENCER-MF de nuestro estudio tiene una consistencia suficiente para la identificación y el registro de eventos adversos. Al aplicarlo en la prueba piloto a una población no relacionada nos permite tener un acercamiento a un sistema de registro validado para el reporte de eventos adversos, del cual no existe antecedente científico al respecto, probablemente debido a la ausencia de un consenso definitivo e internacional de términos y definiciones para el reporte de eventos adversos.

En este instrumento se han considerado las dimensiones suficientes que abarcan el horizonte de presentación de un evento adverso, desde su ocurrencia hasta la toma de decisiones para la mejora de los sistemas de salud, lo cual es una fortaleza en nuestro instrumento porque permite tener un escenario completo de lo que sucede. Las propuestas revisadas hasta el momento solo ofrecen opciones muy abiertas que debilitan la consistencia, la estandarización y la presentación del análisis, lo cual incide directamente en la eficacia de la mejora del sistema.

Entre las debilidades que encontramos en nuestro estudio notamos que es necesario ampliar la población para que el pilotaje fortalezca la consistencia de nuestro instrumento.

Este es el inicio de la línea de investigación en seguridad del paciente que ofrece el estado de Quintana Roo, el cual cuenta con unidades médicas similares a las de otros estados en el país.

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

Referencias

1. Consejo de Salubridad General. Estándares para la certificación de clínicas de atención primaria y consulta de especialidades 2012. México, DF: Comisión para la Certificación de Establecimientos de Atención Médica; 2012. p. 85.
2. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. 1966. Milbank Q. 2005;83(4):691-729.
3. Escobar-Pérez B, Lobo-López MM, Sala-Turrens J. Calidad Asistencial, seguridad del paciente e ineficiencia: estudio de campo en un hospital de primer nivel. Revista del Instituto Internacional de Costos. 2009;5:271-305.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Manual del sistema Vencer II. Sistema de vigilancia de eventos centinela, eventos adversos y cuasifallas. México D.F.: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2011.
5. Ministerio de Sanidad y Consumo. Prácticas Seguras Simples. Recomendadas por agentes gubernamentales para la prevención de Efectos Adversos (EA) en los pacientes atendidos en hospitales. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
6. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Marco conceptual de la clasificación internacional para la seguridad del paciente. Informe Técnico Definitivo. Patient Safety A word alliance for safer Health Care. OMS; 2009; pp. 1-160.
7. Aranaz JM, Moya C. [Patient safety and health care quality]. Rev Calid Asist. 2011;26(6):331-2.
8. Zwart DLM, Langelaan M, van de Vooren RC, Kuyvenhoven MM, Kalkman CJ, Verheij TJM, et al. Patient safety culture measurement in general practice. Clinimetric properties of 'SCOPE'. BMC Fam Pract. 2011;12:117.
9. Francesc B. Seguridad clínica en atención primaria. Los errores médicos (II). Aten Primaria. 2011;711.
10. Donaldson MS. An Overview of To Err is Human: Reemphasizing the Message of Patient Safety. In: Hughes RG, ed. Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2008 Apr.
11. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad/ Organización Mundial de la Salud. Estudio IBEAS. Prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
12. Gaal S, Verstappen W, Wensing M. What do primary care physicians and researchers consider the most important patient safety improvement strategies? BMC Health Serv Res. 2011;11:102.
13. Bartolomé A, Gómez-Arnau JI, García-del Valle S, González-Arévalo G, Santa-Úrsula JA, Hidalgo I. Seguridad del paciente y sistemas de comunicación de incidentes. Rev Calidad Asistencial. 2005;20(4):228-34.
14. Bañeres J, Cavero E, López L, Orrego C, Suñol R. Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos. Agencia de calidad del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. Disponible en http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp3.pdf
15. Juárez-Pérez H, Durán-Muñoz C. Eventos centinela y la notificación por el personal de enfermería. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2009;17(1):39-44.
16. Hall KB, Tett SE, Nissen LM. Perceptions of the influence of prescription medicine samples on prescribing by family physicians. Med Care. 2006 Apr; 44(4):383-7.
17. Rubin G, George A, Chinn DJ, Richardson C. Errors in general practice: development of an error classification and pilot study of a method for detecting errors. Qual Saf Health Care. 2003;12:443-7.
18. Dovey S, Makeham M, Runciman W, Larizgoitia I. Methods and measures used in primary care patient safety research. Results of a literature Review. Geneva: World Health Organization; 2008; pp. 1-49.
19. Ruelas-Barajas E, Tena-Tamayo C, Sánchez-González J, Sarabia-González O, Hernández-Gamboa LE, Campos-Castolo E. Eventos adversos identificables en las quejas médicas. Cir Ciruj. 2008;76:153-60.
20. Campos Castolo EMCJ, Arturo. Medical error report as an strategy for the prevention of adverse events. Revista Conamed. 2008;13:17.
21. World Health Organization. Draft guidelines for adverse events reporting and learning system. World alliance for patient safety. 2005. Disponible en www.who.int/patientsafety
22. Cooper JB, Newbower RS, Long CD, McPeek B. Preventable anesthesia mishaps: a study of human factors. Anesthesiology. 1978;49:399-406.
23. Vincent C. Incident reporting and patient safety. BMJ. 2007;334:51.
24. Snijders C, van Lingen RA, Molendijk A, Fetter WPF. Incident and errors in neonatal intensive care: a review of the literature. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 Sep; 92(5): F391–F398. doi: 10.1136/adc.2006.106419
25. Organización Panamericana de la Salud. Sistemas de notificación de incidentes en América Latina. Washington, DC: OPS, 2013.
26. Aranaz J. Acerca de los sistemas de notificación y registro de sucesos adversos. Rev Calidad Asistencial. 2009; 24:1-2.
27. Mira JJ, Cho M, Montserrat D, Rodríguez J, Santacruz J. Elementos clave en la implantación de sistemas de notificación de eventos adversos hospitalarios en América Latina. Rev Panam Salud Pública. 2013;33(1):1-7.

Nivel de estimulador de linfocitos *B* (BLyS/BAFF) en el suero de pacientes con lupus

Ulises Mercado,[a,b] Raúl Díaz-Molina[b]

B lymphocyte stimulator (BLyS/BAFF) level in sera of patients with lupus

Background: B lymphocyte stimulator (BLyS/BAFF) is an endogenous protein that plays an important role in the differentiation and maduration of B lymphocytes. Enhanced levels of BLyS have been reported in lupus and other rheumatic diseases.
Methods: Serum samples from 92 lupus patients (94% females, median age 35.5 years) and 106 controls (50 healthy donors, 38 with rheumatoid arthritis, 18 with scleroderma) were analyzed for BLyS. The cutoff of BLyS > 1.98 ng/ml corresponds to the 95th percentile from the healthy donors. Antibodies against native DNA and disease activity also were evaluated in lupus patients. During follow up, BLyS levels in 32 patients showed heterogeneity.
Results: The median level of BLyS in 92 lupus patients was 1.9 ng/mL (range 0.4-5.3), compared to 1.30, 1.35, and 1.35 ng/mL in healthy donors, rheumatoid arthritis, and scleroderma, respectively. Thirty-nine (42 %) out of 92 patients had elevated levels of BLyS (median 2.8 ng/mL). A moderate correlation between titers of anti-DNA antibody (r = 0.34) and Mex-SLEDAI (r = 0.45) was found. The monitoring of 32 patients showed persistently high levels, or normal or intermittent variations of BLyS.
Conclusion: The BLyS level is increased in some lupus patients. There was a moderate correlation with titers of anti-DNA antibody and disease activity. The monitoring of 32 patients showed heterogeneous levels of BLyS.

Key words	Palabras clave
Lupus Erythematosus	Linfocitos *B*
B-Lymphocytes	Lupus eritematoso sistémico

Recibido: 18/01/2015 **Aceptado:**

El lupus es una enfermedad autoinmune mediada por células *B*. El estimulador de linfocitos *B* (BLyS, del inglés: *B lymphocyte stimulator*, también conocido como BAFF: *B-cell activating factor*) es una proteína endógena que juega un papel importante en la sobrevida, diferenciación y maduración de linfocitos *B* a células plasmáticas productoras de anticuerpos. Esta proteína se expresa en monocitos/macrófagos, células dendríticas y células *T* activadas y se fija sobre tres receptores de células *B* (BAFF-R, TACI y BCMA). Otra proteína, APRIL, se fija a dos de los tres receptores: TACI y BCMA.

Estudios tempranos muestran que el BLyS guarda una relación con la enfermedad reumática autoinmune. La sobreproducción de BLyS en ratones transgénicos conduce a un aumento de la población de linfocitos *B*, hipergamaglobulinemia, complejos inmunes circulantes, autoanticuerpos, depósito de inmunoglobulinas en los riñones y manifestaciones clínicas semejantes a lupus y síndrome de Sjogren (SS). Modelos animales de lupus tienen concentraciones elevadas de BLyS en la sangre circulante y la administración de antagonistas de BLyS a estos ratones aminora la progresión de enfermedad y mejora la sobrevida.[1-4]

En lupus humano también se reportan niveles elevados de BLyS. La prevalencia varía de 21 a 80 % en diferentes estudios.[5,6] La correlación de niveles BLyS con títulos de anti-ADN y actividad de enfermedad es controversial. Algunos investigadores reportan una correlación entre el nivel de BLyS, el anti-ADN y la actividad de la enfermedad, mientras que otros encuentran relación con solo una de las variables.[4-7] Otro grupo de investigadores encontró una correlación entre actividad de enfermedad y niveles de ARN mensajero de leucocitos de sangre periférica.[8]

En marzo de 2011 se aprobó para el tratamiento del lupus un anticuerpo monoclonal humano específico para la proteína BLyS, el belimumab (Benlysta). Las pruebas clínicas controladas se diseñaron para analizar la eficacia a largo plazo en sujetos que también recibían tratamiento convencional, seropositivos a anticuerpos antinucleares o anti-ADN y bajo complemento, con manifestaciones clínicas mucocutáneas-articulares,

[a]Consulta de Reumatología, Departamento de Medicina, Hospital General Mexicali, Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California, Secretaría de Salud
[b]Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali

Mexicali, Baja California, México

Comunicación con: Ulises Mercado
Correo electrónico: dr_omr_2012@yahoo.com

Resumen

Introducción: el estimulador de linfocitos *B* (BLyS/BAFF) es una proteína endógena fundamental en la diferenciación y la maduración de linfocitos *B*. En el lupus se han encontrado niveles altos de BLyS.
Métodos: se analizaron muestras séricas de 92 pacientes con lupus (94 % mujeres, con una mediana de edad de 35.5) y 106 controles (50 donadores de sangre, 38 pacientes con artritis reumatoide y 18 pacientes con esclerodermia). El punto de corte de BLyS > 1.98 ng/mL corresponde al percentil 95 de los 50 donadores de sangre. También se evaluaron anticuerpos contra ADN nativo y actividad de enfermedad. Durante el seguimiento, los niveles de BLyS en 32 pacientes mostraron heterogeneidad.
Resultados: la mediana de BLyS en 92 pacientes con lupus fue de 1.9 ng/mL (rango 0.4-5.3), comparada con 1.30, 1.35, y 1.35 ng/mL en donadores de sangre, pacientes con artritis reumatoide y pacientes con esclerodermia, respectivamente. Treinta y nueve pacientes con lupus tuvieron niveles elevados de BLyS (mediana 2.8 ng/mL), comparados con el grupo control. Hubo una moderada correlación entre títulos de anti-ADN (r = 0.34) y actividad de enfermedad (0.45). El seguimiento de 32 pacientes mostró un nivel de BLyS persistentemente elevado, normal o con variaciones intermitentes.
Conclusión: el nivel de BLyS resultó elevado en algunos pacientes con lupus. Hubo una moderada correlación con títulos de anti-ADN y actividad de enfermedad. El seguimiento de 32 pacientes mostró fluctuaciones en los niveles de BLyS.

enfermedad severa, pero sin nefropatía o manifestaciones neuropsiquiátricas. En general los pacientes tuvieron una buena respuesta: la actividad se redujo, mejoró la actividad serológica, disminuyeron las exacerbaciones y las dosis de corticosteroides.[9]

En este estudio se determinaron los niveles de BLyS en pacientes con lupus y se compararon con un grupo control. Se investigó la posible correlación entre BLyS, el anti-ADN y la actividad de enfermedad. En 32 pacientes con lupus se efectuaron mediciones seriadas de BLyS en un lapso de seis meses a dos años.

Métodos

Se estudiaron 92 pacientes con lupus (94 % mujeres, edad mediana 35.5 años, rango 17-62) según los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología. Ciento seis sueros (50 donadores de sangre, 18 con esclerodermia o esclerosis sistémica y 38 con artritis reumatoide [AR]) sirvieron de control. Los datos demográficos de los 92 pacientes se muestran en el cuadro I. Al momento del estudio, los pacientes recibían uno o varios fármacos que incluían corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, cloroquina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Después de obtener el consentimiento informado por escrito se tomaron muestras de sangre. En total se analizaron 154 muestras de sangre en un seguimiento de 6 a 24 meses. La actividad de la enfermedad se midió mediante Mex-SLEDAI[10] con un punto de corte ≥ 3 puntos. La presencia de anti-DNA nativo se analizó por inmunoanalisis enzimático (N = 0-3.0 U/mL). Para el análisis de BLyS se utilizó ELISA (R&D system, Inc., Minneapolis, MN). El percentil 95 de los 50 donadores de sangre sirvió de punto de corte (> 1.98 ng/mL). En 32 pacientes se tomaron ≥ 2 muestras de sangre (total 62) durante el seguimiento.

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva y la prueba de *U* de Mann-Whitney para la diferencia entre medianas. La prueba de Spearman se usó para las correlaciones entre BLyS y anti-ADN, y BLyS y Mex-SLEDAI. Para la diferencia entre

Cuadro I Datos demográficos de 92 pacientes con lupus

Manifestaciones clínicas	*n*	%
Mucocutánea/articular	32	34
Nefropatía	22	24
Hematológico (anemia hemolítica, pancitopenia, púrpura trombocitopénica)	20	21
Serositis	7	7.6
Vasculitis	6	6.5
Afección del sistema nervioso central	3	3.2
Lupus discoide	1	1
Poliartritis	1	1
Anti-ADN	65	70

Los pacientes tenían más de dos órganos involucrados

porcentajes se utilizó la prueba de chi cuadrada. Una $p < 0.05$ se consideró significativa.

Resultados

El nivel sérico de BLyS en los 92 pacientes con lupus fue 1.8 ng/mL, rango 0.4-5.3. De los 92 pacientes, 53 tenían nivel bajo de BLyS; 30 de ellos resultaron positivos a anti-ADN, 26 estaban inactivos (Mex-SLEDAI < 3.0 puntos) y 23 casos cursaban con afección mucocutánea articular. Solamente 39 de 92 (42 %) resultaron con BLyS elevado (mediana 2.8 ng/mL, rango 2-5.5), comparado este con las medianas de AR (1.35 ng/mL, rango 0.65-4.0), esclerodermia (1.35 ng/mL, rango 1.2-3.6) y donadores de sangre (1.30 ng/mL, rango 0.7-2.1) (figura 1). Seis pacientes con AR, uno con esclerodermia o esclerosis sistémica y tres donadores de sangre tuvieron BLyS por encima del punto de corte. Únicamente 35 de 39 pacientes con BLyS alto mostraron anti-ADN elevado y todos con enfermedad activa (3 a 22 puntos). La mediana de Mex-SLEDAI de los 39 pacientes fue de 7 (rango 3-22). Las correlaciones entre BLyS, Mex-SLEDAI y anti-ADN fueron moderadas: $r = 0.45$ y $r = 0.33$, respectivamente. El seguimiento mostró fluctuaciones en los niveles de BLyS. Siete pacientes tuvieron niveles de BLyS persistentemente elevados, 15 resultaron persistentemente normales y 10 pacientes presentaron niveles normales y elevados. En los siete pacientes con niveles de BLyS alto, se encontró moderada correlación con anti-ADN ($r = 0.40$) y correlación negativa con Mex-SLEDAI ($r = –0.33$).

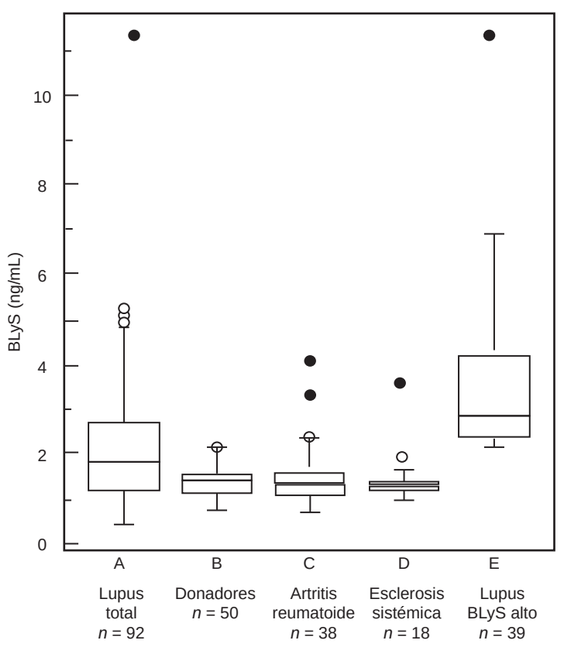


Figura 1 Medianas y rangos de niveles de BLyS

Discusión

Este estudio muestra que el nivel de BLyS está elevado en el suero de algunos pacientes con lupus y es al menos más alto que en el del grupo control. Como es generalmente reportado, la mayoría de los pacientes fueron mujeres, con una edad mediana de 35.5. El 73 % de los pacientes tenían autoanticuerpos contra ADN. Las modalidades de tratamiento de nuestros pacientes durante el estudio y el seguimiento no fueron diferentes a otros estudios. La mediana de los niveles de BLyS en lupus total ($n = 92$) y en 39 pacientes con BLyS alto fue significativamente diferente a la del grupo control.

La prevalencia de pacientes con lupus con BLyS elevado se encuentra en el rango de estudios previos (21-80 %). El 38 % de pacientes con BLyS elevado tuvo nefropatía, comparado con 13 % de pacientes con BLyS bajo ($p = 0.002$). Las manifestaciones mucocutáneo-articulares fueron más frecuentes entre pacientes con BLyS bajo frente a pacientes con BLyS elevado (45 % frente a 17%, $p = 0.000$). De manera similar a otros estudios, no se encontró una buena correlación con los títulos de anti-ADN y actividad de enfermedad. Nuestro estudio siempre utilizó inmunoanalisis enzimático para cuantificar el anti-ADN. Otros métodos para medir el anti-ADN, como *Crithidia lucillae* y ELISA, no se utilizaron. El análisis de Farr es muy específico para medir anti-ADN, pero utiliza material radioactivo. La medición de la actividad de la enfermedad fue mediante Mex-SLEDAI validado en México, el cual no incluye marcadores inmunológicos. Este índice de actividad deriva del SLEDAI o índice de actividad de enfermedad de lupus eritematoso sistémico. Por el contrario, este índice incluye niveles de anti-ADN por el método de Farr y su complemento.

El seguimiento confirma que los niveles de BLyS pueden variar.[11] De las 62 muestras de sangre, en siete los niveles de BLyS fueron persistentemente elevados, continuamente normales en 15 y niveles normales o elevados en 10. Pacientes con concentraciones normales de BLyS pueden requerir un nivel de umbral para respuesta de anticuerpos, incluyendo autoanticuerpos.[11]

Finalmente, el lupus es una enfermedad heterogénea o un síndrome multifactorial y multiétnico. Este estudio demuestra que solamente el 42 % de pacientes con lupus de una población mexicana del norte del país tiene niveles de BLyS elevados en su suero. Los niveles de BLyS varían durante el seguimiento sin una

buena correlación con la actividad de enfermedad. Pacientes con niveles altos de BLyS, particularmente aquellos con afección mucocutánea-articular, seropositivos a anti-ADN o AAN y activos, pueden beneficiarse con antagonistas de BLyS.

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

Referencias

1. Stohl W. Systemic lupus erythematosus: a BLySful, yet BAFFling, disorder. Arthritis Res Ther. 2003;5:136-138.
2. Marriette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F Zhou T, et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren´s syndrome. Ann Rheum Dis. 2003;62:168-171.
3. Mercado U. El estimulador de linfocitos B en lupus eritematoso sistémico. Rev Inst Mex Seguro Soc. 2012;50(4):349-50.
4. Zhang J, Roschke V, Baker KP, Wang Z, Alarcon GS, Fessler BJ, et al. Cutting edge: A role for B lymphocyte Stimulator in systemic lupus erythematosus. J Immunol. 2001;166:6-10.
5. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. Arthritis Rheumatol. 2001;44:1313-9.
6. Elbirt D, Asher I, Mahlab-Guri K, Bezalel-Rosenberg S, Edelstein V, Sthoeger Z. BLyS levels in sera of patients with systemic lupus erythematosus: clinical and serological correlation. IMAJ 2014;16:491-6.
7. Petri M, Stohl W, Chath W, McCune WJ, Chevrier M, Ryel J, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2008;58:2453-9.
8. Collins CE, Gavin AL, Migone TS, Hilbert DM, Nemazee D, Stohl W. B lymphocyte stimulator (BLyS) isoforms in systemic lupus erythematosus: disease activity correlates better with blood leukocyte BLyS mRNA levels than with plasma BLyS protein levels. Arthritis Res Ther. 2006;8(1):R6.
9. Van Vollenhoven RF. Systemic lupus erythematosus: which drugs and when? Int J Clin Rheumatol. 2014;9:385-94.
10. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. J Rheumatol. 1992;19:1551-8.
11. Stohl W, Metyas S, Tan SM, Cheema GS, Oamar B, XU D, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus. Longitudinal observations. Arthritis Rheumatol. 2003; 48:3475-86.

Al índice

Apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial. Las evidencias de su relación

José Angel González-Pliego,[a]
David González-Marines,[a]
Cesar Manuel Guzmán-Sánchez,[a]
Samuel O. Odusola-Vázquez[a]

Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension. Evidence of their relationship

The purpose of this review is to analyze the relation between obstructive sleep apnea and hypertension. We present epidemiological data of the respiratory disorder and its association with high blood pressure, as well as physiopathological interactions between both conditions, the diagnostic methods, and the impact of treatment on pathophysiology and prognosis.

En esta revisión se analiza la relación entre la apnea obstructiva del sueño y la hipertensión arterial sistémica. Se exponen las evidencias epidemiológicas de la alteración respiratoria y de su asociación con la hipertensión arterial, las interacciones fisiopatológicas entre ambas condiciones, los métodos diagnósticos y el impacto del tratamiento sobre la fisiopatología y el pronóstico.

Key words
Obstructive sleep apnea
Hypertension
Physiopathology

Palabras clave
Apnea obstructiva del sueño
Hipertensión
Fisiopatología

[a]Departamento de Cardiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: José Angel González-Pliego
Teléfono: (33) 3617 0060, extensión 31523
Correo electrónico: gopa1@att.net.mx

Uno de cada tres mexicanos adultos tiene hipertensión arterial sistémica (HTA), padecimiento crónico no transmisible que impone un enorme costo económico y social,[1] y que contribuye para que las enfermedades cardiovasculares figuren entre las primeras causas de morbimortalidad en el país.[2,3]

La apnea obstructiva del sueño (AOS) no es una enfermedad rara, pero se diagnostica poco.[4] Que sea más común en sujetos con HTA que en la población general, que la hipertensión ocurra con más frecuencia en los casos con AOS y que el trastorno respiratorio se relacione especialmente con la variedad resistente del estado hipertensivo[5] justifican el propósito de analizar el vínculo entre ambos padecimientos, y explicar sus interacciones epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas.

Definición, diagnóstico y epidemiología de la AOS

En la AOS existe un colapso faríngeo repetitivo parcial (hipopnea) o total (apnea) mayor de 10 segundos; la fragmentación del sueño, la hipoxemia, la hipercapnia, la elevada presión intratorácica y la hipertonía simpática resultantes explican las expresiones clínicas habituales: somnolencia diurna, ronquido y alertamientos o microdespertares.[6] Entre los principales factores predisponentes para la AOS destacan la edad, el sexo masculino, la obesidad, el tabaquismo y el alcoholismo, la mayoría de los cuales son también factores de riesgo de HTA.[4]

La polisomnografía nocturna es el estudio diagnóstico estándar; permite medir el número de apneas e hipopneas promedio por hora de sueño o índice apnea-hipopnea (IAH), variable que se utiliza para determinar la magnitud de la AOS: un IAH < 5 es normal. La AOS es leve cuando el IAH oscila entre 5 y 15, moderada cuando el rango es entre 15 y 30 y grave si es > 30.[6]

La prevalencia estimada total de AOS va del 3 al 7 % en hombres adultos y del 2 al 5 % en mujeres adultas;[7] aumenta con la edad y después de los 65 años hasta el 24 % tiene un IAH diagnóstico del padecimiento.[8] En la Ciudad de México la prevalencia es del 10.1 % en sujetos de 40 años o mayores y se ha considerado a esta población como la de mayor riesgo

Recibido: 27/10/2014 **Aceptado:** 13/07/2015

para padecer AOS y sus consecuencias cardiovasculares entre varios países de América Latina.[9]

Epidemiología de la AOS y HTA

La coexistencia entre la AOS y la HTA está bien establecida y el trastorno respiratorio es una de las causas más comunes de la forma secundaria del estado hipertensivo.[10] Si bien más del 50 % de los casos con AOS son hipertensos,[11] hasta en el 40 % de la población con HTA se ha demostrado la anormalidad respiratoria[5] y esta se encuentra en ocho de cada 10 sujetos con HTA resistente.[12] Todavía existe controversia respecto a la participación de otros factores de riesgo, particularmente la obesidad, para explicar la asociación entre ambas enfermedades.[13] A pesar de ello, se ha documentado de manera prospectiva la asociación independiente y lineal de la AOS con la HTA, en una relación dosis-respuesta entre el IAH basal y el desarrollo futuro de hipertensión en el seguimiento, particularmente si no es adecuadamente tratada.[14,15]

Aspectos fisiopatológicos de la HTA en la AOS

La activación neurohumoral, los cambios en quimiorreceptores y barorreceptores, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica y vascular son posibles generadores de HTA en la AOS.

El aumento del tono simpático (medido con técnicas de microneurografía) y de las cifras tensionales durante el sueño en pacientes con apnea obstructiva son los hechos mejor documentados al demostrarse un incremento de ambas variables y su atenuación mediante el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés).[16]

La AOS es una causa secundaria común de HTA resistente,[10] pero además la dolencia respiratoria es extremadamente frecuente en sujetos con esta forma refractaria al tratamiento antihipertensivo múltiple;[12] se ha observado una correlación entre la concentración de aldosterona plasmática y la magnitud de la apnea en sujetos con esta forma de anormalidad hipertensiva, y que el bloqueo de la hormona reduce la severidad de la AOS; el exceso del mineralocorticoide puede agravar el estado apnéico al facilitar la acumulación de líquido en el cuello y aumentar la resistencia de la vía aérea superior.[5]

La variedad simpática del sistema nervioso autónomo es activada crónicamente a través de quimiorreflejos que obedecen a la hipoxemia intermitente prolongada, mecanismo regulador predominante de la respuesta ventilatoria y circulatoria a los cambios en el contenido arterial de oxígeno.[17] El primer quimiorreceptor que detecta dichos cambios es el cuerpo carotídeo, que facilita la hipertonicidad simpática aun habiendo cesado la hipoxia, lo que podría explicar en parte la elevación diurna de la presión arterial (PA).[17]

De los barorreceptores, terminaciones nerviosas ubicadas en las carótidas y en la aorta y que responden al estiramiento de la pared arterial, dependen respuestas reflejas vasculares, de la contractilidad y de la frecuencia cardiaca para compensar fluctuaciones de la PA. En la AOS existe una disminución de la sensibilidad barorrefleja que resulta en una pérdida del control de la PA durante las apneas y que mejora después del tratamiento crónico con CPAP.[18]

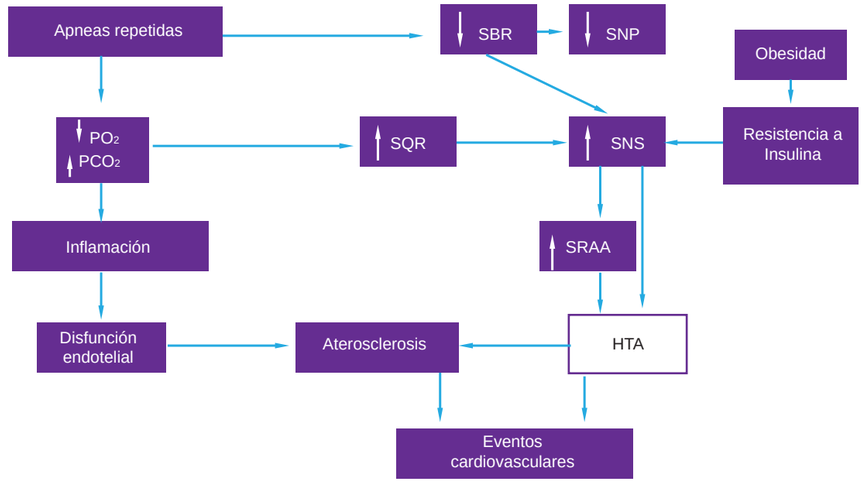
El desequilibrio entre las substancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras producidas por el endotelio es un marcador precoz de daño vascular y puede anteceder a la aparición de manifestaciones clínicas cardiovasculares.[19] Esta disfunción, que se explica sobre todo por la disminución en la síntesis de óxido nítrico, la más importante molécula vasodilatadora derivada del endotelio, es mayor si la AOS es más grave[20] y aunque puede ocurrir en individuos apneicos normotensos, el defecto se magnifica en los casos con HTA.[21] Después del tratamiento durante dos meses con CPAP, la vasodilatación inducida por acetilcolina, variable que mide la función endotelial microvascular, mejoró significativamente en pacientes con AOS en contraste con sujetos control.[22]

La hipoxia y la reoxigenación cíclicas de la apnea del sueño generan especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo, y activan el factor de transcripción proinflamatorio NF-kappaB;[23] a su vez, este estimula la producción de otros marcadores proinflamatorios sistémicos como la IL-8, el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína *C* reactiva y las moléculas de adhesión intercelular y de células vasculares (ICAM-1, VCAM 1); estos elementos clave en la génesis de la aterosclerosis, revierten con el tratamiento clásico para esta forma de alteración respiratoria (figura 1).[24]

Aspectos diagnósticos de la HTA en pacientes con AOS

En sujetos apnéicos se ha documentado la subestimación del trastorno hipertensivo cuando la medición se efectúa de manera convencional en la oficina del médico (42 %), en comparación con los hipertensos en vigilia (58 %) y durante la noche (76 %) en el monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA).[11] Otra situación frecuentemente ignorada pero que se ha demostrado en casi un tercio de los pacientes con AOS es la hipertensión enmascarada,[25] que se descubre cuando la medición clínica es normal, pero las cifras son anormalmente elevadas fuera del consultorio; por otro

Figura 1 Mecanismos patogénicos de enfermedad cardiovascular en la apnea obstructiva del sueño. Se incluye el papel de la obesidad



SBR = sensibilidad barorrefleja; SNP = sistema nervioso parasimpático; SNS = sistema nervioso simpático; SQR = sensibilidad quimiorrefleja; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; HTA = hipertensión arterial; PO_2 = presión parcial de oxigeno; PCO_2 = presión parcial de bióxido de carbono

lado, la sobreestimación de la PA si hay hipertensión de la bata blanca (la que existe solo en un ambiente de consultorio), o si se utiliza un brazalete inadecuado al efectuar la medición, pueden llevar a un falso diagnóstico de HTA resistente. Por ello, en los sujetos con la anomalía respiratoria nocturna, especialmente si se sospecha resistencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo triple que incluya un diurético, se recomienda utilizar el MAPA, que permite conocer el comportamiento diurno y nocturno de la PA y mejora la predicción de riesgo cardiovascular.[26] La caracterización de la hipertensión nocturna y el modo diastólico o sístolo-diastólico del estado hipertensivo en la AOS más posibles de discernir con el sistema de cuantificación ambulatoria se acompañan de cambios precoces en la sensibilidad barorrefleja e incremento de la masa ventricular.[11] De hecho, en la práctica esta modalidad de registro continuo anticipa la información sobre la mortalidad de una manera significativamente mejor que la determinación clínica de la variable hemodinámica.[27]

El descenso del 10 al 20 % en el promedio de la PA media nocturna respecto al nivel registrado durante el periodo diurno es normal y su inexistencia es parte del perfil típico "no descendedor" (*non-dipping*) de los individuos con AOS; así, el hallazgo del fenómeno, que se ha atribuido a la activación simpática por las apneas y los despertares frecuentes que ocurren durante el sueño y cuya prevalencia tiene relación directa con el IAH y la magnitud de la desaturación de oxígeno,[28] puede sugerir la presencia de la enfermedad respiratoria[26] y hace recordar el gran impacto pronóstico que dicha variable impone en este grupo de pacientes.[27]

Tratamiento de la HTA en la AOS

Aunque no existen evidencias de un efecto significativo de la pérdida de peso sobre la PA en pacientes con AOS, la presencia común en ellos de obesidad y sedentarismo obliga a recomendar las modificaciones conductuales que disminuyan estos factores de riesgo, como parte de una estrategia integral para su manejo.[26]

La evaluación de las principales clases de drogas antihipertensivas en enfermos con HTA y AOS no reveló diferencias en su efecto sobre la PA diurna en el MAPA o al medirla en el consultorio;[13,26] aunque los betabloqueadores selectivos fueron mejores para reducir las cifras nocturnas en el registro continuo, esto probablemente debido a sus efectos sobre la activación simpática,[29] la información disponible es insuficiente para guiar la elección del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con AOS.[13,26,29]

El hecho de que la hipervolemia crónica mediada por la aldosterona puede contribuir a la gravedad de la apnea explica porque la espironolactona sumada al esquema terapéutico de la hipertensión resis-

Cuadro I Referencias citadas en el texto sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en la apnea obstructiva del sueño

Fisiopatología	Referencia #	Diagnóstico	Referencia #	Tratamiento	Referencia #
Aldosterona	5	Detección de HTA	11	Metaanálisis	31
Actividad simpática	16	HTA enmascarada	25	HTA resistente	32
Quimiorreceptores	17	HTA resistente	13, 26	Adherencia	34
Barorreceptores	18	Predicción de riesgo	27	Beneficio +++	35
Disfunción endotelial	19-22	Fenómeno “no descenso”	26, 28		

HTA = hipertensión arterial

tente mejora el disturbio respiratorio y abate la PA.[5] Incluso, se ha propuesto que debe incluirse en todos los pacientes con descontrol hipertensivo a pesar del uso de tres o más agentes hipotensores.[30]

El tratamiento clásico con CPAP nocturna en los casos con AOS e hipertensión esencial logra una caída modesta (2.2 mmHg) pero consistente de la PA media, según los resultados de algunos metaanálisis.[31] Este efecto es ligeramente mayor en la hipertensión resistente.[32] A pesar de ello, debe recordarse que reducciones aun tan pequeñas como las de 2 mmHg en la presión diastólica resultan en una disminución de 17 % en la prevalencia de HTA y de 6 y 15 % en el riesgo de enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular, respectivamente.[33] La respuesta hipotensora asociada al uso de CPAP parece depender de la severidad de la apnea y de la PA basal[31] y se logra solo si es tolerada por un rango mínimo de tiempo que va de 4 a 6 horas.[34]

A pesar de las diferencias en las características de los pacientes, en el diseño de los estudios y en la estimación de los efectos del tratamiento con CPAP sobre la PA en sujetos con AOS, los resultados de metaanálisis recientes indican que el beneficio de su reducción puede ser mayor en el subgrupo con AOS severa, con hipoxemia nocturna e hipertensión descontrolada (cuadro I).[35]

Conclusiones

En los últimos años ha crecido notablemente el interés por la investigación de la AOS y su relación con complicaciones cardiovasculares. Es indudable el vínculo de la apnea del sueño con la HTA y aunque no se ha demostrado una relación de causa y efecto, hay avances importantes en el conocimiento de la epidemiología, la fisiopatología, los métodos diagnósticos y el tratamiento del binomio. El empleo de la CPAP como la principal medida terapéutica parece ser especialmente útil en aquellos en los que estos dos padecimientos son más severos y en los enfermos con mayor adherencia al dispositivo, pero falta conocer su impacto a largo plazo sobre el pronóstico. Por ahora, la información disponible es suficiente para recomendar la identificación y el tratamiento de la HTA asociada a la AOS y la detección de trastornos respiratorios del sueño en la población hipertensa.[26]

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

Referencias

1. Arredondo A, Avilés R. Hypertension and its effects on the economy of the health system for patients and society: suggestions for developing countries. Am J Hypertension. 2014;27(4):635-6.
2. González-Pliego JA, Gutierrez-Díaz GI, Celis A, Gudiño-Amezcua DA. Registro de síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST en un centro hospitalario de tercer nivel de atención (estudio RESCATA-SEST). Arch Cardiol Mex. 2014;84(2):92-9.
3. Juárez-Herrera U, Jerjes-Sánchez C. Risk factors, therapeutic approaches, and in-hospital outcomes in Mexicans with ST-elevation acute myocardial infarction: the RENASICA II multicenter study. Clin Cardiol. 2013;36(5):241-8.
4. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). J Am Coll Cardiol. 2008;52(8):686-717.
5. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnea and aldosterone. J Hum Hypertens. 2012;26(5):281-7.

6. Epstein LJ, Kristo D, Strollo Jr PJ, Friedman R, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med. 2009;5(3):263-76.
7. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. 2008;5(2):136-43.
8. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. Sleep. 1991;14(6):486-91.
9. Torre-Bouscoulet L, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, López MV, Montes de Oca M, et al. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. J Clin Sleep Med. 2008;4(6):579-85.
10. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen?. European Heart J. 2014;35(19):1245-54.
11. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. J Hypertens. 2005;23(3):521-7.
12. Logan AG, Perlikowsky SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. J Hypertens. 2001;19(12):2271-7.
13. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Mattaliano P, Salvi P, Karlo K, et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. Hypertens Res. 2014;37(7):601-13.
14. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med. 2000;342(19):1378-84.
15. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. JAMA. 2012;307(20):2169-76.
16. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest. 1995;94(4):1897-904.
17. Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Recent advances of the impact of obstructive sleep apnea on systemic hypertension. Arq Bras Cardiol. 2011;97(2):e40-7.
18. Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. Hypertens Res. 2007;30(8):669-76.
19. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. Nat Rev Cardiol. 2010;7(12):677-85.
20. Priou P, Gagnadoux F, Tesse A, Mastronardi ML, Agouni A, Meslier N, et al. Endothelial dysfunction and circulating microparticles from patients with obstructive sleep apnea. Am J Pathol. 2010;177(2):974-83.
21. Carlson JT, Rràngemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. J Hypertens. 1996;14(5):577-84.
22. Trzepizur W, Gagnadoux F, Abraham P, Rousseau P, Meslier N, Saumet JL, et al. Microvascular endotelial function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. Sleep Med. 2009;10(7):746-52.
23. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. Sleep. 2008;32(4):447-70.
24. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. Chest. 2011;140(2):534-42.
25. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. J Hypertens. 2008;26(5):885-92.
26. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension. Joint recommendations by the European Society of Hypertension, the European Respiratory Society and by members of European COST Action B26 on Obstructive Sleep Apnea. Eur Respir J. 2013;41(3):523-38.
27. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. Hypertension. 2007;49(6):1235-41.
28. Seif F, Patel SR, Walia HK, Rueschman M, Bhatt DL, Blumenthal RS, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic incides in patients at increased cardiovascular risk. J Hypertens. 2014;32(2):267-75.
29. Ziegler MG, Milic M, Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011;20(1):50-5.
30. Pimenta E, Calhoun DA. Treatment of resistant hypertension. J Hypertens. 2010;28(11):2194-5.
31. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. Hypertension. 2007;50(2):417-23.
32. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gislason T, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. J Hypertens. 2014;32(12):2341-50.
33. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. Arch Intern Med. 1995;155(7):701-9.
34. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de la Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea. A randomized controlled trial. JAMA. 2012;307(20):2161-8.
35. Rao M, Rajda G, Uppuluri S, Beck R, Liu L, Bisognano JD. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypoapnea syndrome: a review of randomized trials. Rev Recent Clin Trials. 2010;5(1):35-42.

Metodología para los estudios clínicos de superioridad frente a los de equivalencia y estudios de no inferioridad. Una revisión aplicada

Martin Rosas-Peralta,[a,g] Luis Efrén Santos-Martínez,[b]
José-Antonio Magaña-Serrano,[c] Jesús Salvador Valencia-Sánchez,[d]
Martin Garrido-Garduño,[e] Gilberto Pérez-Rodríguez[f]

Methodology for superiority versus equivalence and non-inferior clinical studies. A practical review

Physicians should always remember that a negative result in a superiority trial never would prove that the therapies under research are equivalent; more often, there may be a risk of type 2 (false negative) error. Equivalence and not inferiority studies demand high standards to provide reliable results. Physicians should take into account above all that the equivalence margins tend to be too large to be clinically significant and that the claim of equivalence can be misleading if a study has not been conducted at a sufficiently high level. In addition, physicians must be a bit skeptical of judgments that do not include the basic requirements of information, including the definition and justification of the equivalence margin, the calculation of the size of the sample bearing in mind this margin, the presentation of both analysis (intention-to-treat and by protocol), and provide confidence intervals for the results. Equivalence and inferiority studies are not indicated in certain areas. If one follows the required strict adherence to the specific methodology, such studies can provide new and important knowledge.

Keywords	Palabras clave
Clinical trial	Ensayo clínico
Randomized controlled trial	Ensayo controlado aleatorio
Therapeutic equivalency	Equivalencia terapéutica

Recibido: 02/03/2015 Aceptado: 04/03/2015

El estudio clínico aleatorio (ECA) es generalmente aceptado como el mejor método para comparar los efectos de los tratamientos.[1,2] Muy a menudo el objetivo de un ECA es mostrar que un nuevo tratamiento es superior a una terapia o placebo establecido, es decir, que se planifica y se lleva a cabo como un estudio de superioridad. A veces el objetivo de un ECA se establece solo para demostrar que una nueva terapia no es superior, sino igual o no inferior a una terapia establecida, es decir, que los ECA se planifican y llevan a cabo como estudios de equivalencia o estudios de no inferioridad.[3] Dado que este tipo de pruebas tienen diferentes objetivos, difieren significativamente en diversos aspectos metodológicos.[4] La conciencia de las diferencias metodológicas generalmente es bastante limitada. Por ejemplo, es una creencia bastante común que el fracaso de encontrar una diferencia significativa entre los tratamientos en un estudio de superioridad implica que las terapias tienen el mismo efecto o son equivalentes.[5-10] Sin embargo, esta conclusión no es correcta debido a un considerable riesgo de pasar por alto un efecto clínicamente relevante debido al insuficiente tamaño de la muestra.

La Declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), que incluye una lista y un diagrama de flujo, es una guía desarrollada para ayudar a los autores a mejorar la divulgación de los resultados de los ensayos controlados aleatorios. Se ha actualizado recientemente, en 2010.[1] Su enfoque principal es individualmente aleatorizado, con dos grupos paralelos que evalúan la posible superioridad de un tratamiento en comparación con el otro. La Declaración CONSORT se extendió a otros diseños de ensayo, como los ensayos aleatorizados en racimo, y a partir de esto se formularon recomendaciones para la equivalencia de ensayos y resultados en 2006. El propósito de este trabajo es revisar la metodología de los diferentes tipos de estudios, con especial referencia a las diferencias con respecto a la planificación, la ejecución, el análisis y la presentación de la prueba, así como la extensión de la declaración de CONSORT.[1] En este contexto se examinarán los conceptos estadísticos más relevantes. Algunos de los puntos importantes se ilustrarán con ejemplos.

[a]Investigación en Salud
[b]Jefatura del Departamento de Hipertensión Pulmonar y Función Ventricular Derecha
[c]División de Enseñanza
[d]Dirección de Enseñanza e Investigación
[e]Dirección Médica
[f]Dirección General
[g]Academia Nacional de Medicina, A.C.

[a,b,c,d,e,f]Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Distrito Federal, México

Comunicación con: Martin Rosas-Peralta
Correo electrónico: mrosas_peralta@hotmail.com

Resumen

Los médicos deben recordar siempre que un resultado negativo en una prueba de superioridad nunca probará que las terapias investigadas son equivalentes; más a menudo puede haber un gran riesgo de error de tipo 2 (resultado falso negativo). Los estudios de equivalencia y de no inferioridad exigen altos estándares para proporcionar resultados confiables. Los médicos deben tener en cuenta sobre todo que los márgenes de equivalencia suelen ser demasiado grandes como para ser clínicamente significativos y que la reclamación de esta puede ser engañosa si un estudio no se ha llevado a cabo a un nivel suficientemente elevado. Además, los médicos deben ser un poco escépticos de análisis que no incluyan los requisitos básicos de información, incluida la definición y la justificación del margen de equivalencia, el cálculo del tamaño de la muestra (deben tomar en cuenta este margen), la presentación de ambos tipos de análisis (por intención de tratar y por protocolo), así como los intervalos de confianza para los resultados. Los estudios de equivalencia y de no inferioridad se indican en ciertas áreas. Si se sigue la estricta adherencia necesaria a la metodología específica, tales estudios pueden proporcionar nuevos e importantes conocimientos.

Estudios de superioridad

La estimación del tamaño de la muestra y el poder de un ECA

Un aspecto importante en la planificación de cualquier ECA es estimar el número de pacientes necesarios, es decir, el tamaño de la muestra. En este sentido, los diversos tipos de estudios se diferencian.[1,2,11] Un estudio de superioridad pretende demostrar la superioridad de una nueva terapia en comparación con una terapia o placebo establecido. La siguiente descripción se aplica a un análisis de superioridad. Las características por las que una equivalencia o un estudio de no inferioridad se diferencian se describirán más adelante. Para estimar el tamaño de la muestra es necesario considerar algunos aspectos importantes, por ejemplo: ¿Por cuánto debe la nueva terapia ser mejor que la terapia de referencia? Este efecto adicional del tratamiento en cuestión frente al tratamiento de referencia se denomina *diferencia relevante* o al menos *de significado clínico*. A menudo se denota por la letra griega Δ (delta) (figura 1).

¿De cuánto sería la diferencia en el efecto entre los dos grupos al estar influenciada por factores aleatorios? Como cualquier otra medición de un efecto de tratamiento biológico, este estará sujeto a una variación considerable "al azar", que necesita ser determinado y tomado siempre en cuenta. La magnitud de la variación se describe en términos estadísticos por la desviación estándar S o por la varianza S^2 (figura 1 C), la cual tendría que ser obtenida a partir de un estudio piloto o de estudios similares previamente publicados.

La varianza del efecto de los tratamientos

Este estudio debe demostrar con la mayor precisión posible la verdadera diferencia entre el efecto de los tratamientos. Sin embargo, debido a la variación aleatoria el resultado final del estudio puede desviarse de la verdadera diferencia y dar resultados erróneos. Si, por ejemplo, la hipótesis nula H_0 de ninguna diferencia fuera cierta, podría darse incluso que el análisis en algunos casos sea mostrar una diferencia. Este tipo de error es llamado *error tipo 1* (*falso positivo*) (figura 1) y tendría la consecuencia de la introducción de una terapia ineficaz.

Si por el contrario la hipótesis alternativa H_Δ de la diferencia (*Δ: delta)* fuera verdad, el análisis podría, en algunos casos, no mostrar una diferencia significativa. Este tipo de error es el *error tipo 2* o *falso negativo* (figura 1), el cual tendría la consecuencia de rechazar una terapia eficaz. Así que uno tiene que especificar los riesgos de errores tipo 1 y tipo 2 que serían aceptables durante el análisis. Lo ideal sería que los riesgos del error tipo 1 y tipo 2 estuvieran cerca de cero, pero esto requeriría de estudios extremadamente grandes.

Muy a menudo el riesgo de cometer el error tipo 1 α se especifica al 5 %. En este trabajo, *alfa* significa que el riesgo de cometer el error tipo 1 está solo en una dirección, es decir, ya sea hacia arriba o hacia abajo de H_0; así, α = 5 %. Sin embargo, en muchas situaciones podría ser de interés la detección de los efectos tanto beneficiosos como perjudiciales de la nueva terapia en comparación con el tratamiento de control, es decir, uno estaría interesado en la prueba de "doble cara" o de "dos colas" de una diferencia en dirección

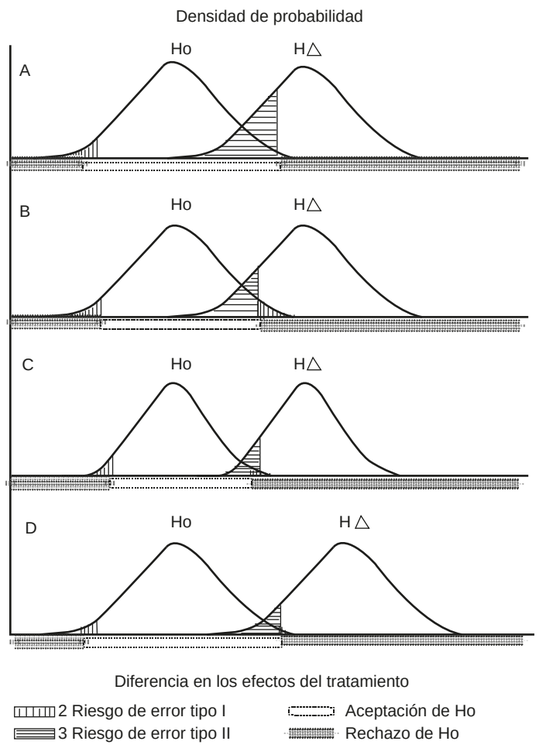


Figura 1 Ilustración de los factores que influyen en el tamaño de la muestra de un estudio. La diferencia del efecto encontrado en un estudio estará sujeta a una variación aleatoria. La variación se ilustra por las curvas normales de distribución en forma de campana para una diferencia de cero correspondiente a la hipótesis nula (H_0) y para una diferencia de Δ correspondiente a la hipótesis alternativa (H_Δ). Las áreas definidas bajo las curvas indican la probabilidad de una diferencia dada para que sea compatible con H_0 o H_Δ, respectivamente. Si la diferencia se encuentra cerca de H_0, se podría aceptar H_0. Cuanto sea más la diferencia de H_0, menos probable es que sea H_0. Si existe la probabilidad de que H_0 se vuelva muy pequeña (menor que la especificada error de tipo 1) al riesgo 2 α (siendo α, encontrada en la cola de la curva), se podría rechazar la H_0. Las curvas de distribución de la muestra disponen algunas coincidencias. Un gran traslape resultará en un considerable riesgo de error de interpretación; en particular, el riesgo de error de tipo 2 puede ser sustancial, como se indica en la figura. Una cuestión importante sería reducir el riesgo de error tipo 2 o β (y aumentar el poder de 1 - β) a un nivel razonable. Tres maneras de hacerlo se muestran en (B-D), y hay siempre una situación de referencia. (B) Aislados incrementos del 2 α disminuirá β y aumentará la potencia. A la inversa, una disminución aislada de 2α aumentará β y disminuirá la potencia. (C) El estrechamiento aislado de las curvas de distribución de la muestra (por el aumento de tamaño de la muestra 2 N o la disminución de la varianza de la diferencia S^2) disminuirá a β y aumentará la potencia. A la inversa, el ensanchamiento aislado de las curvas de distribución de la muestra (por la disminución de tamaño de la muestra o por el aumento de la varianza de la diferencia) aumentará a β y disminuirá la potencia. (D) El aumento aislado de Δ (efecto terapéutico mayor) disminuirá β y aumentará la potencia. A la inversa, con la disminución aislada de Δ (que hará el efecto terapéutico más pequeño) se incrementará β y disminuirá la potencia

tanto "hacia arriba" como "hacia abajo" (figura 1). Por lo tanto tendríamos un lugar específico para el riesgo de error tipo 1, o sea 2α ($\alpha_{\text{hacia arriba}} + \alpha_{\text{hacia abajo}}$), es decir, $2\alpha = 5$ %.

El error tipo 2 es el riesgo β (beta) y generalmente se especifica entre 10 y 20 % en los estudios clínicos. Puesto que un valor dado de Δ estará siempre por encima o por debajo de cero (H_0), el riesgo de cometer el error tipo 2 o beta, estará siempre de un solo lado. Así, cuanto menor sea el valor de β, mayor será la probabilidad de su complementaria o sea, $1 - \beta$ de aceptar H_Δ cuando de hecho sí es cierto.

A 1-β se le llama el poder o la potencia de la prueba, ya que establece la probabilidad de encontrar Δ si realmente existiera esta diferencia. De los valores dados a Δ, S^2, α y β, el número necesario (N) de los pacientes en cada grupo se puede estimar con el uso de la siguiente fórmula general que es relativamente simple:

$$N = (Z_{2\alpha} + Z_\beta) \times S^2 / \Delta^2$$

Donde, $Z_{2\alpha}$ y Z_β son las desviaciones normalizadas correspondientes a los niveles de los valores definidos de 2α (cuadro I, izquierda) y β (cuadro I, derecha), respectivamente. Si por alguna razón se quiere probar la diferencia en una sola dirección (pruebas de "una cola") se debe reemplazar $Z_{2\alpha}$ con Z_α en la fórmula y aplicar el lado derecho del cuadro I. La fórmula es aproximada, pero da en la mayoría de los casos una buena estimación del número necesario de pacientes. Para un estudio con dos grupos paralelos de igual dimensión, el tamaño total de la muestra será de $2N$.

Los valores utilizados para 2α, β y Δ deben ser siempre decididos por el investigador, no por el estadístico. Los valores elegidos deben tener en cuenta la enfermedad, su etapa, la eficacia y los efectos secundarios de la terapia de control, así como una estimación de la cantidad de efecto adicional que se puede esperar razonablemente por la nueva terapia.

Si por ejemplo la enfermedad es bastante benigna con un pronóstico relativamente bueno y la nueva terapia es más cara y puede tener más efectos secundarios que un tratamiento de control bastante eficaz, se debe especificar un valor relativamente mayor de Δ y β y uno más pequeño para 2α, debido a que la nueva terapia solo sería interesante si es notablemente mejor que el tratamiento de control.

Si por el contrario la enfermedad es agresiva, y la nueva terapia es más barata o puede tener menos efectos secundarios que la terapia de control (no muy eficaz), se debe intentar especificar un valor relativamente menor para Δ y β y uno más grande para 2α, debido a que la nueva terapia se haría interesante, incluso si su valor es solo ligeramente mejor que el tratamiento de control.

Como se mencionó anteriormente, 2α normalmente se especifica al 5 % o 0.05, pero uno puede justificarse a los valores de 0.10 o 0.01 en ciertas situaciones, como también se mencionó anteriormente. El valor de β normalmente se especifica entre 0.10 y 0.20, pero en situaciones especiales un mayor o menor valor puede estar justificado. El valor de Δ debe decidirse sobre bases clínicas y se traduce como la ganancia terapéutica relevante de la nueva terapia a partir de tomar en cuenta la prevalencia de la enfermedad y su pronóstico sobre la eficacia de la terapia de control y lo que razonablemente se puede esperar de la nueva terapia. Los datos preliminares de estudios experimentales o de los datos de observaciones históricas pueden ser pautas para la elección de la magnitud de Δ. Aunque suele ser tentador especificar una proporción de Δ relativamente grande para, por lo tanto, necesitar menos pacientes, Δ nunca se debe especificar más grande de lo que es biológicamente razonable o clínicamente trascendente. Así, siempre será poco ético realizar estudios con objetivos poco realistas. La figura 1 ilustra los efectos del riesgo de error β o tipo 2 y, por tanto, también de la potencia ($1 - \beta$) de cambio de 2α, N, S^2 y Δ. Así, β se reducirá y el poder $1 - \beta$ se incrementará si 2α se incrementa (figura 1B), si el tamaño de la muestra se incrementa (figura 1C), y si Δ aumenta (figura 1D). El tamaño estimado de la muestra debe aumentar en proporción a la pérdida esperada de los pacientes durante el seguimiento debido a los abandonos y retiros.

El intervalo de confianza

Un concepto importante que indica la confianza del resultado obtenido en un ECA es la amplitud del *intervalo de confianza*, popularmente conocido con las siglas IC, de la diferencia *delta* en el efecto entre las terapias investigadas.[1,2]

Cuanto más estrecho sea el intervalo de confianza, más confiable será el resultado. En general, la anchura de este intervalo se determina por el tamaño de la muestra. Un gran tamaño de la muestra daría lugar a un estrecho intervalo de confianza. Normalmente, este se estima al 95 %. Así, este intervalo establece que en promedio incluirá la verdadera diferencia en 95 de cada 100 estudios similares. Esto se ilustra en la figura 2, en la que 100 muestras de prueba del mismo tamaño se han extraído al azar de la misma población. Es importante observar que en 5 de las 100 muestras del intervalo de confianza 95 % de la diferencia en el efecto D no se incluye la verdadera diferencia encontrada en la población, es decir se acepta un error de 5 % o 0.05.

Cuando los intervalos de confianza están alineados de acuerdo con su promedio (figura 2C), la variación en relación con el valor real en la población se vuelve aún más clara. Si la simulación se lleva a cabo a una escala aún mayor, la distribución de probabilidad de la verdadera diferencia en la población, dados los resultados de una determinada muestra de estudio, se siguen en una distribución normal, como se muestra en la figura 3.[2]

Se ve que la probabilidad de que la diferencia real en la población sea máxima en la diferencia D encontrada en la muestra y que disminuye con valores más altos y más bajos. La figura también ilustra el intervalo de confianza del 95 %, que es el intervalo que incluye el 95 % del promedio del área total bajo la curva de probabilidad normal. Esta área se puede calcular a partir de la diferencia D y su error estándar (ESD). Para hacer más seguro que la verdadera diferencia esté incluida en

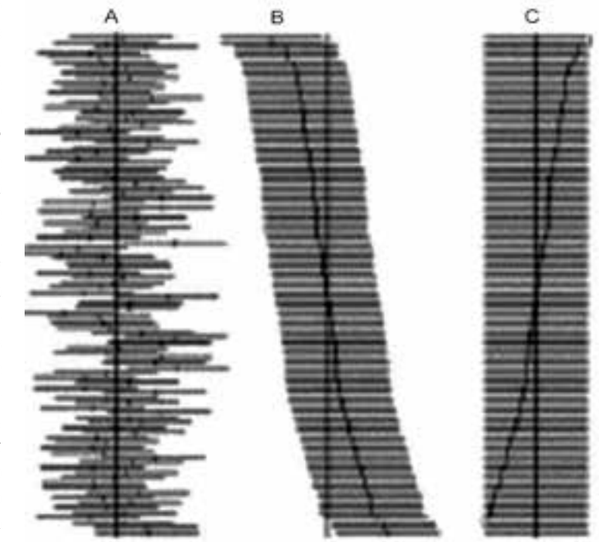


Figura 2 Ilustración de la variación de los límites de confianza en muestras aleatorias (simulación por ordenador). (A) noventa y cinco por ciento de intervalos de confianza en 100 muestras aleatorias del mismo tamaño de la misma población alineadas según el valor real en la población. En cinco de las muestras del intervalo de confianza del 95 % no se incluye el valor real que se encuentra en la población. (B) Los mismos intervalos de confianza están aquí ordenados de acuerdo con sus valores. (C) Cuando los intervalos de confianza se alinean según su media, su variación en relación con el valor real de la población se ve claramente de nuevo. Esta presentación corresponde a cómo los investigadores iban a ver el mundo. Investigan las muestras con el fin de extrapolar los resultados a la población. Sin embargo, la imprecisión potencial de extrapolar a partir de una muestra a la población es evidente (especialmente si el intervalo de confianza es amplio). Por lo tanto, es importante mantener los intervalos de confianza más bien estrechos. Esto significa realizar estudios relativamente más grandes.

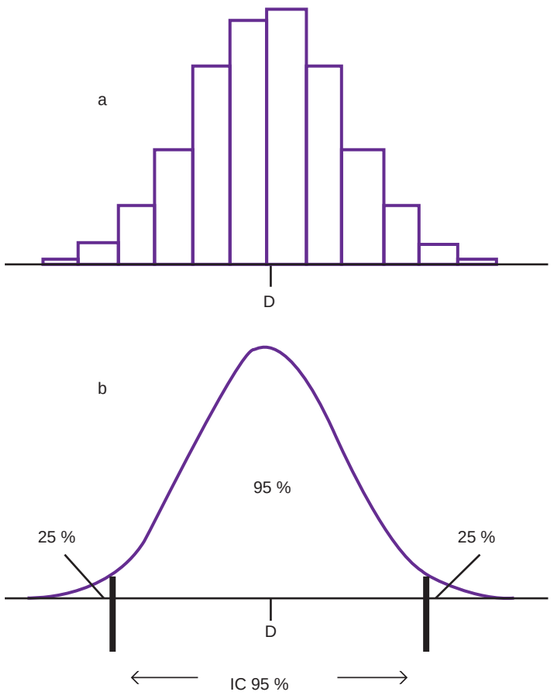


Figura 3 (A) Histograma que muestra la distribución de la verdadera diferencia en la población en relación con la diferencia D encontró en la muestra de estudio (simulación por ordenador de 10 000 muestras). (B) La curva de probabilidad de distribución normal de la verdadera diferencia en la población en relación con la diferencia D se encontró en una muestra de prueba. Se muestra el intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %)

el intervalo de confianza, se puede calcular uno al 99 %, lo que sería más amplio, ya que debe incluir el medio 99 % de la superficie total de probabilidad.

El riesgo de error tipo 2 (o β) de pasar por alto una diferencia (Δ) real

Si el intervalo de confianza del 95 % de Δ incluye al cero, entonces no hay diferencia significativa en el efecto entre dos terapias. Sin embargo, esto no quiere decir que se puede concluir que los efectos de las terapias son los mismos. Todavía puede haber una verdadera diferencia en el efecto entre las terapias que los ECA no hayan sido capaces de detectar, debido al tamaño insuficiente de la muestra o al poder.

El riesgo de pasar por alto una cierta diferencia en el efecto de Δ entre las terapias es el riesgo de cometer el error de tipo 2 o β. En algunos casos, este riesgo puede ser sustancial. Un ejemplo de este patrón se presenta en el caso 1.

Caso 1

Se conoce que los casos no tratados previamente de miocarditis por virus de Coxackie B/genotipo 1 al usar interferón y ribavirina durante tres meses inducen respuesta virológica sostenida en aproximadamente 40 %. Uno desea probar si un nuevo régimen terapéutico puede aumentar la respuesta sostenida en este tipo de pacientes a 60 % con una potencia ($1 - \beta$) de 80 %. El tipo 1 de riesgo de error ($2\ \alpha$) debe ser 5 %. Hay que calcular el número de pacientes necesarios para este estudio. Para la comparación de proporciones, como en este estudio, la varianza de la diferencia (S^2) es igual a $p_1 (1 - p_1) + p_2 (1 - p_2)$, donde p_1 y p_2 son las proporciones con respuesta en los grupos de comparación. Así, tenemos:

$2\alpha = 0.05 \rightarrow Z_{2\alpha} = 1.96 \qquad \beta = 0.20 \rightarrow Z_\beta = 0.84$

$p_1 = 0.4 \quad p_2 = 0.6 \quad \Delta = 0.2$

Con el uso de $N = (Z_{2\alpha} + Z_\beta)^2 \times p_1 (1 - p_1) + p_2 (1 - p_2) / \Delta^2$ uno obtiene:

$$N = (1.96 + 0.84)^2 \text{ X } (0.4 \text{ X } 0.6 + 0.6 \text{ X } 0.4) / 0.2^2$$
$$= 7.84 \text{ X } 0.48 / 0.04 = 94$$

Por lo tanto, el número necesario de pacientes ($2\ N$) sería 188.

Sin embargo, debido a diversas dificultades solo 120 pacientes (60 en cada grupo) de este tipo podrían ser reclutados. Al resolver la fórmula general el tamaño de la muestra de acuerdo con Z_β se obtiene:

$$Z_\beta = \frac{\sqrt{N}}{S} \text{ x } \Delta - Z_{2\alpha}$$

Al utilizar esta fórmula, el poder de la prueba con el número reducido de pacientes puede ser estimado como sigue:

$$Z_\beta = \frac{\sqrt{60}}{\sqrt{0.48}} \text{ x } 0.2 - Z_{2\alpha} \qquad Z_\beta = 7.75 / 0.69 \text{ X } 0.2 - 1.96$$
$$= 0.29$$

Si se usa la parte derecha del cuadro I con interpolación β se convierte 0.39. Así, con este número limitado de pacientes, el poder $1 - \beta$ es ahora solo 0.61 o 61 % (una reducción clara en vez del tradicional 80 %). Este poder marcadamente reducido disminuye seriamente las posibilidades de demostrar un efecto significativo del tratamiento. Un cálculo *post hoc* del poder como este solo se puede utilizar para explicar por qué un análisis de superioridad no

es concluyente nos lleva a recordar que *nunca puede ser utilizado esto* para apoyar el resultado negativo de una prueba de superioridad.

El resultado del estudio fue como sigue: la respuesta virológica sostenida se encontró en 26 de 60 (0.43 o 43 %) en el grupo control y en 35 de 60 (0.58 o 58 %) en el nuevo grupo de terapia. La diferencia D es 0.15 o 15 %, pero no es estadísticamente significativa ($p > 0.10$). Una fórmula aproximada simple para el error estándar de la diferencia es:

$$SED = \sqrt{p_1 (1 - p_1) / n_1 + p_2 (1 - p_2) / n_2}$$
$$= \sqrt{0.43 \text{ X } 0.57 / 60 + 0.58 \text{ X } 0.42 / 60} = 0.09$$

El intervalo de confianza del 95 % para D es $D \pm Z_{2\alpha} \times \text{SED} = 0.15 \pm 1.96 \times 0.09$ o $-0.026 - 0.326$ (−2.6 % a 32.6 %), lo cual es bastante amplio, ya que incluye tanto el cero como a Δ. El riesgo de error tipo 2 a un efecto de 20 % (correspondiente a Δ) se puede estimar de la siguiente manera:

$$Z_\beta = (\Delta - D) / \text{SED} = (0.20 \text{ a } 0.15) / 0.09 = 0.55$$

Si se usa la parte derecha del cuadro I con interpolación β se convierte 0.29. Así, el riesgo de haber pasado por alto un efecto de 20 % es del 29 %. Esto es una consecuencia del número pequeño de pacientes incluidos y la potencia reducida del estudio. La situación corresponde a la que se ilustra en la figura 4. Como se ve en esta figura el resultado de un ECA negativo como este no descarta que la verdadera diferencia puede ser Δ , ya que el riesgo de error tipo 2 (o β) de pasar por alto un efecto de Δ es sustancial.

Estudios de equivalencia

El propósito de un estudio de equivalencia es establecer efectos idénticos de los tratamientos que se comparan.[12-17] Tener efectos equivalentes significaría tener un valor de Δ de cero. Como se ve a partir de la fórmula para la estimación del tamaño de muestra (ver arriba) esta división significaría cero, lo que no es posible. Dividiendo por un muy pequeño valor Δ se traduciría en una muestra de gran tamaño, pero realista. Por lo tanto, como un compromiso manejable, el objetivo de un estudio de equivalencia sería determinar si la diferencia de efectos entre dos terapias se encuentra dentro de un intervalo pequeño de $-\Delta$ a $+\Delta$.

Un estudio de equivalencia sería relevante si la nueva terapia fuera más simple, estuviera asociada a menos efectos secundarios o menos caros, e incluso si no se esperara que tuviera un efecto terapéutico mayor

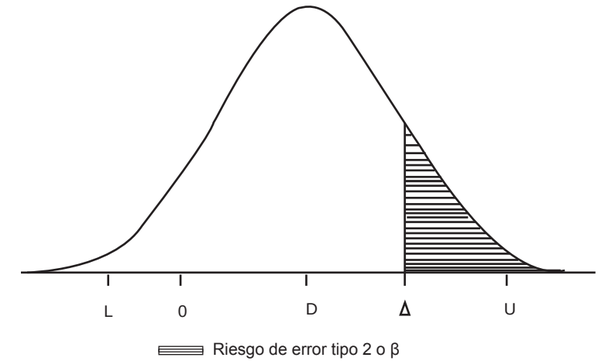


Figura 4 Ilustración del riesgo de error β o tipo 2 (área en gris) en un ECA que muestra una diferencia D en efecto, que no es significativo, ya que el cero (0) de diferencia se encuentra en el límite bajo (L) y el límite alto (U) del intervalo de confianza al 95 %. El riesgo de error tipo 2 que tiene el valor de Δ es sustancial

que el tratamiento de control. Lo anterior es crucial para especificar un tamaño correspondiente de Δ.[14,17]

Esto no es simple. Uno debe estar dispuesto a limitar lo más posible la aceptación de una nueva terapia, que es inferior a la terapia de control. Por lo tanto, el valor de Δ debe especificarse como pequeño y en cualquier caso menor que el valor más pequeño que pudiera representar una diferencia clínicamente significativa. Como regla general, Δ debe especificarse a no más de la mitad del valor que se puede utilizar en un estudio de superioridad.[13] La equivalencia entre las terapias se demostraría si el intervalo de confianza para la diferencia en el efecto entre las terapias resulta que se sitúe totalmente entre $-\Delta$ y $+\Delta$.[13] La figura 5 ilustra las conclusiones que se pueden extraer de la posición de los límites de confianza para la diferencia en el efecto encontrado en el estudio realizado.

Es crucial comprender que en el estudio de equivalencia se invierten los roles de las hipótesis nula y alternativa, es decir, la hipótesis nula relevante es que una diferencia de al menos Δ existe, y el objetivo del estudio es refutar esto en favor de la hipótesis alternativa de que no existe diferencia.[13] Aunque esta situación es un reflejo de la superioridad de análisis similar, resulta que el método para la estimación del tamaño de la muestra también es similar en los dos tipos de análisis, aunque Δ tiene diferentes significados en los estudios de superioridad y de equivalencia.

Caso 2

En los mismos pacientes que se describieron en el caso 1 se desea comparar en un ECA el supuesto de

equivalencia terapéutica del régimen actual de interferón y ribavirina (con una respuesta sostenida de 40 %) con otro nuevo régimen terapéutico de bajo costo que tiene menos efectos secundarios.

Hay que calcular el número de pacientes necesarios para este estudio. La potencia ($1 - \beta$) de la prueba debe ser del 80 %. El riesgo de error tipo 1 de ($2\ \alpha$) debe ser del 5 %. Las terapias se consideran equivalentes si el intervalo de confianza para la diferencia en proporción con la respuesta sostenida cae enteramente dentro del intervalo de ± 0.10 % o ± 10 %. Por lo tanto, Δ se especifica a 0.10. Así tenemos:

$$2\alpha = 0.05 \rightarrow Z_{2\alpha} = 1.96 \qquad \beta = 0.20 \rightarrow Z_{\beta} = 0.84$$

$$p_1 = 0.4 \quad p_2 = 0.4 \quad \Delta = 0.10$$

Si usamos la misma expresión para la varianza de la diferencia (S^2), como en el caso 1, se obtiene el siguiente resultado:

$$N = (1.96 + 0.84)^2 \text{ X } (0.4 \text{ X } 0.6 + 0.4 \text{ X } 0.6) / 0.1^2$$

$$= 7.84 \text{ X } 0.48 / 0.01 = 376$$

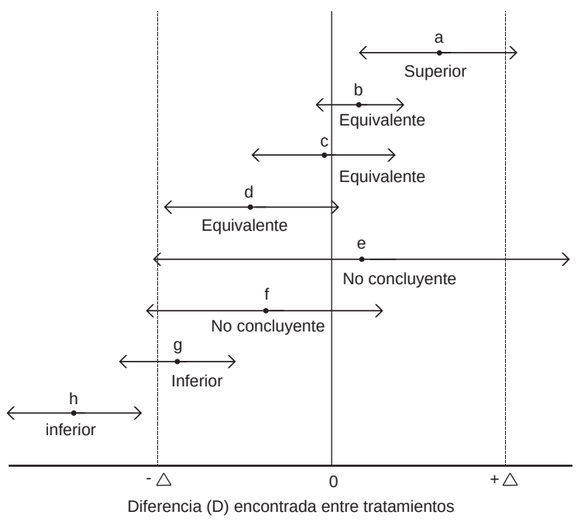


Figura 5 Los ejemplos de las diferencias de tratamiento observados (nueva terapia-terapia de control) con intervalos de confianza al 95 % y las conclusiones que se pueden extraer. (a) La nueva terapia es significativamente mejor que el tratamiento de control. Sin embargo, la magnitud del efecto puede ser clínicamente importante. (b-d) Las terapias pueden ser consideradas de efecto equivalente. (e-f) El resultado no es concluyente. (g) La nueva terapia es significativamente peor que el tratamiento de control, pero la magnitud de la diferencia puede ser clínicamente importante. (h) La nueva terapia es significativamente peor que el tratamiento de control

Por lo tanto, el número necesario de pacientes ($2\ N$) sería 752.

El estudio se llevó a cabo y el resultado demostró que se encontró respuesta virológica sostenida en 145 de 372 (0.39 o 39 %) en el grupo control y en 156 de 380 (0.41 o 41 %) en el nuevo grupo de terapia. La diferencia D fue de 0.02 o 2 %, pero no fue estadísticamente significativa ($p > 0.50$). El error estándar de la diferencia fue:

$$SED = \sqrt{p_1 (1 - p_1) / n_1 + p_2 (1 - p_2) / n_2}$$

El intervalo de confianza del 95 % para D fue $D \pm Z_{2\alpha} \times \text{SED} = 0.02 \pm 1.96 \times 0.036$ o −0.050-0.091 (−5.0 a 9.1 %). Dado que este intervalo de confianza se encontró completamente dentro del intervalo especificado para Δ (de −0.1 a 0.1), los efectos de las dos terapias se consideraron equivalentes. La situación corresponde a B o C en la figura 5.

Como en este ejemplo, el tamaño de la muestra necesario en un estudio de equivalencia a menudo será de al menos cuatro veces el de un estudio correspondiente de superioridad. Por lo tanto, los recursos necesarios serán más grandes.

Estudios de no inferioridad

El estudio de no inferioridad, que se relaciona con el análisis de equivalencia, no tiene como objetivo mostrar la equivalencia, sino solo mostrar que la nueva terapia no es peor que la terapia de referencia. Así, el estudio de no inferioridad está diseñado para demostrar que la diferencia en el efecto (nueva terapia frente a terapia de control) debe ser inferior a $-\Delta$. La no inferioridad de la nueva terapia sería entonces demostrada si el límite inferior de confianza para la diferencia en el efecto entre las terapias resulta estar por encima de $-\Delta$. La posición del límite superior de confianza no es de interés primordial. Así, el estudio de no inferioridad está diseñado como un estudio de un solo lado. Por esa razón el número necesario de pacientes siempre será menor que para un estudio de equivalencia correspondiente, como se ilustra en el siguiente caso.

Caso 3

Queremos llevar a cabo el estudio descrito en el caso 2, no como un estudio de equivalencia, sino como un estudio de no inferioridad. Así, el estudio debe ser de un solo lado en vez del estudio de equivalencia de dos colas. La única diferencia sería que

uno debe usar Z_{α} en lugar de $Z_{2\alpha}$. Para $\alpha = 0.05$ se obtiene $Z_{\alpha} = 1.64$ (lado derecho del cuadro I). De este modo se obtiene:

$$N = (1.64 + 0.84)^2 \text{ X } (0.4 \text{ X } 0.6 + 0.4 \text{ X } 0.6) / 0.1^2$$

$$= 6.15 \text{ X } 0.48 / 0.01 = 295$$

Por lo tanto el número necesario de pacientes ($2\ N$) sería 590.

El estudio se llevó a cabo y el resultado mostró que se encontró una respuesta virológica sostenida en 114 de 292 (0.39 o 39 %) en el grupo control y en 125 de 298 (0.42 o 42 %) en el grupo de terapia nueva. La diferencia D es 0.03 o 3 %, pero no es estadísticamente significativa ($p > 0.50$). El error estándar de la diferencia es:

$$SED = \sqrt{p_1 (1 - p_1) / n_1 + p_2 (1 - p_2) / n_2}$$

$$= \sqrt{0.39 \text{ X } 0.61 / 292 + 0.42 \text{ X } 0.58 / 298} = 0.040$$

El límite inferior de confianza unilateral del 95 % sería $D - Z_{\alpha} \times \text{SED} = 0.03 - 1.64 \times 0.040 = -0.036$ (−3.6 %). Dado que el límite inferior de confianza está por encima del límite especificado para Δ de −0.1, el efecto de la nueva terapia no es inferior a la terapia de control. Si el intervalo de confianza de dos colas para el 95 % está siendo estimado (el cual es recomendado por algunos incluso para el estudio de no inferioridad),[18] se obtiene $D \pm Z_{2\alpha} \times \text{SED} = 0.03 \pm 1.96 \times 0.040$ o −0.048-0.108 (de −4.8 % a 10.8 %). El límite inferior de confianza aún se encuentra por encima de −0.1, pero el límite superior de confianza está por encima de 0.1 (el límite superior de la equivalencia; véase el caso 2). Por lo tanto, la nueva terapia puede ser ligeramente mejor que el tratamiento de control. El riesgo de error tipo 2 es alto y si tiene un efecto de 0.1 o 10 % podría ser estimado como sigue: $Z_{\beta} = (\Delta - \text{D}) / \text{SED} = (0.10 - 0.03) / 0.04 = 1.75$. Si se usa la parte derecha del cuadro I con interpolación de β, *se* convierte 0.04, es decir, más bien se trata de un riesgo pequeño.

Otros factores

Dado que el objetivo de un estudio de equivalencia o de un estudio de no inferioridad es diferente, no es el mismo incentivo para eliminar factores que pudieran oscurecer cualquier diferencia entre los tratamientos, como es el caso de un estudio de superioridad. Así, en algunos casos el hallazgo de equivalencia puede ser debido a las deficiencias de los estudios, como el tamaño pequeño de la muestra, la falta de doble ciego, la falta de asignación aleatoria oculta, las dosis incorrectas de los fármacos, los efectos de la medicina concomitante o la recuperación espontánea de los pacientes sin la intervención médica.[19]

Tanto el estudio de equivalencia como el estudio de no inferioridad deben reflejar lo más fielmente posible los métodos utilizados en los estudios de superioridad que anteriormente evaluaron el efecto de la terapia de control frente al placebo. En particular, es importante que los criterios de inclusión y exclusión que definen la población de pacientes, el cegamiento, la asignación al azar, el esquema de dosificación del tratamiento estándar, el uso de medicación concomitante (y otras intervenciones), la variable de respuesta primaria y el calendario de sus mediciones sean los mismos que en los estudios anteriores de superioridad, los cuales evaluan la terapia de referencia que se utiliza en la comparación. Además, se debe prestar atención a la conformidad del paciente, a la respuesta durante cualquier plazo de tiempo y a la magnitud de las pérdidas de pacientes (y las razones de estas). Estos estudios no deben ser diferentes de estudios anteriores de superioridad.

Análisis por intención de tratar y por protocolo

Un punto importante en el análisis de los estudios de equivalencia y de no inferioridad estriba en la disyuntiva de utilizar un *análisis por intención de tratar* o un *análisis por protocolo*. En un estudio de superioridad, en el que el objetivo es decidir si dos tratamientos son diferentes, el análisis por intención de tratar es generalmente conservador: la inclusión de los violadores de protocolo y los retiros por lo general tienden a hacer que los resultados de los dos grupos de tratamiento sean más similares. Sin embargo, para un estudio de equivalencia o no inferioridad este efecto ya no es conservador: cualquier eliminación de la diferencia entre los grupos de tratamiento aumentará la probabilidad de encontrar la equivalencia o no inferioridad.

Un análisis por protocolo compara pacientes según el tratamiento realmente recibido e incluye solo a aquellos que cumplieron con los criterios de entrada y siguieron correctamente el protocolo. En un estudio de superioridad este enfoque puede tender a mejorar cualquier diferencia entre los tratamientos en lugar de disminuir, dado que el ruido no informa acerca de los pacientes que se retiran. En un estudio de equivalencia o no inferioridad ambos tipos de análisis se deben realizar y la equivalencia o no inferioridad solo pueden establecerse si ambos análisis lo apoyan. Para garantizar la mejor calidad posible del análisis, es importante recopilar datos de seguimiento completo de todos los pacientes asignados tanto al azar como por protocolo,

Cuadro I Tabla abreviada de la distribución normal estandarizada (adaptada para este trabajo) (ver nota abajo)

Probabilidad a doble cola		Una cola de probabilidad			
$Z_{2\alpha}$	2α	Z_α o Z_β	α o β	Z_α o Z_β	α o β
3.09	0.002	3.09	0.001	-0.25	0.60
2.58	0.01	2.58	0.005	-0.39	0.65
2.33	0.02	2.33	0.010	-0.52	0,70
1.96	0.05	1.96	0.025	-0.67	0.75
1.64	0,1	1.64	0.05	-0.84	0.80
1.28	0,2	1.28	0.10	-1.04	0.85
1.04	0.3	1.04	0.15	-1.28	0.90
0.84	0.4	0.84	0.20	-1.64	0.95
0.67	0,5	0.67	0.25	-1.96	0.975
0.52	0,6	0.52	0.30	-2.33	0.990
0.39	0,7	0.39	0.35	-2.58	0.995
0.25	0.8	0.25	0.40	-3.09	0.999
0.13	0.9	0.13	0.45	-3.29	0.9995
0.00	1.0	0.00	0.50	-3.72	0.9999

El área total bajo la curva de distribución normal es una. El área bajo una parte dada de la curva da la probabilidad de una observación de estar en esa parte. En el eje de x se indica la «densidad de probabilidad», que es más alto en el centro de la curva y disminuye en cualquier dirección hacia las colas de la curva. La distribución normal es simétrica, es decir, la probabilidad de *Z* a infinito más (lado derecho del cuadro) es el mismo que el de - *Z* a -∞. El lado derecho de la mesa da la probabilidad de un solo lado de una determinada *Z* -valor de la *x* eje x a + ∞. El lado izquierdo de la tabla da la probabilidad de dos caras como la suma de la probabilidad de una Z-valor positivo dado a + ∞ y la probabilidad a partir del correspondiente negativo *Z* -valor a -∞

independientemente de si se encuentran luego de tener criterios de ingreso fallidos, si dejan de usar la medicación del estudio antes de tiempo, o si violan el protocolo de algún otro modo.[20] Un enfoque tan rígido para la recopilación de datos permite la máxima flexibilidad durante su posterior análisis y por lo tanto proporciona una base más sólida para las decisiones.

El problema más común en los estudios de equivalencia o no inferioridad reportados es que se planifican y se analizan como si fueran estudios de superioridad y que la falta de una diferencia estadísticamente significativa se toma como prueba de equivalencia.[7,8,9,10] Por lo tanto, parece que existe la necesidad de un mejor conocimiento de cómo se deben planificar los estudios de equivalencia y de no inferioridad, y de cómo se deben realizar sus análisis e informes.

Garantizar una alta calidad

Un estudio reciente informó sobre la calidad de los estudios de equivalencia publicados.[21] Uno de los hallazgos fue que algunos estudios habían sido planeados como estudios de superioridad, pero se presentaron como si hubieran sido estudios de equivalencia después del fracaso de demostrar la superioridad, ya que no incluyeron un margen de equivalencia. En ese estudio también se afirma que un tercio de los informes que incluyeron un cálculo del tamaño de la muestra habían omitido elementos necesarios para reproducirlo; un tercio de los informes describió un intervalo de confianza cuyo tamaño no estaba en conformidad con el riesgo de error tipo 1 utilizado en el cálculo del tamaño de la muestra; y la mitad de los informes que

utilizaron pruebas estadísticas no tomaron los márgenes en cuenta. Además, solo el 20 % de los estudios encuestados proporcionó los cuatro requisitos básicos necesarios: el margen de equivalencia definida, el cálculo del tamaño de la muestra con base en ese margen, el análisis del protocolo por intención de tratar y el intervalo de confianza para el resultado. Solo el 4 % de los estudios dio una justificación, que es esencial, para el margen utilizado.

Una extensión en relación con los estudios de equivalencia y de no inferioridad es la declaración CONSORT sobre publicaciones de ECA.[1,18,22,23,24] Esto incluye la descripción de las razones para la adopción de un diseño de equivalencia o no inferioridad, cómo se incorporaron las hipótesis de estudio en el diseño, la elección de los participantes, las intervenciones (especialmente el tratamiento de referencia) y los resultados derivados de los métodos estadísticos, incluido el cálculo del tamaño de la muestra y la forma en la que el diseño afecta a la interpretación y las conclusiones.[18]

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

Referencias

1. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Stephen JWE, Altman DG, for the CONSORT Group. Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials Extension of the CONSORT 2010 Statement JAMA. 2012;308(24):2594-604.
2. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 3rd ed. Oxford: Blackwell; 1994.
3. Makuch R, Simon R. Sample size requirements for evaluating a conservative therapy. Cancer Treat Rep. 1978;62:1037-40.
4. Fleiss JL. General design issues in efficacy, equivalency and superiority trials. J Periodontal Res. 1992;27:306-13.
5. Garrett AD. Therapeutic equivalence: fallacies and falsification. Stat Med. 2003;22:741-62.
6. Blackwelder WC. Proving the null hypothesis in clinical trials. Control Clin Trials. 1982;3:345-53.
7. Greene WL, Concato J, Feinstein AR. Claims of equivalence in medical research: are they supported by the evidence?. Ann Intern Med. 2000;132:715-22.
8. Costa LJ, Xavier ACG, del Giglio A. Negative results in cáncer clinical trials – equivalence or poor accrual?. Control Clin Trials. 2004;25:525-33.
9. Dimick JB, Diener-West M, Lipsett PA. Negative results of randomized clinical trials published in the surgical literature: equivalency or error? Arch Surg. 2001;136:796-800.
10. Detsky AS, Sackett DL. When was a negative clinical trial big enough? How many patients you needed depends on what you found. Arch Intern Med. 1985;145:709-12.
11. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. JAMA. 1994;272:122-4.
12. Djulbegovic B, Clarke M. Scientific and ethical issues in equivalence trials. JAMA. 2001;285:1206-8.
13. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. BMJ. 1996;313:36-9.
14. Lange S, Freitag G. Choice of delta: requirements and reality results of a systematic review. Biomed J. 2005;47:12-27.
15. Durrleman S, Simon R. Planning and monitoring of equivalence studies. Biometrics. 1990;46:329-36.
16. Ebbutt AF, Frith L. Practical issues in equivalence trials. Stat Med. 1998;17:1691-701.
17. Wiens BL. Choosing an equivalence limit for noninferiority or equivalence studies. Control Clin Trials. 2002;23:2-14.
18. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJW. CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. JAMA. 2006;295:1152-160.
19. Chan A-W, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. JAMA. 2004;291:2457-65.
20. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. BMJ. 2001;323:42-6.
21. Le Henanff A, Giraudeau B, Baron G, Ravaud P. Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. JAMA. 2006;295:1147-51.
22. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. JAMA. 1996;276:637-9.
23. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet. 2001;357:1191-4.
24. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2001;134:663-94.

Revisión del monitoreo farmacocinético del 5-fluorouracilo como herramienta para incrementar eficacia y seguridad

Juan Antonio Matus-Santos,[a] José Luis Aguilar-Ponce,[b] Fernando Ulises Lara-Medina,[a] Ángel Herrera-Gómez,[c] Abelardo Meneces-García,[d] Mireya López-Gamboa[e,f]

Review of pharmacokinetic monitoring of 5-Fluorouracil as a tool to increase efficacy and safety

Recent progress in medical knowledge has indicated that both clinical and biological markers will determine the response to different medical treatments: age, gender and genetics will determine the success of treatment. Genetic variability in this respect is fundamental and determines efficiency and safety of drugs, as well as susceptibility and illness' development. Fortunately, personalized medicine now offers individually tailored treatment strategies for each patient's needs. This is of outmost importance in oncology, since treatment is per se toxic and the commonly found low serum drug concentrations result in low treatment efficacy. Personalized medicine will allow a better approach to this, until now, a poorly managed disease. In this review we intent to raise awareness of personalized medicine and of clinical pharmacologic monitoring, with the aim to achieve adequate levels of efficacy and safety in the use of the cytotoxic drug 5-Fluorouracil (5-FU). Additionally, the importance of pharmacogenomics for the use of 5-FU is discussed. We designed this discussion towards medical practitioners challenged with treatment decisions every day, together with their patients.

Key words	Palabras clave
Fluorouracil	Fluorouracilo
Pharmacokinetics	Farmacocinética
Clinical pharmacology	Farmacogenómica
Pharmacogenomics	Farmacología clínica
Area under curve	Área bajo la curva

Recibido: 26/12/2014 Aceptado: 17/02/2015

El 5-FU en el tratamiento del cáncer: metabolismo y efecto antineoplásico

El 5-fluorouracilo (5-FU) (a la venta como adrucil, arumel, carac, carzonal, effluderm, efudex, efudix, efurix, FU, fluoroblastin, fluoroplex, fluracil, fluracilum, fluri, fluril, fluro uracil, flurouracilo, ftoruracil, kecimeton) es un medicamento citotóxico que fue introducido por primera vez en 1957.[1] El 5-FU es hoy en día una piedra angular en el tratamiento de cáncer gastrointestinal, pancreático, de mama, de piel, de cuello y de cabeza, pues tiene una amplia actividad antitumoral, además de que puede actuar sinérgicamente con otros medicamentos citotóxicos.

El 5-FU se administra como una prodroga, la cual puede acceder a la ruta del metabolismo catabólico (principalmente al hígado, donde se inactiva y el medicamento es eliminado del organismo) o a la ruta anabólica, que compite con la ruta anterior por el substrato y cuyo resultado es la formación de los compuestos activos citotóxicos de interés. En la mayoría de los tejidos corporales, de 80 a 85 % del 5-FU es catabolizado a metabolitos inactivos por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD), la cual se expresa en muchos tejidos, por lo que se considera el primer factor limitante del catabolismo de 5-FU.[2] El porcentaje restante (del 1 al 3 %) es procesado por más de diez enzimas anabólicas, que producen, entre otros, los dos metabolitos citotóxicos de interés, el 5-monofosfato de fluorodeoxiuridina (5-FdUMP) y el 5-fluorouridina trifosfato (5-FUTP).[2] El 5-FdUMP forma compuestos ternarios con la enzima sintetizadora de DNA timidilato sintetasa (TS), auxiliado por el cofactor folato. Al inhibir a la TS, el 5-FdUMP previene la formación de timidilato, que es el precursor del nucleótido timidina trifosfato y es necesario para la síntesis y la reparación del DNA. Esta deficiencia conlleva a una carencia de timina, a daño del DNA y a la muerte celular.[2] El segundo metabolito anabólico importante del 5-FU, el

[a]Servicio de Oncología Médica
[b]Subdirección de Medicina Interna
[c]Dirección Médica
[d]Dirección General
[e]Centro Institucional de Farmacovigilancia
[f]Dirección Operativa, Pro Pharma Research Organization

[a,b,c,d,e]Instituto Nacional de Cancerología

Distrito Federal, México

Comunicación con: Mireya López-Gamboa
Teléfono: (55) 5628 0400, extensión 384
Correo electrónico: mireya@propharmaresearch.com
dralopezg@gmail.com

Resumen

Los más recientes avances en la medicina han evidenciado los factores pronósticos y predictivos en las respuestas a distintos tratamientos médicos: los marcadores clínicos y biológicos. El éxito del tratamiento en los pacientes está principalmente influenciado por la edad, el sexo y la genética de los sujetos. En particular, la variabilidad genética individual juega un papel primordial en la determinación de la eficacia y la seguridad del medicamento, así como en la misma susceptibilidad a la enfermedad y su desarrollo. Afortunadamente, la medicina personalizada ha logrado diseñar estrategias para atender de forma única los padecimientos de cada paciente con base en sus características propias. Esta nueva forma de tratar al paciente es crucial en la oncología, debido principalmente a la toxicidad de los tratamientos y a la revelación de la falta de eficacia asociada a bajas concentraciones séricas derivada de una dosificación estándar. Esta nueva aproximación al padecimiento ofrece esperanzas para mejorar la terapéutica del cáncer, para el cual el tratamiento estandarizado resulta desalentador hasta el momento. Esta revisión responde a la necesidad de difundir la importancia de la medicina personalizada basada en el monitoreo farmacocinético para lograr una adecuada eficacia y seguridad del medicamento citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). Asimismo, se intenta informar de la influencia de la farmacogenómica en la seguridad en el uso de este medicamento. Nuestro reporte está dirigido a los médicos que día a día tienen que tomar decisiones, junto con sus pacientes, sobre el tratamiento con 5-FU.

5-FUTP, se produce con la actividad de tres enzimas[2] y se incorpora al RNA en lugar de la uridina trifosfato (UTP), lo cual causa errores durante la transcripción del RNA, con lo que interfiere con la maduración de este ácido y su función.[2]

El problema de una dosificación estándar para 5-FU

Debido a que el 5-FU es un antimetabolito cuya actividad depende del tiempo, principalmente se administra en infusión venosa.[3] Para el cálculo de dosis, al igual que con otros agentes citotóxicos, se usa la fórmula de medicamento por superficie corporal (SC): mg/m^2. Para la mayoría de estos medicamentos, esas dosis son las máximas toleradas establecidas en estudios clínicos iniciales. Sin embargo, la dosificación de 5-FU basada en esta metodología está asociada con una variabilidad farmacocinética interpaciente e intrapaciente, que causa diferencias de concentración en niveles plasmáticos de hasta 100 veces, lo cual ocasiona tanto toxicidad como falla del tratamiento.[4] Existen varias fuentes de posible variabilidad farmacocinética interindividual para medicamentos citotóxicos, como diferencias farmacogenómicas en la absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento,[4] además de la influencia del estado funcional, la edad, el género, el peso y la variación circadiana del paciente.[5]

La farmacogenómica en el tratamiento con 5-FU

La farmacogenómica estudia las distintas respuestas al medicamento asociadas con las diferencias genéticas entre individuos. De los dos millones de pacientes que toman 5-FU anualmente, aproximadamente de un 10 a un 40 % desarrollan toxicidades severas (neutropenia, náusea, vómito, diarrea severa, estomatitis, mucositis, síndrome de pie y manos, y neuropatías), que en algunos casos ponen el peligro la vida del paciente.[6] La heterogeneidad genética de la DPD es un factor importante en variabilidad farmacocinética, dado que esta enzima es la responsable de la rápida destrucción del medicamento.[2] La función inadecuada de la DPD se traduce en la elevación de la toxicidad del tratamiento, que puede llegar a causar la muerte.[2] Asimismo, la variabilidad de respuesta a la terapia del 5-FU también está influenciada por la variabilidad en el gen para la enzima TS,[2] por lo que los estudios de farmacogenómica de 5-FU se han enfocado principalmente en estas dos enzimas.

Polimorfismo en el gen de la enzima DPD

Por lo general, la variabilidad genética relevante para la acción de un medicamento se debe a una sola variación en un nucleótido (conocida como polimorfismo de un solo nucleótido o SNP por sus siglas en ingles) de un gen importante para el metabolismo, el transporte, o la excreción del medicamento. Sin embargo, las inserciones y deleciones de secuencias de DNA también causan variabilidad genética. Una primera evidencia de predisposición a desarrollar mayores toxicidades bajo el tratamiento con 5-FU fue el caso de un fallecimiento por este medicamento a mediados de los años ochenta.[6] Posteriormente, los esfuerzos en dilucidar el origen de esta predisposición lograron la identificación del gen de la DPD, el *DPYD*. Este gen se encuentra en el cromosoma 1p22 y tiene más de 50 variaciones genéticas descritas (alelos), pero solo algunos de los alelos que producen una enzima no funcional han sido clasificados de riesgo. La información actual indica que los individuos homocigotos para los alelos identificados como

*DPYD*2A, DPYD *3, DPYD *13,* y *rs67376798T>A* son deficientes en la actividad de la DPD. Los individuos homocigotos para algunos de estos alelos (un 0.2 % de pacientes) tienen un riesgo mayor de desarrollar toxicidades al ser tratados con 5-FU.[3] Por otro lado, los individuos heterocigotos de cualquier combinación de los mismos alelos (entre un 3 y un 5 % de pacientes) tienen actividad de DPD intermedia y no están en un riesgo alto con el tratamiento con 5-FU.[3] Los individuos que no expresan estos alelos tienen niveles de actividad normal de DPD y no se consideran con alto riesgo de desarrollar toxicidad con este tratamiento.[3]

La variación más común para el gen del DPD, *DPYD*2A*, se debe a un SNP. La frecuencia de este alelo en la población normal es de 1.8 a 3.5 %, pero en los pacientes el *DPYD*2A* se encuentra en frecuencias más altas y se asocia con una mayor prevalencia de neutropenia, aunado al hecho de que este alelo se puede expresar predominantemente en leucocitos.[3] Un estudio con 419 pacientes caucásicos indicó una frecuencia del 4 % en mutaciones en *DPYD* en pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas, pero no reportó la presencia o no de toxicidades. Sin embargo, los pacientes en tratamiento que desarrollaron toxicidades grados 3 o 4 tuvieron una frecuencia de mutaciones en este gen del 12 % (p = 0.001),[7] por lo que se confirmó la relación de riesgo con la presencia de mutaciones.

También hay diferentes frecuencias de expresión de estas mutaciones y alelos de acuerdo con el grupo étnico. La influencia de la etnicidad y la asociación de unos genes con otros (*linkage disequilibrium*) se evidenció en un estudio con pacientes y voluntarios sanos japoneses y caucásicos, que encontró 55 variaciones y diferentes frecuencias de SNP en el gen *DPYD* con relevancia clínica en las dos poblaciones.[8] Las mutaciones inactivantes del gen *DPYD* son de tipo autosómico codominante. La variante más recientemente caracterizada, *Y186C*, fue encontrada en un 26 % de voluntarios afroamericanos con baja actividad de DPD, mientras que esta variación no se encontró en los voluntarios caucásicos.[9] Además, se sabe que el género también tiene influencia en la respuesta al medicamento: se ha reportado un 15 % de menor actividad de la DPD en mujeres (0.194 nmol/min/mg de proteína) que en pacientes masculinos (0.228 nmol/min/mg de proteína) (p = 0.03),[5] aunque no se ha reportado diferente actividad según la edad.

Aunque las mutaciones en el gen *DPYD* solo se presentan en una relativa minoría de pacientes, estos se encuentran en riesgo de desarrollar toxicidades elevadas con la administración del medicamento, sobre todo en el caso de homocigotos a ciertos alelos.[7] Por ello la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos ha solicitado cambios en la información de seguridad de los productos de 5-FU y profármacos como Xeloda® (capecitabina) y ha especificado que este medicamento está contraindicado en pacientes que tienen una deficiencia de DPD (Xeloda®, Informacion para prescribir).

Polimorfismo en el gen de la enzima TS

La anteriormente mencionada TS es considerada una enzima primordial para el efecto del 5-FU, ya que su inactivación inhibe la síntesis y reparación del DNA.[10] Se han reportado dos polimorfismos TS mayores que el gen de esta enzima (*TYSM*).[11,12] El primero implica una repetición polimórfica de una región de 28 pares de bases (pb) en la región que no se traduce a proteína (*TSER*2*), pero que es responsable de variaciones en la respuesta al tratamiento con fluoropirimidinas; el segundo es una deleción de 6 pb.[11,12] Pacientes homocigotos para el alelo *TSER*2* se han considerado como de alto riesgo para toxicidad por 5-FU, mientras que los pacientes homocigotos para la deleción de 6 pb expresan alrededor de tres veces menos RNA mensajero de este gen y por ello también se consideran en riesgo de toxicidad. Sin embargo, y debido al incompleto conocimiento de la farmacogenómica del 5-FU, no hay un consenso en la comunidad científica acerca de la significación de la variación genética de esta enzima y la toxicidad en los pacientes que reciben 5-FU.

Existen variaciones genéticas en otros genes involucrados del metabolismo del 5-FU. Estas incluyen la glutatión S-transferasa y su gen polimórfico *GSTP1*, y la metilenetetrahidrofolato-reductasa (MTHFR),[13] enzima involucrada en el metabolismo del folato. La relevancia del polimorfismo de los genes de estas dos enzimas para el efecto del 5-FU no ha sido establecida.[13]

Tomados en conjunto, estos estudios sugieren la necesidad de subdosificar pacientes en categoría de riesgo por mutaciones, etnicidad o género. Aunque no existe una recomendación formal para realizar pruebas de deficiencia de enzimas y componentes metabólicos de medicamentos como el 5-FU, ya hay estudios genéticos que se pueden realizar para conocer la existencia de SNP y otras características genéticas individuales. Los estudios de polimorfismos a través de microarreglos utilizan técnicas de biología molecular y una muestra proveniente del paciente para detectar grandes números de SNP relevantes para ciertas poblaciones o tratamientos médicos.[14] Por ejemplo, en México el Instituto de Ciencia y Medicina Genómica, que está en Torreón, Coahuila, tiene un servicio al público en el que se analizan

49 SNP relacionados con el metabolismo del 5-FU (http://www.institutodeciencia.com). Por otro lado, se han desarrollado técnicas cromatográficas para detectar diferencias en la actividad de la DPD que han sido causadas por polimorfismos genéticos.[15] Estas técnicas ofrecen herramientas tanto para el médico como para el paciente antes de comenzar el tratamiento con 5-FU, ya que el grupo de riesgo se determina *a priori*, a partir de la detección de alelos de riesgo o anormalidades en la actividad enzimática. De esta forma se pueden modificar las dosis o incluso considerar otras vías terapéuticas para la enfermedad.

La farmacocinética en el tratamiento con 5-FU

Debido a la baja biodisponibilidad oral del 5-FU (menos del 75 % de la dosis alcanza la circulación sistémica),[16] la vía más común para su administración es la intravenosa (bolo o infusión), aunque recientemente se han desarrollado formulaciones orales de profármacos como capecitabine. El 5-FU administrado en bolo tiene una vida media de menos de 30 minutos, con un 90 % eliminado por metabolismo y menos del 10 % es excretado por la orina.[16] La farmacocinética del 5-FU se ha definido al determinar su concentración plasmática con sus variaciones cuando se monitorea al paciente inmediatamente después de la administración. La necesidad de caracterizar a la farmacocinética del 5-FU de forma individual se debe a que este medicamento tiene:

a) Una amplia distribución sistémica.
b) Biotransformación dependiente de enzimas, cada una con variaciones genéticas.
c) Farmacocinética no lineal.
d) Dificultad de mantener concentraciones en la ventana terapéutica.

Aunque no es común realizar estudios de farmacocinética en cada paciente medicado con 5-FU, los métodos más utilizados para la medición del fármaco son, debido a su alta sensibilidad, la cromatografía de gases y la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas; sin embargo, ambas requieren de instrumentos sofisticados y son costosas.[17,18] No obstante, para determinar la farmacocinética y hacer el monitoreo de concentraciones de 5-FU, el médico también cuenta con el inmunoensayo, que utiliza anticuerpos monoclonales específicos que reaccionan con metabolitos o prodrogas del 5-FU, como el dehidro-5-FU (1.0 %) o las fluoropirimidinas y precursoras de 5-FU capecitabina (0.05 %) o tegafur (0.23 %). Además, el inmunoensayo solo requiere de una pequeña cantidad de plasma (< 10 µL) y toma solo unos minutos para llevarse a cabo.[19] Por ello, el inmunoensayo es una herramienta que se debe considerar para realizar estudios de farmacocinética del 5-FU (cuadro I).

Variación en concentraciones plasmáticas de 5-FU con dosificación estándar

La ventana terapéutica de un fármaco es un rango que se sitúa entre la concentración sanguínea máxima tolerada del fármaco y la concentración mínima efectiva de cualquier fármaco. Debido a su acción citotóxica, y al igual que otros fármacos utilizados en oncología, el 5-FU tiene una ventana terapéutica estrecha. La predicción de las concentraciones del 5-FU para cada individuo se dificulta, pues este medicamento tiene una farmacocinética no lineal, lo cual aunado a las posibles variaciones genéticas de cada paciente lo hace no fácilmente predecible. Esto impacta directamente en el ajuste para lograr la dosificación adecuada y por ende en la toxicidad y eficacia finales.[20] Sin embargo, se ha determinado que el rango terapéutico para que el 5-FU sea efectivo y seguro está comprendido en un área bajo la curva (ABC), que va de 20 a 30 mg/h/L.[21-25] Estudios de farmacocinética han identificado que con la dosificación estándar no se alcanzan estos niveles y que comúnmente se subdosifica (cuadro I). Esta dosificación inadecuada impacta tanto en eficiencia como en seguridad. El análisis de los estudios indicados en el cuadro I indica lo siguiente:

1. La ineficacia de la dosificación por superficie corporal estándar se evidenció en el estudio de Saam *et al*., que analizó varios regímenes FOLFOX de infusión de dosis calculadas con la fórmula mg/m^2, en los que la mayoría de los pacientes alcanzaron solo concentraciones subóptimas del medicamento.[32]
2. Los resultados del estudio controlado de Gamelin *et al*. demostraron que la dosificación individual basada en monitoreo farmacocinético de 5-FU resulta en una tasa de respuesta objetiva mayor y estadísticamente significativa, comparada con el grupo en el que la dosis se calculó con la formula mg/m^2. Los autores concluyeron que la dosificación guiada a partir del monitoreo farmacocinético es necesaria para mantener las concentraciones deseadas, ya que en el mismo estudio se observó mayor toxicidad en los pacientes que se dosificaron por superficie corporal.[24]
3. La importancia de la dosis guiada por la farmacocinética 5-FU se confirmó en el estudio de Blaschke *et al*., cuyo grupo de pacientes con concentraciones séricas adecuadas del medicamento

Cuadro I Comparación entre estrategias de dosificación del 5-FU y las concentraciones plasmáticas: eficacia y seguridad

Referencia	Esquemas evaluados	*n*	Medición deL 5-FU	Resultados ABC y notas	Observaciones de seguridad	Observaciones de eficacia
26	FLOT Ardalan FUFOX FLP FOLFIRI	11 1 7 4 8	ELISA	Dosis 1500 mg/m^2 = ABC < 18 mg/h/L 1950-2000 mg/m^2 = ABC 18-25 mg/h/L 2600mg/m2 = ABC > 25 mg/h/L Incremento en ABC de 4.9 mg/h/L por cada 500 mg/m^2 5-FU	Mayores dosis aumentan la frecuencia de eventos adversos grado 3 y 4	FLOT: Respuestas en el 75% de los pacientes FOLFIRI, FLP, FUFOX: respuestas en 38.5 % de los pacientes
24	5-FU en IC de 8 horas semanal A) Dosis basada en SC. 5-FU:1500 mg/m2 + LV: 200 mg/m^2 B) Dosis ajustada por FC. 5-FU: mediana utilizada de 1790 mg/m^2, rango de 765 a 3300 mg/m^2/sem + LV: 200 mg/m^2	104	HLPC	El 8 % de los pacientes alcanzan el rango de ABC 20-24 mg/h/L El 94 % de los pacientes alcanzan el rango de ABC 20-24 mg/h/L	Toxicidad mas frecuente y severa en brazo A Dosificación estándar (p = 0.003)	Brazo A: RO* del 18.3 %; MSG* 16 meses Brazo B: RO del 33.7 %; MSG 22 meses
21	FOLFOX6 (de 589 pacientes analizados se seleccionaron 187 que cumplieron con dos ciclos)	187	Inmunoensayo de aglutinación	ABC = de 5 hasta 50 mg/h/L Variabilidad significativa ABC: 2 horas de infusión No significativa: 22 y 44 horas de infusión Niveles bajos de ABC en las primeras horas de la infusión Sugieren ajustes en la dosis del rango de 145 - 727 mg/m^2 para alcanzar ABC > 20 mg/h/L	No discutido	No discutido
27	FOLFOX6 + Avastin FOLFOX6 FOLFIRI FOLFOX4	8 11 1 1	Inmunoensayo de aglutinación	ABC = de 8 hasta 47 mg/h/L Tendencia a ABC menor a 20 mg/h/L con mayores niveles de mRNA de TS	No discutido	Ajuste de dosis hasta cuatro veces para alcanzar ABC adecuados en algunos pacientes. Solo un 20 % no necesitó ajuste de dosis

Continúa en la página 359

Al índice

Referencia	Esquemas evaluados	*n*	Medición del 5-FU	Resultados ABC y notas	Observaciones de seguridad	Observaciones de eficacia
28	Cisplatino + 5 FU Grupo 1: Retrospectivo Grupo 2: Prospectivo	170 89 81	HLPC	Mediana ABC (de 0 a 5 días) para ciclos sin toxicidad: 26 mg/h/L Para ciclos con toxicidad: 34 mg/h/L Grupo 1: evaluación retrospectiva Grupo 2: estudio prospectivo basado en resultados del grupo 1	ABC (de 0 a 3 días) de 15 mg/ml/hora predice significativamente toxicidad Toxicidad (p < 0.05): > Grado 2: 20 % (grupo 1) 12.4% (grupo 2) Grado 4: 9 % (grupo 1) 6 % (grupo 2)	Respuestas completas: Grupo 1: 31 % Grupo 2: 47 % p = < 0.05 Total de ciclos recibidos: El grupo 2 recibió 15 % más ciclos que el grupo 1
29	5 FU semanal en IC de 8 horas	152	HLPC	El objetivo de la ABC estuvo guiado por FC de 16 a 24 mg/h/L Dosis promedio a los tres meses: 1803+386 mg/m^2 5-FU	Diarrea G3: 5 % Sx Mano-pie G3: 2 % 13 pacientes alcanzaron niveles tóxicos inmediatamente 51 pacientes requirieron más de 50 % de incremento de la dosis	Respuestas global: 43.4 % MD: RC 17 meses y RP 20 meses MSLR: 11 meses MSG: 19 meses -17 % de los pacientes sanos a 3 años -10 % de los pacientes sanos a 5 años
30	FOLFOX 6: dosis en SC FOLFOX 6: dosis guiada por FC	39 118	HLPC	El objetivo de la ABC guiado por FC fue de 16 a 24 mg/h/L Mediana de seguimiento: 3.9 años (2.2-8.3)	Toxicidad grado ¾ Grupo con dosis por FC/SC: diarrea1.7-12 %, mucositis 0.8-15 %, neutropenia 18-25 %, trombocitopenia 12/10 %	Grupo de FC: RO: 69.7 % a tres meses y 55.% a seis meses MSG y MSLP: 28 y 16 meses Control de la enfermedad 88.1 % Grupo de SC: RO: 46% a 3 meses MSG SLP: 22 y 10 meses Control de la enfermedad: 77 %
31	5 FU en dosis de: 200 mg/m2/d por 21 días a 3000 mg/m2 para 46 horas	33	Inmunoensayo	ABC objetivo: 20 a 24 mg/h/L. Solo en un 9 % de pacientes Rango ABC encontrado: 11.9 a 55 mg/h/L 36.4 % en/debajo de ABC objetivo (grupo A) 54.4% arriba de ABC objetivo (grupo B)	Grupo / Diarrea, mucositis / Anemia / Leucopenia A: 20.0 % / 46.7 % / 6.7 % B: 38.9 % / 55.6 % / 16.7 %	No discutido

HPLC = cromatografía liquida de alta presión; RO = respuestas objetivas; RC = respuesta completa; MSG = mediana de supervivencia global; ABC = área bajo la curva; IC = infusión continua; MO = médula ósea; MD = mediana de duración; MSLR = mediana de supervivencia libre de recurrencia; FC = farmacocinética; SC = superficie corporal.
Régimen Ardalan (5-FU monoterapia, semanal: 1,8,15, descanso, 22 y 29); régimen FUFOX: 5-FU con oxaliplatino, semanal, durante 5 semanas, 1,8,15,22 y 29; régimen FLP: 5-FU con cisplatino semanal, 1,8,15,22,29,36 y 42; régimen FLOT: 5-FU mas oxaliplatino y docetaxel, cada 2 semanas

Continúa de la página 358

tuvo mejores respuestas antitumorales.[26] La frecuencia de eventos adversos fue la misma para pacientes con concentraciones de medicamento bajas y altas, aunque la frecuencia de eventos grado 3-4 fue mayor para los pacientes que alcanzaron dosis más altas que 25 mg/h/L.[26]

4. El reciente estudio de Kaldate *et al*. reveló que las concentraciones del medicamento variaron de acuerdo con la hora de infusión, y que la dosis guiada en farmacocinética permitió mantener un ABC adecuada (de 18-25 mg/h/L para este estudio) a lo largo del tiempo de infusión e independientemente de este.[33] Los autores concluyeron que el 5-FU es un medicamento ideal para ser ajustado por farmacocinética, a pesar de la dependencia del ABC con respecto al tiempo de infusión.
5. Los estudios de farmacocinética de Gamelin *et al*.,[24] confirmados por Samm *et al*.,[32] evidenciaron que las infusiones de 5-FU de larga duración (44 frente a 8 horas) no aminoran la variabilidad que se observa en el ABC con una sola dosis basada en la superficie corporal.

El monitoreo terapéutico farmacológico

De lo anterior se concluye que una dosificación personalizada y guiada por farmacocinética para cada paciente asegura que se alcancen concentraciones adecuadas para el tratamiento. En consenso con los resultados discutidos anteriormente, algunos autores proponen que la principal razón de falla terapéutica para estos padecimientos es una dosis baja inadecuada y no la resistencia al medicamento.[20] La clara relación entre la exposición sistémica al antineoplásico y la toxicidad es la principal razón para un monitoreo terapéutico farmacológico (MTF) de estos medicamentos.[20] Con la determinación del ABC, el MTF proporciona al médico oncólogo la información valiosa para ajustar la dosis y así mantener las concentraciones de 5-FU dentro de la ventana terapéutica, con lo que se obtiene el beneficio clínico esperado con la menor toxicidad posible.[20] Otros métodos de ajuste de esquemas de dosificación de citotóxicos son los *a posteriori*, los cuales utilizan concentraciones plasmáticas de los fármacos obtenidas por MTF para ajustar las dosis subsecuentes. En estos métodos se incluyen los nomogramas, la regresión multilineal (que evalúa ABC del fármaco obtenido de datos de muestras sanguíneas) y los métodos bayesianos que requieren de un modelo farmacocinético poblacional.[20]

También hay métodos de ajuste *a priori*, que estiman la dosis necesaria utilizando datos morfológicos, biológicos, genéticos y fisiológicos, tales como el peso corporal, edad, género, detección de alelos relevantes, creatinina en suero y tasa de filtración glomerular.[20]

La concentración real del 5-FU (estimada con la determinación del ABC) es el parámetro farmacocinético más importante para que sobrevivan pacientes con cáncer de cuello y cabeza, junto con el estadio tumoral;[34] así pues, el mayor número de tratamientos exitosos se logra al monitorear y adecuar las concentraciones séricas del 5-FU.[26,35] Por ende, podemos afirmar que la implementación del MTF de 5-FU puede asegurar una adecuada dosificación, con una eficacia y seguridad deseables en este tratamiento.[24-31] La falta de respuesta al 5-FU puede estar relacionada con una concentración sérica inadecuada de medicamento,[22,24,32] en gran parte debido a que hay grandes variaciones en las concentraciones plasmáticas de 5-FU.[22,24,32] En efecto, hasta un 36 % de pacientes son subdosificados con un 20 %, lo que explica que solo un porcentaje de pacientes alcance la meta terapéutica.[30] Los mismos estudios que han detectado que una gran porción de pacientes son subdosificados han concluido que las mejores respuestas se obtienen al alcanzar las dosis recomendadas más altas.[22,24,32,30]

Conclusión

Para hacer una prescripción racional se requiere de un conocimiento adecuado de la patología del paciente y de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento seleccionado. La aproximación de la medicina personalizada a padecimientos oncológicos permite la inclusión de parámetros únicos individuales que, en la experiencia de todo médico, evidentemente influyen en la respuesta al tratamiento y en la evolución de la enfermedad. La farmacogenómica ofrece herramientas para detectar *a priori* insuficiencias metabólicas que harán imposible o inadecuado el metabolismo, el transporte, o la excreción del medicamento; sin embargo, existen herramientas de alto valor como el MTF para evaluar si el fármaco se mantiene en ventana terapéutica en cada caso, lo cual ayuda a individualizar la dosis, asegurando eficacia y seguridad.

El ABC ha demostrado que es el parámetro de farmacocinética más estrechamente asociado con eficacia y toxicidad, y en la terapia con 5-FU la mejor respuesta se observa en pacientes con medidas de ABC en el rango de 20-30 mg/h/L. Fuera de estos parámetros, un paciente corre el riesgo de falta de eficacia o toxicidad por estar recibiendo dosis terapéuticas subóptimas o bien, dosis tóxicas.

La literatura analizada en esta revisión apoya la propuesta de que el 5-FU es un candidato ideal para personalizar la dosis, utilizando parámetros individuales de farmacogenómica y farmacocinética como guía para optimizar el tratamiento: las actuales herramientas moleculares y bioquímicas auxilian al médico a detectar la población que expresa enzimas incapaces de metabolizar el medicamento. Adicionalmente, el uso del MTF de este medicamento asegura un tratamiento adecuado. Aplicar este conocimiento y utilizar estas novedosas técnicas contribuye al éxito terapéutico para alcanzar la eficacia deseada y disminuir el riesgo de toxicidad en nuestros pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos a la doctora Isabel Pérez Cruz por su contribución a la elaboración y edición de este manuscrito.

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

Referencias

1. Heidelberger C, Chaudhuri N, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. Nature. 1957;179:663-6.
2. Thorn F, Marsh S, Whirl M, McLeod H, Klein T, Altmana R. PharmGKB summary: fluoropyrimidine pathways. Pharmacogenet Genomics. 2011;21(4):237-42.
3. Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. Clin Pharmacol Ther. 2013;94(6):640-5.
4. Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. J Natl Cancer Inst. 2009;101(22):1543-52.
5. Etienne M. Population Study of Dihydropyrimidine Dehydrogenase in Cancer Patients. J Clin Oncol. 1994;12(11):2248-53.
6. Tuchman M, Stoeckeler JS, Kiang DT, O'Dea RF, Ramnaraine ML, Mirkin BL. Familial Pyrimidinemia and Pyrimidinuria Associated with Severe Fluorouracil Toxicity. N Engl J Med. 1985;313:245-9.
7. Saif W. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Gene (DPYD) Polymorphism among Caucasian and non-Caucasian Patients with 5-FU- and Capecitabine-related Toxicity Using Full Sequencing of DPYD. Cancer Genomics Proteomics. 2013;10:89-92.
8. Maekawa K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, et al. Genetic variations and haplotype structures of the DPYD gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in Japanese and their ethnic differences. J Hum Genet. 2007;52(10):804-19.
9. Offer S, Lee A, Mattison L, Fossum C, Wegner N, Diasio R. A DPYD variant (Y186C) in individuals of african ancestry is associated with reduced DPD enzyme activity. Clin Pharmacol Ther. 2013;94(1):158-66.
10. Carreras C, Santi D. The Catalytic Mechanism and Structure of Thymidylate Synthase. Annu Rev Biochem. 1995;64:721-62.
11. Mandola M, Stoehlmacher J, Zhang W, Groshen S, Yu MC, Iqbal S, et al. A 6 bp polymorphism in the thymidylate synthase gene causes message instability and is associated with decreased intratumoral TS mRNA levels. Pharmacogenetics. 2004;14(5):319-27.
12. Yawata A, Kim S, Miyajima A, Kubo T, Ishida S, Saito Y, et al. Polymorphic tandem repeat sequences of the thymidylate synthase gene correlates with cellular-based sensitivity to fluoropyrimidine antitumor agents. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56(5):465-72.
13. Wang Z, Chen J, Liu J, Qin X, Huang Y. Polymorphisms in ERCC1, GSTs, TS and MTHFR predict clinical outcomes of gastric cancer patients treated with platinum/5-Fu-based chemotherapy: a systematic review. BMC Gastroenterol. 2012;12(1):137.
14. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Cancer Lett. 2007;249(2):271-82.
15. Ciccolini J, Gross E, Dahan L, Lacarelle B, Mercier C. Routine dihydropyrimidine dehydrogenase testing for anticipating 5-fluorouracil-related severe toxicities: hype or hope? Clin Colorectal Cancer. 2010;9(4):224-8.
16. Almersjö O, Gustavsson B, Regårdh C, Wåhlén P. Pharmacokinetic studies of 5-fluorouracil after oral and intravenous administration in man. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1980;46(5):329-36.
17. Kosovec J, Egorin M, Gjurich S, Beumer J. Quantitation of 5-fluorouracil (5-FU) in human plasma by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 2008;22(2):224-30.
18. Ciccolini J, Mercier C, Blachon M, Favre R, Durand A, Lacarelle B. A simple and rapid high-performance liquid chromatographic (HPLC) method for 5-fluorouracil (5-FU) assay in plasma and possible detection of patients with impaired dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity. J Clin Pharm Ther. 2004;29(4):307-15.
19. Beumer J, Boisdron-Celle M, Clarke W, Courtney JB, Egorin MJ, Gamelin E, et al. Multicenter evaluation of a novel nanoparticle immunoassay for 5-fluorouracil on the Olympus AU400 analyzer. Ther Drug Monit. 2009;31(6):688-94.
20. Rousseau A, Marquet P. Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs. Fundam Clin Pharmacol. 2002;16(4):253-62.

21. Kaldate R, Haregewoin A, Grier C, Hamilton S, McLeod H. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6. Oncologist. 2012;17(3):296-302.
22. Gamelin E, Danquechin-Dorval E. Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advance colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. Cancer. 1996;77(3):441-51.
23. Yoshida T, Araki E, Iigo M, Fujii T, Yoshino M, Shimada Y, et al. Clinical significance of monitoring serum levels of 5-fluorouracil by continuous infusion in patients with advanced colonic cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 1990;26(5):352-4.
24. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(13):2099-105.
25. Ychou M, Duffour J, Kramar A, Debrigode C, Gourgou S, Bressolle F, et al. Individual 5-FU dose adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen. Cancer Chemother Pharmacol. 2003;52(3):282-90.
26. Blaschke M, Cameron S, Goeschen C, Ramadori G. 5-FU schedules, serum 5-FU levels and their relationship to therapy response and toxicity in patients with gastrointestinal cancer. Int J Clin Pharmacol Ther. 2013;51(01):56-8.
27. Kline CL, Sheikh HS, Scicchitano A, Gingrich R, Beachler C, Finnberg NK, et al. Preliminary observations indicate variable patterns of plasma 5-fluorouracil (5-FU) levels during dose optimization of infusional 5-FU in colorectal cancer patients. Cancer Biol Ther. 2014;12(7):557-68.
28. Santini J, Milano G, Thyss A, Renee N, Viens P, Ayela P, et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to improved therapeutic index in head and neck cancer. Br J Cancer. 1989;2(June 1988):287-90.
29. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Delva R, Regimbeau C, Cailleux PE, Alleaume C, et al. Long-Term Weekly Treatment of Colorectal Metastatic Cancer With Fluorouracil and Leucovorin: Results of a Multicentric Prospective Trial of Fluorouracil Dosage Optimization by Pharmacokinetic Monitoring in 152 Patients. J Clin Oncol. 1998;16(4):1470-8.
30. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Morel A, Gamelin E. Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study. Clin Colorectal Cancer. 2012;11(4):263-7.
31. Hendrayana T, Kurth V, Krolop L, Kenny P, Hilger RA, Schmidt-Wolf IG, et al. Variability in fluorouracil exposure during continuous intravenous infusion. Int J Clin Pharmacol Ther. 2012;50(01):82-4.
32. Saam J, Critchfield GC, Hamilton SA, Roa BB, Wenstrup RJ, Kaldate RR. Body surface area-based dosing of 5-fluorouracil results in extensive interindividual variability in 5-fluorouracil exposure in colorectal cancer patients on FOLFOX regimens. Clin Colorectal Cancer. 2011;10(3):203-6.
33. Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6. Oncologist. 2012;17(3):296-302.
34. Milano G, Etienne M, Renée N, Thyss A, Schneider M, Ramaioli A, et al. Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. J Clin Oncol. 1994;12(6):1291-5.
35. Fety R, Rolland F. Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. Clin Cancer Res. 1998;4:2039-45.

Toda la información disponible en línea

En la versión electrónica es posible:

- Leer el artículo web
- Consultar números anteriores
- Descargar los contenidos
- Suscribirse en línea

http://revistamedica.imss.gob.mx/

Utilidad de la consulta oncogenética molecular en individuos adultos con cáncer familiar

Víctor M. Valdespino-Gómez,[a] Víctor E. Valdespino-Castillo[b]

Usefulness of the oncogenetic molecular counselling in adults whith familial cancer

More than 200 cancer susceptibility syndromes (CSS) have been recognized through performing classic epidemiologic studies and genetic linkage analysis. In most CSSs clinical conditions of the patients have been identified as well as their hereditary patterns and the predisponent genes to cancer development. Cancer hereditary identification is a useful condition, since cancer family integrants may benefit of efficient strategies in early screening and in tumor prevention strategies; this consultation is performed by oncogenetic molecular medical consultants who must be scientifically competent for Human Genetics and Cancer molecular biology domains. The oncogenetic molecular consult of patients and family relatives of cancer predisposition families is a medical service in health programs of developed and developing countries; in our country this type of medical service needs to be organized and settled to be part of the integral oncology medical service. The oncogenetic molecular consultation is a structural process of assessment and communication of the associated integral problems of the cancer inherited susceptibility in familial cancer.

Key words	Palabras clave
Genetic predisposition to disease	Predisposición genética a la enfermedad
Cancer genes	Genes relacionados con las neoplasias
Cancer	Cáncer
Genetic counseling	Asesoramiento genético

Recibido: 23/12/2014 **Aceptado:** 12/02/2015

La alta prevalencia de neoplasias malignas es una condición frecuente en las distintas poblaciones de diferentes países. Desde el punto de vista de su patogénesis, globalmente se distinguen dos tipos, los cánceres esporádicos y los cánceres con elevada predisposición hereditaria. Los de tipo esporádico se presentan en un rango que oscila entre el 90 y el 95 % de los casos, ocurren en edades avanzadas y se relacionan con la acumulación adquirida de alteraciones genéticas y epigenéticas en determinadas células somáticas. Un porcentaje absolutamente menor, del 5 al 10 % corresponden a cánceres de predisposición hereditaria y entre un 15 y un 20 % con agregación familiar, en los cuales varios miembros de la familia presentan cáncer, pero no se identifica un claro patrón de herencia mendeliana. Estos dos últimos subgrupos de cánceres se desarrollan en edades iniciales o intermedias y constituyen síndromes de cáncer hereditario debidos a mutaciones germinales en genes de susceptibilidad al cáncer que se transmiten entre generaciones. Estas mutaciones afectan todas las células del organismo de una persona (*germlines*). Adquirir dos mutaciones en el mismo gen toma más tiempo que adquirir una, por lo cual los cánceres que se desarrollan en células con una mutación nativa o heredada tienden a ocurrir más temprano en la vida. Sin embargo, el hecho de heredar una alteración genética con susceptibilidad a desarrollar cáncer no significa directamente que se vaya a generar un tumor, sino que el riesgo o la susceptibilidad para ello es significativamente superior al observado en la población general. En los últimos años se han identificado alrededor de 114 genes implicados en los diferentes síndromes de predisposición hereditaria al cáncer.[1] El principal desafío en el cáncer de predisposición hereditaria es aplicar los avances de la genómica del cáncer en el beneficio clínico de las familias e individuos en riesgo.

Se han descrito más de 200 síndromes de susceptibilidad hereditaria humana para desarrollar cáncer (SSHDC), identificados a partir estudios clásicos epidemiológicos y análisis de ligamiento genético. En estos SSHDC, las mutaciones de algunos genes

[a]Departamento de Atención a la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, Distrito Federal
[b]Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Campeche, Campeche

México

Comunicación con: Víctor Manuel Valdespino-Gómez
Teléfono: (55) 5674 3439
Correo electrónico: vvaldespinog@yahoo.com.mx

Resumen

Se han descrito más de 200 síndromes de susceptibilidad hereditaria humana para desarrollar cáncer (SSHDC), los cuales han sido identificados a partir de estudios clásicos epidemiológicos y de análisis de ligamiento genético. En la mayoría de los SSHDC se han identificado las condiciones clínicas de los pacientes, sus patrones de herencia y los genes que predisponen al desarrollo del cáncer. La identificación de cánceres hereditarios es de gran utilidad, ya que los familiares de los pacientes podrán beneficiarse de medidas eficaces no solo en la detección precoz, sino también en la prevención de los tumores; esta identificación se realiza por medio de la consulta de especialistas en oncogenética molecular, quienes deben ser competentes en las áreas de genética humana y biología molecular del cáncer. La consulta oncogenética molecular de los pacientes y de los integrantes de familias con predisposición al cáncer es un servicio de atención médica en países desarrollados y en algunos en vías de desarrollo que se realiza desde hace más de una década; en nuestro país, este tipo de consulta requiere organizarse y establecerse para formar parte de la atención médica integral oncológica. La consulta oncogenética es un proceso estructurado de evaluación y comunicación de los problemas integrales asociados con la susceptibilidad hereditaria de padecer cáncer.

de predisposicón al cáncer (GPC) les confieren a los portadores un alto riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer en etapas tempranas de la vida.[1-4] El ejemplo más evidente de SSHDC en la población infantil es el retinoblastoma hereditario, en el que un alelo del gen *RB1* se hereda deletado o mutado y el otro alelo es bloqueado por una alteración génica que provoca la pérdida de la heterocigosidad. Los SSHDC más conocidos en la población adulta son el síndrome hereditario de cáncer de mama-ovario y los síndromes hereditarios de cáncer colorrectal. En estos, desde hace más de dos décadas las mutaciones de los genes *BRCA1 /BRCA2* y *APC, MSH1* y *MSH2* fueron identificadas como moléculas conductoras implicadas en el proceso de carcinogénesis de los cánceres de mama-ovario y colorrectal, respectivamente, y por medio de estudios de análisis de ligamiento se demostró su heredabilidad familiar siguiendo un patrón mendeliano autosómico dominante. Años más tarde en los familiares descendientes de pacientes jóvenes que desarrollaron este tipo de cánceres, ambos con mutaciones germinales de dichos genes, se demostraron los beneficios del tamizaje (*screening*) de la colonoscopía periódica junto con el efecto de la colectomía profiláctica en los individuos afectados por la poliposis adenomatosa familiar, junto con la salpingooforectomía bilateral profiláctica en la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama/ovario en portadoras de mutación de *BRCA1/2*.[2,3]

En la mayoría de estos SSHDC, la alteración de un gen (modelo monogénico) se hereda de un modo autosómico dominante, de tal manera que existe un 50 % de probabilidades de que se transmita un alelo alterado y por lo tanto se manifieste la enfermedad. De manera general se han identificado algunas características clínicas en la frecuencia y presentación de pacientes con tumores, las cuales orientan a considerarlos como integrantes de familias con susceptibilidad a desarrollar cáncer. Esas características son las siguientes: 1) dos o más familiares diagnosticados con cáncer, 2) un miembro de la familia diagnosticado con cáncer a edad más temprana comparativamente con el de la población general, 3) presencia del mismo cáncer en los miembros de una familia, 4) bilateralidad del tumor, cuando este se presenta en órganos pares, 5) multifocalidad de tumores en un órgano, 6) presentación de tumores benignos o malignos asociados con defectos del desarrollo, como sobrecrecimiento corporal asimétrico, dismorfias, malformaciones congénitas o retraso mental, 7) la presentación de un tipo de cáncer en individuos del género que usualmente no es el afectado, y 8) la presentación de un cáncer raro en uno o más miembros de la familia.[3,5-7] En ocasiones un SSHDC no se puede reconocer fácilmente debido a la variabilidad en la penetrancia (por ejemplo, incompleta), la expresividad e impronta genómica, y porque una elevada incidencia de casos de un cáncer en una misma familia podría ocurrir debido a su asociación con factores epigenéticos.

Desde hace más de una década, la organización y el ejercicio de la consulta oncogenética molecular se ha llevado a cabo por profesionales capacitados o por unidades de consejo genético en hospitales de concentración que atienden pacientes con cáncer (por ejemplo, en las distintas comunidades autónomas de España, o en los centros regionales del Reino Unido). Estos profesionales valoran el riesgo de desarrollar cáncer en los integrantes de las familias con cáncer familiar, con la finalidad de informar e indicar medidas de prevención primarias y secundarias que permitan prolongar en tiempo y calidad la vida de los individuos/pacientes con riesgo elevado de desarrollar diferentes cánceres;[8] particularmente en nuestro medio, este tipo de consulta se practica fuera del contexto de la atención médica otorgada en los sistemas de seguridad social.[9-11] Los profesionales que practican este tipo de consulta tienen el objetivo de mejorar la atención a este grupo de individuos, realizan actividades forma-

tivas y de investigación, y frecuentemente se agrupan constituyendo secciones o capítulos académicos dentro de las diferentes sociedades de profesionales oncólogos, como es el caso de este tipo de secciones en la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica de los Estados Unidos (ASCO, por sus siglas en inglés), en el Instituto Nacional del Cáncer (INC) en Argentina, en la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y muchas más sociedades de oncólogos. Estos grupos incluso han establecido acuerdos colaborativos con sociedades de atención médica primaria en la coordinación y ejecución de los cuidados clínicos de los individuos con cáncer hereditario. La identificación de familias con posibles cánceres hereditarios es importante, ya que sus miembros podrán beneficiarse de medidas eficaces no solo en la detección precoz, sino en la prevención de los tumores. La evaluación clínica de un individuo en particular con base en la información genética y genómica de la enfermedad es un área importante en el ejercicio de la medicina personalizada.[4,12] La valoración de los orígenes y el perfil moleculares de los tumores tiene importantes implicaciones para el diagnóstico, la determinación del pronóstico y la decisión terapéutica.[12]

El objetivo del presente artículo es describir los principales elementos aplicativos empleados en el ejercicio de una consulta oncogenética molecular, orientados a brindar apoyo y beneficio a los diferentes integrantes de las familias que padecen cáncer familiar.

Alteraciones genéticas asociadas con el desarrollo del cáncer

El proceso de la transformación celular se debe a la desregulación de una gran cantidad de proteínas codificadas por oncogenes y genes supresores tumorales, los cuales han sufrido mutaciones, deleciones, multiplicaciones, o alteraciones en su expresión nativa. En los distintos síndromes tumorales hereditarios, se ha demostrado que las alteraciones predominantes corresponden a la inactivación de algunos genes supresores tumorales (GST). Los GST pueden clasificarse en dos tipos: 1) los genes guardianes del ciclo celular, los cuales regulan la división celular junto con la decisión de la apoptosis celular (*gatekeepers*) y 2) los genes cuidadores de la integridad del genoma o reparadores de los errores en el DNA (*caretakers*), cuyas mutaciones o deleciones pueden condicionar la carcinogénesis. Los SSHDC en mucho menor número se pueden asociar a mutaciones de protooncogenes (P/O; muchos de ellos codifican cinasas) transmitidas en línea germinal (P-O).[1,2]

Sin embargo, las mutaciones de los GST con alta penetrancia y las de las P/O en los SSHDC explican solo un 10 % de los casos de cáncer hereditario, por lo que muy probablemente en la mayoría de los casos se deba considerar un modelo poligénico.[3] En este modelo, la transmisión de varios alelos de penetrancia moderada y baja, cada uno con un efecto individual pequeño, pueden causar gran parte del riesgo observado en la población; la detección de este tipo de alelos de regiones codificantes y regiones reguladoras en diferentes cánceres es actualmente motivo de investigación por medio de estudios de asociación y secuenciación masiva, aunados al estudio de identificación de los patrones epigenéticos.[4,13,14]

Detección e identificación de los principales síndromes de susceptibilidad al cáncer en los adultos

En la mayoría de los SSHDC las perturbaciones genéticas corresponden a alteraciones monogénicas y se heredan siguiendo patrones mendelianos relativamente sencillos de identificar. Los datos de la historia familiar son los indicadores más importantes para sospechar la probabilidad de que una familia curse con un SSHDC y canalizar al paciente/individuo hacia la consulta oncogenética molecular. La valoración oncogenética de los integrantes de las familias afectadas les beneficiará en el logro de mejores medidas de prevención y detección precoz del cáncer o cánceres a los que son más susceptibles de desarrollar esta enfermedad. Cuando en un paciente o en una familia se observen alguna o varias de las características clínicas de aumento de susceptibilidad de desarrollar cáncer anotadas en los ocho puntos previos (ver la Introducción), es conveniente remitirlos a la consulta especializada de cáncer familiar para valoración, eventual realización de las pruebas genéticas específicas y asesoramiento integral. Tras la evaluación y estudio, los integrantes de la familia conocerán los riesgos para desarrollar cánceres específicos, las recomendaciones para establecer oportunas medidas de vigilancia y seguimiento, y la programación de aquellas que le permitan realizar una prevención primaria de los tumores en los individuos en riesgo. Finalmente con la ejecución de todo esto se producirá una efectiva reducción de la mortalidad por cáncer en el grupo de alto riesgo. En el cuadro I se anotan los síndromes más comunes de predisposición hereditaria al cáncer, en los que se ha identificado el gen o los genes responsables, la incidencia del síndrome en la población, la penetrancia y el riesgo estadístico para desarrollar cáncer.[2,6] Los signos clínicos y los datos familiares para establecer la susceptibilidad a los diferentes cánceres familiares son heterogéneos y varían de un síndrome a otro; sin embargo, en la mayoría de los distintos tipos de cáncer

familiar han sido identificados criterios clínicos particulares que se emplean como preindicadores de sospecha de esta condición para así canalizar al paciente a que sea valorado por los profesionales que realizan la consulta oncogenética molecular. El producto de múltiples reuniones de profesionales sanitarios interdisciplinarios ha favorecido la elaboración de criterios o guías clínicas que permiten identificar a las familias que cursan con riesgos altos o moderados para desarrollar diferentes cánceres; esos criterios y guías se emplean como referencias de evaluación por los especialistas que realizan las consultas oncogenéticas.[15,16]

Síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (SHCSO)

Los criterios clínicos para reconocer a las familias con riesgo alto/moderado de cáncer de mama y ovario se describen en el cuadro II.[17,18] La presentación de una de estas características clínicas es suficiente para sospechar que existe un riesgo aumentado de cáncer de mama y ovario familiar, y así derivar al paciente o la familia a la consulta de oncogenética molecular.

El 20 % de todos los cánceres mamarios corresponden a sus formas familiares, dentro de los cuales en los diferentes SHCSO participan genes que se heredan con penetrancia alta (*BRCA1/2, TP53, PTEN, CDH1, STK11*), moderada (*CHEK2, BRIPI, ATM, PALB2*) y baja (*FGFR2* y muchos otros conocidos y genes candidatos a susceptibilidad poligénica).[18,19] Entre el 5 y el 10 % de los casos de mama se consideran de tipo hereditario por mutaciones de genes *caretakers* de alta penetrancia, como el ya mencionado *BRCA1* (ubicado en *17q21*) y el *BRCA2* (ubicado en *13q12*). El *BRCA1*, además de participar en el mantenimiento de la integridad genómica, interviene en otras vías de señalización intracelulares básicas. El *BRCA2* interviene específicamente en la reparación del ADN e interacciona directamente con el *RAD51*.

En los SHCSO el estudio molecular de las mutaciones de *BRCA1/2* es actualmente el único recomendado en la aplicación clínica; estos genes también aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas y próstata. La prevalencia de mutaciones de *BRCA1/2* es moderadamente diferente en diversas poblaciones. Así, en poblaciones de ascendencia judía askenazi es importantemente mayor, lo cual se asocia con una mayor incidencia de cáncer de mama; otro factor genético asociado a mayor incidencia son algunos polimorfismos en el gen *RAD51*.[17,18]

Frecuentemente los carcinomas mamarios asociados a mutaciones en *BRCA1* presentan fenotipo basal (triple negativo para receptores hormonales y *HER2*) y expresan citoqueratinas basales 5/6 y factor de crecimiento epidérmico. Estos tumores representan un reto desde el punto de vista terapéutico, ya que no pueden ser manejados con tratamientos hormonales, ni anticuerpos anti-*HER2*, por lo que la única opción es la quimioterapia. No obstante, debido a que la polimerasa poli-ADP-ribosa (PARP) interactúa en el reclutamiento de las proteínas BRCA1/2 en el proceso de la reparación de los errores de la replicación del DNA, se ha demostrado que el empleo de inhibidores de PARP como terapia molecular dirigida contra las clonas tumorales portadoras de mutaciones en *BRCA1/2* ha producido un efecto terapéutico (a causa de la letalidad sintética) en estudios clínicos fase 1; por lo tanto, actualmente se investiga su uso combinado con algunos agentes quimioterapéuticos en estudios fase 2.[20,21]

Las familias con alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditario requieren consulta oncogenética molecular, análisis de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, medidas de seguimiento clínico personalizado y de ser positiva la mutación de los genes, un estudio integral de los familiares susceptibles con riesgo elevado para desarrollar el síndrome.[17,18] Las mujeres portadoras de mutaciones de *BRCA1/2* tienen entre 50 y 85 % de riesgo de desarrollar cáncer mamario (riesgo relativo de 10 a 30 veces más que la población general) y entre un 15 y un 20 % de riesgo de desarrollar cáncer de ovario.[18] En general, los integrantes de las familias con riesgo moderado requerirán valoración oncogenética (sin estudio de *BRCA1/2*) y medidas de seguimiento clínico personalizado. Particularmente a mediados de 2013 en el Reino Unido se presentó un incremento de más del doble de consulta oncogenética por parte de la población, lo cual fue asociado con la publicación de la actualización de las guías sobre el cáncer mamario familiar en el Reino Unido.[22] Esto también estuvo relacionado con la decisión de la actriz Angelina Jolie de someterse a mastectomía bilateral profiláctica, por motivo de cursar con alto riesgo de desarrollar cáncer mamario calculado a partir de la evaluación oncogenética molecular.[23]

Síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC)

Se ha estimado que aproximadamente el 30 % de todos los cánceres colorrectales (CCR) tienen un componente de susceptibilidad de transmisión familiar, como formas hereditarias (asociadas a mutaciones de alta penetrancia a nivel germinal) o por agregación familiar. La mayoría de las familias con síndromes de susceptibilidad a desarrollar cáncer colorrectal se relacionan con el síndrome de Lynch y, en menor proporción, con la poliposis adenomatosa familiar (PAF) clásica (presentación de más de 100 pólipos)

y atenuada (menos de 100 pólipos), y con otros síndromes de presentación de pólipos hamartomatosos (cuadro I).[15,24,25] Los síndromes de HNPCC y de PAF provocan respectivamente el 2-4 y el 1 % de los casos prevalentes de CCR; los restantes 20-25 % de los casos no son aún del todo conocidos desde el punto de vista de asociaciones con genes de transmisión autosómica y se denominan globalmente CCR familiar, por lo que las estrategias de seguimiento para el individuo y su familia se basan predominantemente en criterios clínicos (cuadro III).[24-26]

Los individuos con HNPCC presentan pocos pólipos colónicos y el CCR que aparece en este síndrome se desarrolla a una edad más temprana (44 años o más), frecuentemente en el colón proximal, con mayor incidencia de tumores múltiples, sincrónicos y metacrónicos y con algunas alteraciones histopatológicas particulares. Los individuos de las familias con síndrome de Lynch presentan un riesgo acumulado de 25 a 75 % de desarrollar tanto CCR como cáncer de endometrio (mujeres) y entre 1 y 13 % de cánceres en otras localizaciones. Los CCR desarrollados en el síndrome de Lynch muestran una elevada variación o inestabilidad de microsatélites (MSI-Hi) en las secuencias genómicas del tumor, así como una baja expresión en las proteínas del sistema de reparación del DNA en estudios de inmunohistoquímica (IHQ) de los cortes histopatológicos del tumor; particularmente, la determinación de estos marcadores se emplea como exámenes de segunda aproximación (despistaje) de sospecha del síndrome, antes del estudio en busca de las mutaciones por secuenciación. En particular los estudios de IHQ permiten precisar cuál proteína no se expresa o lo hace con menor intensidad, lo cual se asocia con la mutación del gen correspondiente; esto orienta sobre qué gen realizar la búsqueda de mutaciones.[26]

El HNPCC resulta de las mutaciones de línea germinal de algunos genes que codifican las proteínas que participan en la reparación de los errores que suceden durante la replicación del DNA, particularmente *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* y *PMS2*;[27] las mutaciones de estos genes se heredan con penetrancia alta. Cuando uno de los genes de reparación tiene inactivados sus dos alelos, esto se refleja en la acumulación de errores en la estructura del ADN, predominantemente en segmentos que contienen secuencias repetidas múltiples y cortas (dinucleótidos), llamadas microsatélites. La inestabilidad de microsatélites alta (MSI-Hi) se considera como una manifestación de inestabilidad genómica y se emplea como un indicador de deficiencia en el sistema de reparación del DNA, la cual se observa tanto en los

Cuadro I Síndromes de susceptibilidad al cáncer más frecuentes[4,6]

Nombre del síndrome*	Genes responsables	Otros genes identificados con NSG	Modelo de herencia	Penetrancia (%)	Incidencia	Riesgo de desarrollo de cáncer (%)
Cáncer de mama y ovario hereditarios	*BRCA1* y *BRCA2*	*XRCC2, FAN1, PPM1D* (mosaiquismo)	AD	60	1/500-1/2500	60
Síndrome de Lynch	*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*	*GREM1, POLE POLD1*	AD	80-90	1/200-1/100	80
Neurofibromatosis	*NF1*		AD	100	1/3500	2-5
Esclerosis tuberosa	*TSC1, TSC2*		AD	95-100	1/6000-1/10000	¿?
Poliposis adenomatosa familiar	*APC*	*GREM1, POLE POLD1*	AD	100	1/6000-1/13000	100
Melanoma maligno familiar	*CDKN2A* y *CDK4*	*MITF, TERT*	AD	30 [a los 50 años]	1/10000	90
Retinoblastoma hereditario	*RB1*		AD	90	1/13500-1/25000	90
Tumor de Wilms familiar	*WT1*		AD	10	1/10000	100
Neoplasia endocrina múltiple-2	*RET*		AD	70-100	1/25000	70 [a los 70 años]

AD = autosómico dominante; NSG = secuenciación de DNA de siguiente generación
*Se han descrito otros 30 síndromes de susceptibilidad para desarrollar cáncer, los cuales presentan una incidencia mayor de 1/25000

Cuadro II Criterios clínicos de familias con cáncer de mama y ovario hereditario[14,15]

Presentación de casos en familias con riesgo alto	Presentación de casos en familias con riesgo moderado
Un caso de cáncer mama a una edad < 42 años	Dos casos de cáncer de mama en edades entre 51 y 60 años, en familiares de primer grado
Diagnóstico de cáncer de mama y de ovario en la misma paciente	Un caso de cáncer de mama y otro caso en familiares de primer o segundo grado, si la suma de edades al diagnóstico es > 118 años
Dos o más casos de cáncer de mama u ovario, uno de ellos bilateral o en edades < 50 años	
Un caso de cáncer de mama a una edad < 50 años y uno de ovario en un familiar de primer o segundo grado	
Tres casos de cáncer de mama u ovario en familiares de primer o segundo grado	
Dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado	
Un caso de cáncer de mama en varón y otro de cáncer de mama (varón o mujer) u ovario en un familiar de primer o segundo grado	

CCR desarrollados en el HNPCC, como en el 15 % de los CCR esporádicos (debidos a hipermetilación del promotor *MLH1* o mutaciones del gen *BRAF*). Los casos de CCR-MSI-Hi tienen mejor pronóstico que los CRR-MSI-Lo (bajo nivel), pero muestran resistencia al tratamiento con 5-fluorouracilo.[25]

Las guías clínicas para determinar las condiciones de riesgo elevado para desarrollar cáncer colorrectal familiar en el HNPCC se han establecido con base en las cuatro reuniones de expertos en Amsterdam (2) y en Bethesda (2);[24,25] de ahí el nombre de las guías. Los elementos clínicos de las cuatro guías son complementarios para sospechar el diagnóstico de cáncer colorrectal familiar. La presentación de una de estas condiciones es suficiente para sospechar de la existencia de cáncer colorrectal familiar y derivar al paciente o a la familia a la consulta oncogenética molecular (cuadro III).

Así, los pacientes o los familiares que cumplan con el diagnóstico de HNPCC avalado por los criterios de Amsterdam I-II o de Bethesda deben completar su estudio buscando inestabilidad elevada de microsatélites en el genoma tumoral y valorar la expresión de las proteínas del sistema de reparación de errores del genoma mediante estudios de IHQ en los cortes histopatológicos. De identificarse alteraciones en alguno de estos grupos de marcadores, se indicará el estudio de análisis de secuenciación de los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* y *PMS2*. En el HNPCC, las mutaciones de *MLH1* y *MSH2* se asocian predominantemente con el desarrollo de CCR, mientras que las de *MSH6* y *PMS2* con el desarrollo del cáncer de endometrio y otros cánceres asociados.[25,26]

El seguimiento clínico y la profilaxis en pacientes o familiares con HNPCC se basan en revisiones médicas periódicas, ya que esto reduce la incidencia y la mortalidad relacionada con el CCR y el cáncer de endometrio. Se sugiere llevar a cabo vigilancia mediante colonoscopía a intervalos de uno a dos años a partir de un rango que oscila entre los 20 y los 25 años,[24,27] o con examen clínico ginecológico, ultrasonografía transvaginal y aspirado endometrial a intervalos de uno a dos años a partir de los 30 años. Debe considerarse la colectomía subtotal en casos de CCR con HNPCC, o la colectomía subtotal profiláctica cuando no es posible cumplir el seguimiento clínico, así como la histerectomía abdominal total profiláctica y la salpingooforectomía después de concluir las expectativas de natalidad o en la menopausia.[25,26]

Dentro del grupo de otros síndromes de susceptibilidad para desarrollar cáncer colorrectal familiar destaca la ya mencionada PAF, la cual corresponde a otra enfermedad monogénica autosómica dominante con penetrancia cercana al 100 %. La PAF corresponde al segundo síndrome más frecuente de CCR hereditario que se caracteriza por el desarrollo de cientos de miles de adenomas a nivel del colon y recto; el gen afectado en esta enfermedad es el *APC* (*adenomatosis polyposis coli*), que corresponde a un gen supresor tumoral tipo *gatekeeper*, regulador de la beta-catenina en la vía de señalización intracelular WNT; las mutaciones de APC se asocian con el desarrollo de pólipos en el tracto digestivo (colon-recto, estómago-duodeno). Los pacientes con síndrome de PAF pueden desarrollar cánceres colorrectales a partir de la segunda década de la vida, por lo que las estrategias de vigilancia y profilaxis clínica deben iniciarse a edades tempranas.[28,29] Otros síndromes parecidos corresponden a la PAF-atenuada, al síndrome de Gard-

Cuadro III Criterios clínicos para determinar familias con cáncer colorrectal hereditario[21,22]

Criterios de Amsterdam I	Criterios de Amsterdam II	Criterios de Bethesda
Al menos tres familiares con cáncer colorrectal	Al menos tres familiares con cánceres asociados* al HNPCC	Un caso con cáncer colorrectal a una edad < 50 años
Un caso debe ser familiar de primer grado de los otros dos	Uno de los casos debe ser familiar de primer grado	Presentación de cánceres colorrectales sincrónicos y metacrónicos, u otros tumores asociados a HNPCC
Presentación del cáncer en dos generaciones sucesivas	Presentación de los diferentes tipos de cáncer en dos generaciones sucesivas	Presentación de un caso de cáncer colorrectal asociado a inestabilidad de microsatélites en una edad < 60 años
Uno de los casos a una edad < 50 años	Uno de esos casos ocurre a una edad < 50 años	Un caso de cáncer colorrectal o de cánceres asociados* al HNPCC que tenga menos de 50 años
Excluir los casos de poliposis adenomatosa familiar	Excluir los casos de poliposis adenomatosa familiar	Al menos dos familiares de primer o segundo grado con cáncer colorrectal o cánceres asociados* al HNPCC, de cualquier edad

HNPCC = cáncer colorrectal hereditario no polipósico
*Cánceres asociados al HNPCC: cáncer colorrectal, de endometrio, de estómago, de ovario, de uréter/pelvis renal, de cerebro, de intestino delgado, del conducto hepatobiliar y cutáneo

ner, a la poliposis adenomatosa asociada a *MUTYH* y al grupo de poliposis hamartomatosas, como el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de Cowden y el síndrome de poliposis juvenil.

Otros síndromes de cáncer familiar menos frecuentes

Otros síndromes en los cuales una o dos mutaciones de genes se heredan de modo autosómico dominante y que predisponen al desarrollo de cáncer son el síndrome linfoproliferativo autoinmune, el de Birt-Hogg-Dubé, el de Carney, el de cordoma familiar, el de nevos displásicos con melanoma familiar (P-O), el de cáncer gástrico difuso hereditario, el de cáncer esofágico con tilosis, el síndrome de Li-Fraumeni, la neoplasia endocrina múltiple 1/2, la osteocondromatosis múltiple, las neurofibromatosis 1 y 2 (P/O), el síndrome de carcinoma nevoide basocelular, el cáncer prostático familiar, la leiomiomatosis hereditaria y el cáncer renal, el cáncer renal papilar hereditario (P/O), el síndrome de paraganglioma/feocromocitoma hereditario, el retinoblastoma, la esclerosis tuberosa, el síndrome de von Hippel Lindau y el tumor de Wilms (cuadro I).

La consulta oncogenética como herramienta en la atención de familias con susceptibilidad genética al cáncer

La consulta oncogenética molecular, también llamada consejo o asesoramiento genético en personas con cáncer familiar, es el procedimiento destinado a informar a la persona sobre las probabilidades de la susceptibilidad de desarrollar cáncer para él o su descendencia y asesorarla en las alternativas posibles para disminuir dicha susceptibilidad. La consulta oncogenética incluye 1) la valoración de los antecedentes personales y familiares de cáncer a través del análisis de la información clínica del paciente y la de tres generaciones de familiares, 2) la estimación del riesgo de cáncer y la selección del estudio molecular más apropiado de acuerdo con la información recogida, 3) la remisión al individuo con especialistas para que se haga estudios moleculares en un laboratorio competente, 4) la evaluación integral de la información clínica y los resultados del estudio molecular, 5) la información y discusión de los resultados con el paciente/individuo, 6) el establecimiento de las recomendaciones para reducir el riesgo, así como la remisión al paciente a los servicios de atención oncológica especializada, y 7) la realización de la planificación y ejecución del estudio familiar (consulta a los integrantes de la familia) además de, si procede, el seguimiento del caso (figura 1).[4,7,8]

En la mayoría de las enfermedades humanas el componente genético es de importancia crucial; algunas de ellas se deben a la alteración de un gen (monogénicas), la cual se presenta en todas las células del cuerpo (mutación germinal), mientras que en las enfermedades crónico-degenerativas, que son las más abundantes, se deben a la alteración cooperativa de múltiples genes (poligénicas), que se desarrollan en algunos grupos específicos de células somáticas.

El cáncer es una enfermedad causada por alteraciones en cromosomas y genes que afectan predominantemente diferentes células somáticas (cánceres esporádicos) y no afectan la línea germinal del individuo. Un bajo porcentaje de la incidencia del cáncer en toda la población, entre el 5 y el 10 %, se debe a mutaciones en genes que son heredados de los progenitores y pasan a los descendientes, quienes heredan una susceptibilidad elevada a desarrollar tumores.

La identificación de familias con un posible síndrome de predisposición al cáncer implica, como hemos anotado previamente, el reconocimiento de ocho condiciones clínicas. Su identificación puede facilitarse elaborando un árbol familiar con la información de por lo menos tres generaciones y los datos histopatológicos relevantes de los tumores, señalando los miembros afectados y los sanos, las edades al diagnóstico del tumor, los tipos de tumor, las fechas y las causas de la muerte, etcétera;[30] asimismo, en ese árbol hay que asentar la información de otras enfermedades genéticas o de defectos congénitos y datos sobre exposiciones ambientales potencialmente peligrosas.

El principal modelo de herencia que permite estimar la probabilidad de susceptibilidad de desarrollar cáncer es el monogénico, que en consecuencia se hereda siguiendo patrones mendelianos relativamente sencillos de identificar, particularmente los cuatro patrones básicos de herencia mendeliana: autosómico dominante, autosómico recesivo (MAR), ligado al sexo dominante (MALS), y ligado al sexo recesivo (MRLS). Los patrones de herencia mendelianos dependen de la localización cromosómica del gen responsable y de la expresión del fenotipo. El modelo autosómico dominante (MAD) es el modelo de herencia más común en los síndromes de predisposición al cáncer; se manifiesta tanto en heterocigosis como en homocigosis. El MAD es el modelo que siguen el cáncer de mama y el de ovario hereditario, el síndrome de Lynch, la PAF, y otros muchos.[1,2] En los MAD de susceptibilidad a desarrollar cáncer, la transformación de células somáticas requiere la acumulación de otra mutación en el otro alelo del gen implicado. En el MAD, la probabilidad de que un individuo transmita el gen mutado a su descendencia es de 50 %, mientras que en el MAR y el MALS es de 25 y 50 %, respectivamente. Estas probabilidades de predisposición a desarrollar un cáncer específico también se encuentran modificadas por la penetrancia (probabilidad de que un gen se manifeste en el fenotipo), que puede ser completa e incompleta, y por la expresividad variable del fenotipo (variaciones en el desarrollo del mismo tipo de tumor en diferente localización, el número de tumores y la aparición de estos a diferentes edades).[31] Si no se tienen presentes tanto la penetrancia incompleta como la expresividad variable pueden conducir a estimaciones incorrectas. Para la estimación del riesgo para desarrollar cáncer de seno/ovario en los integrantes de familias con SHCSO, se puede recurrir al empleo de programas bioinformáticos que ayudan a estimar dicha probabilidad; tales programas son el Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA)[32] y otros más.

En el ejercicio de la consulta oncogenética se cita el caso índice (paciente/individuo) interesado en el estudio y se lleva a cabo una entrevista, a partir de la cual se elabora el árbol familiar o genograma y se le informa en qué consiste el estudio, así como sus implicaciones y consecuencias. Los médicos deben estar capacitados para evaluar la historia familiar de manera que puedan discriminar entre una posible agregación familiar o un patrón hereditario de susceptibilidad al cáncer. Una vez que el paciente decide seguir adelante, debe firmar un consentimiento informado y se procede a enviarlo a un laboratorio de oncología molecular para el estudio de los genes implicados.

Indicación del estudio genético molecular

La indicación de cada estudio genético molecular deberá ser valorada por un profesional capacitado en las áreas de la genética humana y la biología molecular del cáncer. Ante las evidencias de identificar una historia clínica personal o familiar que sugiera predisposición al cáncer, la recomendación es realizar el estudio genético molecular del gen asociado al síndrome de susceptibilidad a desarrollar el cáncer específico. Es necesario que la prueba de determinación del gen que se va a explorar pueda ser interpretada de forma fácil y fiable, y que sus resultados ayuden al diagnóstico o influyan en el manejo médico o quirúrgico del paciente o el de sus familiares en situación de riesgo.

El paciente que ha sido tratado por un tumor con sospecha clínica de pertenecer a una familia con cáncer familiar, o el miembro dicha familia que en la valoración del algoritmo clínico curse con mayor probabilidad de ser portador de la alteración génica, será el candidato del estudio genético molecular. Por ejemplo, en las familias con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, las primeras candidatas para la búsqueda de mutaciones de los genes *BRCA* serán las mujeres jóvenes afectadas por cáncer de ovario, mujeres con cáncer de mama diagnosticadas a edad más precoz o de presentación bilateral, o varones diagnosticados con cáncer de mama. Los tests genéticos moleculares en población infantil solo estarán justificados en síndromes hereditarios en los que la susceptibilidad a enfermar empieza en la edad pediátrica.

Figura 1 Diagrama de los pasos de la consulta oncogenética molecular en pacientes con sospecha de cáncer familiar. Se describen las principales actividades realizadas del profesional competente en dominios de genética humana y biología molecular del cáncer, en la evaluación de un paciente con un cáncer tratado, de quien se sospecha que pertenece a una familia con predisposición al cáncer.
SSHDC = síndrome de susceptibilidad al cáncer; GPC = genes de predisposición al cáncer

Técnicas disponibles para el estudio molecular

Para el estudio de los genes alterados en los síndromes de predisposición al cáncer, se emplean técnicas que exploran mutaciones génicas. El análisis fidedigno para la identificación de mutaciones es la secuenciación del ADN a partir del empleo de secuenciadores de segunda generación, con lo que se lleva a cabo el estudio del exoma completo, del genoma completo, o paneles multiplex comerciales (múltiples genes relacionados con un SSHDC particular).[4] Un ejemplo de este último tipo es el panel HISPANEL, elaborado para la detección de 27 de las 40 mutaciones de los genes *BCRA* prevalentes en la población mexicana.[11] Sin embargo, frecuentemente se prefiere iniciar el estudio con técnicas moleculares más sencillas de cribado con menor resolución, las cuales identifican alteraciones genéticas sin identificar la mutación específica; algunas de estas técnicas corresponden a la SSPC (Single Stranded Conformation Polymorphism) que se emplea en la prueba de inestabilidad de microsatélites, la CSGE (Conformation Sensitive Gel Electrophoresis), la DGGE (Electroforesis en geles de gradientes desnaturalizantes), la DHPLC (Cromatografía Líquida Desnaturalizante de Alto Rendimiento), el HRMA (High Resolution Melting Analysis) y la MLPA (Multiplex Ligation Dependant Probe Amplification),[6] que, junto con la secuenciación, permite además detectar cambios en el número de copias de la secuencia problema. Los estudios moleculares deben ser aplicados por personal altamente entrenado en laboratorios de genética/oncología molecular.

Beneficios y limitaciones de las pruebas moleculares genéticas

La consulta oncogenética molecular en pacientes con cáncer familiar consiste en un proceso estructurado de análisis, evaluación y comunicación de los problemas asociados con la susceptibilidad hereditaria de padecer cáncer; busca la identificación de una alteración genética que pueda ser el indicador responsable del incremento de riesgo de cáncer y que ayude a definir niveles de riesgo y estrategias preventivas.[6,30,33] Si el resultado es positivo, deberá extenderse el análisis a otros miembros de la familia. En el caso que resulte negativo y persista el riesgo de la presencia de una mutación familiar no identificada, deberá considerarse que corresponde a una alteración poligénica, o eventualmente a un modelo monogénico con variabilidad en la penetrancia y en la expresividad génica. El principal objetivo de las pruebas es detectar la mutación responsable del cáncer en la familia y estudiar si sus miembros son portadores de la mutación familiar; los que resulten portadores podrán beneficiarse con el empleo de protocolos de seguimiento intensivo y aquellos destinados a reducir el riesgo de desarrollar cáncer.

La comunicación de los resultados al paciente o a la familia es una de las etapas cruciales del proceso de la consulta oncogenética. Los médicos deberán saber informar sobre la utilidad del consejo genético y apoyarse en profesionales de psicooncología, los cuales podrán observar desarreglos emocionales importantes. Se debe transmitir una información completa y objetiva manteniendo una actitud empática, revisando la comprensión de esta por parte del paciente, particularmente los riesgos para desarrollar tumores específicos, los riesgos para la descendencia, las medidas de prevención, etcétera.

El objetivo principal de la consulta oncogenética en el cáncer familiar es reducir la mortalidad por cáncer, por medio de la valoración, prevención e investigación de las formas familiares y hereditarias de esta enfermedad. Para los síndromes más comunes de predisposición al cáncer existen guías de práctica clínica, o recomendaciones de expertos para la prevención primaria (reducción del riesgo), prevención secundaria (detección precoz), propias de cada síndrome de cáncer hereditario, orientadas a la protección del paciente y de sus familiares. Las medidas generales relacionadas con un seguimiento clínico intensivo son la vigilancia médica periódica, la adopción de hábitos y estilos de vida saludables, la utilización de cirugía profiláctica para reducir el riesgo (por ejemplo en SHCSO, PAF y en menor medida en HNPCC) y el uso de la quimioprevención (por ejemplo la prescripción de aspirina en la prevención de CCR); estas medidas deben ser extensamente explicadas y debatidas con los pacientes, evaluando las distintas alternativas, beneficios e inconvenientes.[6,29] La vigilancia clínica de los integrantes de las familias con alto riesgo de desarrollar diferentes neoplasias debe realizarse en unidades especializadas de atención oncológica.

Entre los principales retos presentes de la atención clínica de integrantes de familias con cáncer hereditario, está la aplicación de modernas técnicas de secuenciación masiva del genoma de segunda y tercera generación, que permitirán estudiar en menor tiempo y con mayor precisión los múltiples genes de predisposición al cáncer.[4,34] El principal desafío para el futuro cercano es aplicar el conocimiento de los avances de la genómica en el manejo clínico de individuos con alta predisposición a desarrollar cáncer para realizar prevención oncológica.[4]

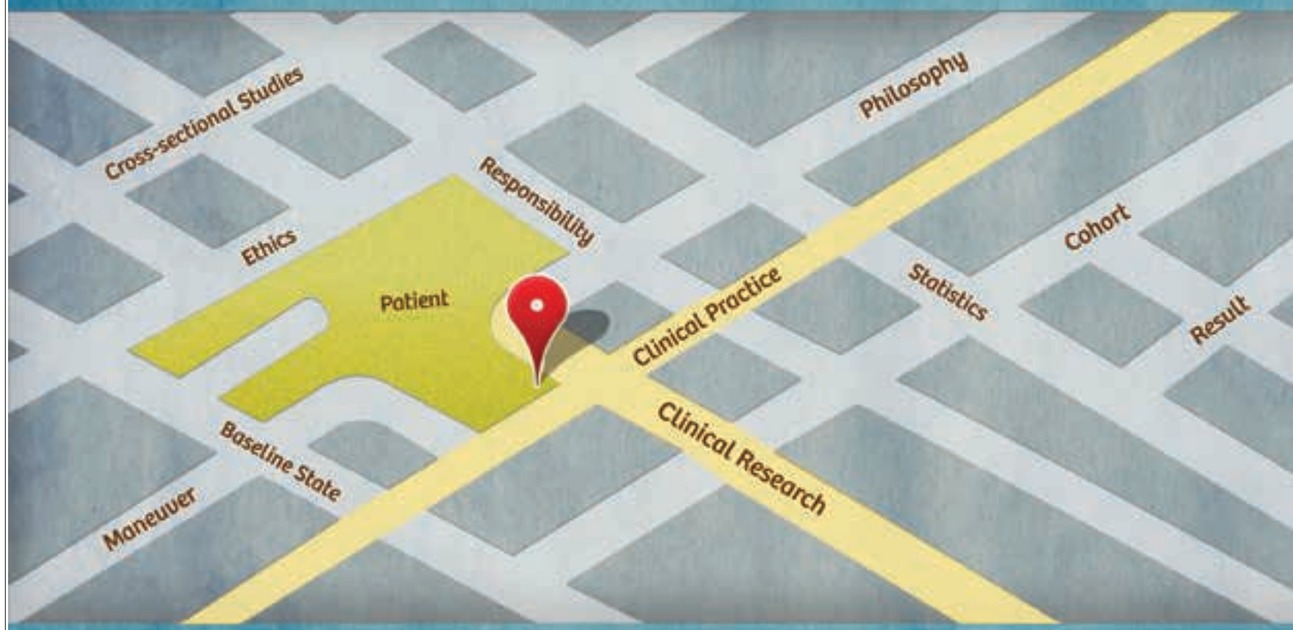
Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature. 2014;505:302-8.
2. Berger AH, Pandolfi PP. Cancer susceptibility syndromes. En De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp.161-72.
3. Cascón AS. Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer. En Bandrés FM, Urioste MA, editores. Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes. Madrid: Fundación Tejerina/Instituto Roche; 2011. pp.15-26.
4. Stadler ZK, Sharader KA, Vijai J, Robson ME, Offit K. Cancer genomics and inherited risk. J Clin Oncol. 2014;32:687-98.
5. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. N Engl J Med. 2008;359:2143-53.
6. Urioste MA. Detección e identificación de síndromes de susceptibilidad al cáncer. En Bandrés FM, Urioste MA, editores. Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes. Madrid: Fundación Tejerina/Instituto Roche; 2011. pp. 27-46.
7. Urioste MA. El cáncer familiar y hereditario. Unidad Clínica de Cáncer familiar. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid, España. Disponible en https://www.cnio.es/es/programas/prog504a1.asp [Consultado en diciembre de 2014].
8. Urioste MA. El consejo genético como herramienta para el manejo de las familias con susceptibilidad genética al cáncer. En Bandrés FM, Urioste MA, editores. Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes. Madrid: Fundación Tejerina/Instituto Roche; 2011. pp. 47-62.
9. Vidal SM. Cáncer de mama hereditario: identificación y elección de pacientes para estudio molecular de los genes BRCA. Cancerología. 2008;3:51-61.
10. Vaca-Paniagua F, Alvarez-Gomez RM, Fragoso-Ontiveros V, Vidal-Millan S, Herrera LA, Cantu D, et al. Full-exon pyrosequencing screening of BRCA germline mutations in Mexican women with inherited breast and ovarian cancer. PLoS ONE. 2012:7:e37432.
11. Villareal-Garza C, Alvarez-Gomez RM, Perez-Plasencia C, Herrera LA, Herzog J, Castillo D, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. Cancer. 2015;121:372-8.
12. Kucherlapati R. Biology of personalized cancer

medicine. En De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp. 141-8.
13. Pilgrim SM, Pain SJ, Tischkowitz MD. Opportunities and challenges of next-generation DNA sequencing for breast units. Br J Surg. 2014;101:889-98.
14. Siggens L, Ekwall K. Epigenetics, chromatin and genome organization: recent advances from the ENCODE project. J Int Med. 2014;276:201-14.
15. Lynch HT, Lynch JF, Shaw TG. La historia del cáncer hereditario. En publicación de la Sociedad Española de Oncología Médica. Introducción al cáncer hereditario Madrid. SEOM; 2011. pp.21-68.
16. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. Genet Med. 2015 Jan;17(1):70-87. doi: 10.1038/gim.2014.147. Epub 2014 Nov 13.
17. Osorio AC. Síndromes más frecuentes: síndrome de mama-ovario hereditario. En Bandrés FM, Urioste MA, editores. Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes. Madrid: Fundación Tejerina/Instituto Roche; 2011. pp. 63-84.
18. Hofstatter EW, Chung GG, Harris LH. Molecular biology of breast cancer. En De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp. 1392-400.
19. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. Biomed Res Int. 2013;2013:ID 7473318.
20. Sullivan CC, Moon DH, Kohn EC, Lee JM. Beyond breast and ovarian cancers: PARP inhibitors for BCRA mutation-associated and BRCA-like solid tumors. Front Oncol. 2014;4:42. doi:10.3389.
21. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. Ann Oncol. 2014;25:32-40.
22. Evans DG, Graham J, O'Connell S, Arnold S, Fitzsimmons D. Familial breast cancer: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2013. 2013;346:f3839.
23. Evans DGR, Barwell J, Eccles DM, Collins A, Izatt L, Jacobs C, et al. The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services. Breast Cancer Res. 2014;16:442-7.
24. Perea JG. Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal. En Bandrés FM, Urioste MA, editores. Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes. Madrid: Fundación Tejerina/Instituto Roche; 2011. p.85-116.
25. Shivdasani RA. Molecular biology of colorectal cancer. En De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp.1074-83.
26. Dekker N, Hermens RPMG, Elwyn G, van der Weijden T, Nagengast FM, van Duijvendijk P, et al. Improving calculation, interpretation and communication of familial colorectal cancer risk: Protocol for randomized controlled trial. Impl Science. 2010:5:6. doi:10:1186
27. Steinke V, Engel C, Buttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch sindrome. Dtsch Arztebi Int. 2013;110:32-8.
28. Esplin ED, Snyder MP. Genomic era diagnosis and management of hereditary and sporadic colon cancer. World J Clin Oncol. 2014;5:1036-47.
29. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:doi:10.1186/1750.
30. Samuel N, Villani A, Fernandez CV, Malkin D. Management of familial cancer: sequencing, surveillance and society. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11:723-31.
31. Oliva R, Ballesta F. Aspectos de la expresión fenotípica y patrones no clásicos de herencia monogénica. En Oliva R, Ballesta F, Oriola J, Claria J. Genética Médica. 3th ed. Barcelona: Publicacions/Edicions de la Universitat de Barcelona; 2004. pp. 85-94.
32. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC, et al. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. BJC. 2013;110:535-45.
33. Lakdawalla A, Fisher J, Ronaghi M, Fan J-B. Cancer genome sequencing. En Gelmann EP, Sawyers CL, Rauscher FJ III. Molecular Oncology. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2014. pp. 1-9.
34. Pilgrim SM, Pain SJ, Tischkowitz MD. Opportunities and challenges of next-generation DNA sequencing for breast units. Br J Surg. 2014;101:889-98.

Twenty Years of Combining
Clinical Practice and Clinical Research



Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC)

(Training Center for Clinical Research)

CENAIDS (Centro Nacional de Investigación Documental en Salud)
Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores
Email: imss.caic@gmail.com

IMSS

Reflexiones sobre el proceso de atención en los servicios de urgencias

Jorge Alberto Castañón-González,[a] Tomás Barrientos-Fortes,[a]
Carlos Polanco-González[a]

Reflections concerning the care process in the emergency medical services

In this paper we share some reflections regarding the care process in the emergency medical services, as well as some of the challenges with which these fundamental services deal. We highlight the increasing amount of patients and the complexity of some of the clinical cases, which are some of the causes that lead to the overcrowding of these services.

Resumen

En el presente artículo se presentan algunas reflexiones sobre el proceso de atención en los servicios de urgencias médicas, así como algunos de los retos que enfrentan estos componentes fundamentales del sector salud de nuestro país. Se hace énfasis en el creciente volumen y la complejidad de los casos atendidos en estos servicios, lo cual contribuye a su saturación.

Keywords	Palabras clave
Emergency medical services	Servicios de atención de urgencias
Crowding	Aglomeración
Triage	Triaje

Recibido: 23/02/2015 **Aceptado:** 21/10/2015

Como componentes fundamentales del sector salud de nuestro país, los servicios de urgencias médicas (SUM) enfrentan numerosos retos que afectan su desempeño. Entre ellos destaca, por el gran impacto que genera en la eficiencia y la calidad de la atención médica, el constante incremento en la demanda de esta atención en cuanto al volumen de pacientes y la complejidad de los casos. Esta demanda se asocia con una pobre interacción del servicio con otros componentes del sector salud, en particular con los otros SUM de su área geográfica y en general con los diversos servicios de consulta externa y de referencia de pacientes.[1-3] Este problema incrementa la demanda de camas y por consiguiente la saturación de los SUM y corre en paralelo con una gran expectativa de la sociedad respecto a la eficiencia del personal, los procesos de atención y la seguridad para el paciente, ya que los retrasos en la atención médica de urgencia generan frustración en él, sus familiares y también en el equipo de salud, además de que incrementan los costos de la atención médica y sobretodo los riesgos para el paciente.[4,5]

A pesar de que la *Norma Oficial Mexicana NOM--027-SSA3-2012* establece que los pacientes no deberán permanecer más de 12 horas en los SUM por causas atribuibles a la atención médica,[6] la estancia prolongada en esos servicios por más de cuatro horas se identifica como un componente fundamental para la saturación del servicio. Es imperativo que cada médico y administrador revise en forma crítica el proceso de atención en su servicio de urgencias médicas e identifique y corrija las desviaciones en los subprocesos para mejorar su eficiencia y efectividad, sobre todo en aquellos que impactan directamente en la calidad de la atención al prolongar la estancia en el servicio, y al incrementar el consumo de recursos y los costos de la atención. Con esta finalidad en mente presentamos estas reflexiones y comentarios.

Debido a que los SUM deben garantizar a los pacientes los cuidados precisos que requieren de una forma oportuna, estos servicios emplean un sistema de gestión de riesgos denominado *triage.* Este sistema asegura que los pacientes sean atendidos en función de la prioridad clínica y no por orden de llegada, ya que gestiona el flujo de pacientes de una forma segura aun cuando las necesidades asistenciales excedan la

[a]Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac, Huixquilucan, Estado de México, México

Comunicación con: Jorge Alberto Castañón-González
Teléfono: (55) 5407 0813
Correo electrónico: jorgec@prodigy.net.mx

capacidad de estos servicios. El desarrollo de una nomenclatura, definiciones y una metodología sólidas en común hacen que este sistema sea replicable y auditable entre profesionales de la salud.[7] La asignación, acomodo, distribución de los pacientes, así como la evaluación médica inicial en el servicio, en forma ideal no debería durar más de 20 minutos.

En su origen los sistemas de *triage* en el servicio de urgencias eran más intuitivos que metódicos y por lo tanto no eran replicables ni auditables entre profesionales. La estandarización de los procesos de *triage* facilitó el entendimiento en común del personal del servicio, hospital o institución sobre las necesidades de atención de los pacientes; asimismo, permitió la distribución de la carga de trabajo para los prestadores de servicios.

Como médicos sabemos que el diagnóstico no está invariablemente unido a la prioridad clínica, debido a que esta refleja la sumatoria de una serie de aspectos de la situación particular en la que llega el paciente, así como el diagnóstico. El *triage* proporciona al médico, enfermera o paramédico la rápida clasificación del paciente en cuanto a prioridad clínica y la disposición de este dentro del servicio para su tratamiento, con lo que contribuye al mismo tiempo a la organización del servicio. Para esto utiliza un sistema común de nomenclatura y definiciones. La clasificación de pacientes se efectúa en cinco categorías, a las que se les asignó un número, un color y una acción definidos en función de un tiempo clave para el primer contacto con el médico. El consenso actualmente alcanzado dio lugar a la escala de *triage*, que se muestra en el cuadro I.

En los últimos 30 años se ha instituido que las escalas de *triage* sean de cinco niveles de clasificación en todo el mundo, pero los tiempos de espera se han establecido localmente, influenciados más por cuestiones políticas que clínicas, sobre todo en los niveles de prioridad más bajos; sin embargo, a pesar de esto, se mantiene el concepto de diferentes prioridades clínicas. A grandes rasgos, el método de *triage* requiere que los profesionales seleccionen de las diferentes presentaciones clínicas un determinado número de signos y síntomas en cada nivel de prioridad. Los signos y síntomas que diferencian entre las prioridades clínicas son llamados discriminadores y están dispuestos en forma de diagrama para cada forma de presentación (diagramas de presentación clínica). Los discriminadores que indican mayores niveles de prioridad son los primeros en ser buscados. Por lo general, los pacientes quedan clasificados en una prioridad clínica "normal" si esos discriminadores no existen. Es fácil confundir la prioridad clínica asignada a un paciente y la gestión de su episodio clínico. Por ello es importante recordar que la prioridad clínica requiere recaudar la cantidad de información suficiente para la clasificación del paciente en una de las cinco categorías o niveles antes definidos. Por su parte, la gestión del episodio clínico puede requerir, además, de una comprensión más profunda de las necesidades del paciente, y puede estar influenciada por un gran número de factores externos, tales como la hora del día, la disponibilidad de grupos de médicos de diferentes especialidades y el número de camas disponibles. Esto no afectará a la prioridad clínica subyacente, la cual determina la prioridad de la asistencia y no la prioridad de los circuitos asistenciales del servicio clínico.

La adecuada implantación de un estricto método de auditoría del *triage* es fundamental, ya que se debe demostrar que es replicable entre los distintos profesionales y los SUM.

El *triage* (determinación de necesidades clínicas como método de gestión de riesgos clínicos) puede aplicarse a otros contextos clínicos en los que es importante que se detecte lo antes posible cualquier alteración en el estado clínico de los pacientes, como, por ejemplo, en los servicios de hospitalización de medicina o cirugía. Para aprovechar esta vigilancia, en numerosos centros se han implementado estos sistemas y se les han denominado como de "alerta temprana". Estos están asociados a "equipos médicos de respuesta rápida" formados por internistas, intensivistas y anestesiólogos que responden de forma inmediata a las alertas generadas.

En resumen el *triage* constituye una parte fundamental en la gestión de riesgos clínicos de los SUM cuando la carga de trabajo excede la capacidad de estos, ya que ofrece un sistema para la atribución de prioridades clínicas que es transmisible, replicable y auditable. No está diseñado para identificar los pacientes que acuden a urgencias justificada o injustificadamente, sino que está orientado para que aquellos pacientes que demandan atención médica sean atendidos en un intervalo de tiempo adecuado.

En un servicio eficiente, la evaluación diagnóstica y el tratamiento médico inicial en el servicio de urgencias médicas debe consumir la mayor parte del tiempo de estancia restante del paciente en el servicio, ya que la gran concentración y disponibilidad de

Cuadro I Escala del *triage*

Número	Acción	Color	Tiempo máximo de espera (en minutos)
1	Inmediato	Rojo	0
2	Muy urgente	Naranja	10
3	Urgente	Amarillo	60
4	Normal	Verde	120
5	No urgente	Azul	240

equipo médico diagnóstico y terapéutico en el servicio de urgencias permiten en la mayoría de los casos la rápida identificación y tratamiento del padecimiento o del síndrome que es motivo del ingreso.

Muchos factores internos y externos afectan al proceso de evaluación y tratamiento en los SUM, como, por ejemplo, la cohesión de los equipos de salud (médico y paramédico), el rápido acceso a la información del paciente (expediente clínico electrónico o en papel), la calidad de la información y de los sistemas de comunicación, la rápida disponibilidad de médicos especialistas interconsultantes, el índice enfermera-paciente, el índice médico-paciente, así como el rápido acceso y el uso eficiente de las pruebas diagnósticas de laboratorio y gabinete, entre otros; pero los aspectos cognitivos del diagnóstico y el tratamiento son las funciones cardinales del médico; cuando estas funciones son subóptimas, todos los otros procesos relacionados con la atención médica se ponen en riesgo.

La incertidumbre diagnóstica es frecuente en los médicos que laboran en los SUM, ya que no siempre se cuenta con suficientes datos objetivos para establecer un diagnóstico y desarrollar un plan terapéutico efectivo. Atender pacientes que se presentan al servicio de urgencias médicas con problemas que pueden ser confusos o contradictorios, que se caracterizan por información incompleta, imperfecta, inconsistente y hasta incorrecta, siempre será un reto para el clínico. Los pacientes se pueden presentar en el servicio de urgencias médicas y comunicar al médico, o a la enfermera encargada del *triage*, información que es "tangencial" al problema real subyacente, o pueden simplemente comunicar un síntoma que es el que más les molesta o preocupa y que puede no estar relacionado con la enfermedad subyacente. Cabe mencionar aquí que a lo largo de la mayor parte de la historia sanitaria de nuestro país, el apoyo y los programas para los adultos mayores fueron escasos y hasta cierto punto poco relevantes, pues la mayoría de la población moría antes de envejecer. Hoy, con la transición demográfica, los adultos mayores son un grupo de edad que va *in crescendo* y que debido a su estado funcional, comorbilidades, variabilidad en cuanto al apoyo social y familiar, polifarmacia, deterioro cognitivo y depresión, demanda una gran cantidad de recursos y tiempo para su atención en los servicios de urgencias. Aproximadamente el 25 % de los adultos mayores evaluados en los SUM presentan alteraciones del estado de conciencia, ya sea por delirium, demencia o ambos. Como grupo de edad tienen mayor riesgo de visitas repetidas a los SUM, de ser hospitalizados, así como de ser diagnosticados en forma errónea o incompleta; en consecuencia, son susceptibles de ser egresados sin diagnósticos completos, con padecimientos no identificados y sin tratamiento, por lo que tienen mayor riesgo de muerte cuando se comparan con otros grupos de edad.[8]

La atención en los SUM de pacientes que requieren cuidados paliativos se ha incrementado en forma sustancial, lo que complica el trabajo del médico, pues a pesar de que este reconoce que a lo largo de una enfermedad grave en este subgrupo de pacientes las intervenciones médicas cambiarán gradualmente su propósito inicial de ser propiamente "curativas" hacia los cuidados paliativos, esta transición no siempre es clara para el médico de urgencias, lo que frustra a los familiares, a los médicos y al personal paramédico por las "lagunas de falta de información", por las intervenciones terapéuticas agresivas e innecesarias en estos pacientes y por la pobre comunicación y coordinación entre los servicios tratantes.

Todos los médicos trabajan bajo la presión del tiempo, lo que se acentúa particularmente en las áreas críticas del hospital, como los SUM; de ahí la importancia de escoger bien las preguntas que se harán en el interrogatorio (cuando este se pueda llevar a cabo). Muchos pacientes no recuerdan información clave de su historial médico y sin un expediente clínico disponible (pacientes de primera vez) carecemos de cualquier tipo de información extra que ayude a llenar las "lagunas de falta de información", como sucede frecuentemente con los pacientes que no recuerdan qué medicamentos están tomando.

Para cada paciente tomamos numerosas decisiones sobre sus síntomas, hallazgos a la exploración física, contexto clínico, exámenes de laboratorio y radiología, así como de otros estudios de gabinete, etcétera. Si multiplicamos estas decisiones por el número de pacientes evaluados en un servicio de urgencias saturado, por médico y por turno, entonces llegan a contabilizarse por centenas, lo que incrementa el riesgo de errores en la atención médica.

La incapacidad para poder ingresar pacientes a hospitalización por falta de camas en los pisos o servicios del hospital se identifica como la principal causa de saturación del servicio, lo que obliga a los SUM a que esos pacientes permanezcan en el área hasta que existan camas de hospitalización disponibles o el paciente sea trasladado a otro hospital, cuestión que reduce la capacidad de respuesta de todo el servicio para ingresar y tratar a nuevos pacientes.[9,10] Este problema también es la causa de la redirección de ambulancias con pacientes que llegan en forma directa de la zona del accidente o evento clínico grave o que son referidos de otras clínicas y hospitales. El tratamiento continuo y por tiempos prolongados en el servicio de urgencias de pacientes que deberían estar hospitalizados consume el tiempo y la atención de los médicos y enfermeras y retrasa la evaluación y el tratamiento de nuevos enfermos. Muchos factores internos y otros externos o ajenos a los SUM contribuyen a este problema, como la insuficiencia de camas en los servicios del hospital, la poca flexibilidad

de los índices enfermera-paciente o médico-paciente, la falta de personal (usualmente enfermeras), las técnicas de aislamiento de enfermos, los retrasos en el egreso "administrativo" o en el aseo de las camas después de egresar pacientes de hospitalización, los retrasos en la planeación y programación del seguimiento en consulta externa de los pacientes que están siendo egresados del hospital (falla en el sistema de prealtas hospitalarias), etcétera. Todos estos factores forman un cuello de botella que prolonga la estancia en forma innecesaria en los SUM.

El número de reingresos a estos servicios después de 48 horas del egreso es un adecuado indicador de calidad, ya que identifica los egresos inapropiados o la existencia de una barrera en el acceso para recibir atención médica de control y seguimiento.

De los múltiples factores que condicionan la saturación de los SUM, algunos tienen su origen en el mismo servicio de urgencias, otros en diferentes partes del hospital e incluso algunos llegan a ser causados por el mismo sector salud. La diversidad en cuanto a tamaño, localización (urbana, suburbana o rural), tipo de hospital donde se ubica el servicio, área geográfica, cobertura, infraestructura, número y capacitación de personal, equipamiento, presupuesto, tipo y grado de control de sus procesos, entre otros factores, hacen que todos los SUM sean diferentes; por estas razones, como médico o administrador es útil analizar con un enfoque funcional la saturación del servicio de urgencias desde la perspectiva del propio servicio, ya que nos permite el entendimiento sistemático del problema. Este enfoque nos permitirá medir y tratar de dar solución a los problemas que tienen su origen en el propio servicio.[11]

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

Referencias

1. Forster AJ, Stiell I, Wells G, Lee AJ, van Walraven C. The effect of hospital occupancy on emergency department length of stay and patient disposition. Acad Emerg Med. 2003;10:127-33.
2. Derlet RW, Richards JR. Overcrowding in the nation's emergency departments: complex causes and disturbing effects. Ann Emerg Med. 2000;35:63-8.
3. Trzeciak S, Rivers EP. Emergency department overcrowding in the United States: an emerging threat to patient safety and public health. Emerg Med J. 2003;5:402-5.
4. Castañón-González JA, Polanco-González C, Camacho-Juárez S. La sobresaturación de los servicios de urgencias médicas. Cir Cir. 2014;82:127-8.
5. Polanco-González C, Castañón-González JA, Buhse T, Samaniego-Mendoza JL, Arreguín-Nava R, Villanueva-Martínez S. Indice de saturación modificado en el servicio de urgencias médicas. Gac Med Mex. 2013;149(4):417-24.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-027-SSA3-2013, Regulación de los servicios de salud. Que establece los criterios de funcionamiento y atención en los servicios de urgencias de los establecimientos para la atención médica. México: Diario Oficial de la Federación; 2013.
7. Grupo de Triaje de Manchester. Urgencias Hospitalarias. Kevin Mackway-Jones, Janet Marsden y Jill Windle, eds. Segunda edición. Oxford: Blackwell Publishing, BMJ Books; 2006. p. 4.
8. Aminzadeh F, Dalziel WB. Older adults in the Emergency department: A systematic review of patterns of use, adverse outcomes, and effectiveness of inerventions. Ann Emerg Med. 2002;39:238-47.
9. Moskop JC, Sklar DP, Geiderman JM, Schears RM, Bookman KJ. Emergency department crowding, part 1- concept, causes, and moral consequences. Ann Emerg Med. 2009;53:605-11.
10. Moskop JC, Sklar DP, Geiderman JM, Schears RM, Bookman KJ. Emergency department crowding, part 2 - barriers to reform and strategies to overcome them. Ann Emerg Med. 2009;53:612-7.
11. Polanco-González C, Buhse-T. T, Arreguín-Nava R, Castañon-González JA, Samaniego-Mendoza JL, Villanueva-Martínez S. Respuesta: índice de saturación modificado (ISM) en el Servicio de Urgencias: ¿Otro índice más? Gac Med Mex. 2015;151(4):557-8.

El Dr. Levi B. Salmans, fundador del sanatorio El Buen Samaritano en Guanajuato

Carlos Olivier-Toledo,[a] Carlos Viesca-Treviño[b]

Doctor Levi B. Salmans, founder of The Good Samaritan sanitarium in Guanajuato

In this research we focus on the medical evangelist Levi B. Salmans, and The Good Samaritan sanitarium. Doctor Salmans lived in Mexico for about 50 years (1885-1935). During the first part of his stay, he was devoted to found churches and Methodist schools. However, from 1891 he took a turn in his career by founding dispensaries in different towns of Guanajuato to create, in 1899, the private charity association for the sick and infirm The Good Samaritan. His intense, intellectual, and practical work led him to create health journals, to train nurses, and to promote physiotherapies in accordance with the science advances of that time. By itself, this research shows that the history of medicine in Mexico still has long way to go and that Protestant communities, in favor of modernity and scientific knowledge, took a big part in shaping the history of this discipline in Mexico.

Keywords	Palabras clave
Altruism	Altruismo
Beneficence	Beneficencia
Protestantism	Protestantismo
History of medicine	Historia de la medicina
Mexico	México

Recibido: 23/03/2015 **Aceptado:** 28/04/2015

Desde el último tercio del siglo XIX hasta el inicio del movimiento revolucionario en 1910, México vivió la edificación de diversas instituciones, tanto públicas como privadas, dedicadas al cuidado y restablecimiento de la salud. Tenemos por ejemplo los casos del Hospital Civil de Aguascalientes, Guadalajara y Chihuahua, el Hospital de Toluca, el Hospital Militar de San Luis Potosí, el Hospital Miguel Hidalgo en Aguascalientes y por supuesto el Hospital General de México, inaugurado en 1905. También se fundaron algunos hospitales privados como el Hospital Concepción Béistegui o el Hospital Americano. Además, este periodo aglutinó a una diversidad de médicos que asumieron la responsabilidad de velar por la salud de los habitantes del país, creando medios de difusión, implantando códigos sanitarios, publicando escritos, promoviendo la higiene pública, enseñando en instituciones dedicadas a la medicina y por supuesto, ejerciendo la misma; tenemos los casos, solo por nombrar algunos, de Nicolás León, Eduardo Liceaga, Matilde Montoya y Lafragua, Rafael Silva y Zayas, Luis E. Ruiz, Porfirio Parra y Gutiérrez y Jesús Monjarás Miranda. Muy probablemente, fue debido a la magnitud e importancia que tuvieron diversos médicos mexicanos y la creación de establecimientos de salud para la consolidación de la medicina en México que ha pasado prácticamente inadvertido no solo el proyecto de salud promovido por la comunidad metodista en México, sino también su principal representante, el médico Levi Brimmer Salmans y el primer establecimiento médico, a saber, la Asociación de Beneficencia Privada para Enfermos, "El Buen Samaritano", fundada por la iglesia metodista.

Por lo anterior el objetivo al que consagramos el presente estudio consiste básicamente en presentar un esquema general que muestre la figura del médico Levi Salmans y una estructura global del sanatorio El Buen Samaritano. Para lo anterior, consultamos principalmente fuentes hemerográficas fundadas por la comunidad protestante y norteamericana radicada en México, a saber: *El Abogado Cristiano Ilustrado, México; The Organ of the Methodist Church of Mexico; El Faro,* y *The Mexican Herald*. También se revisaron las actas

[a]Posgrado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud
[b]Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México

Comunicación con: Carlos Olivier-Toledo
Teléfono: (55) 4426 4098
Correo electrónico: oliviertcarlos@gmail.com

Resumen

La presente investigación expone la figura del médico evangelista Levi Salmans y del sanatorio El Buen Samaritano. El doctor Salmans radicó en México aproximadamente 50 años (1885-1935). Durante la primera parte de su estancia se dedicó a fundar tanto iglesias como escuelas metodistas. Sin embargo, a partir de 1891 dio un giro a su carrera al fundar dispensarios en distintos poblados de Guanajuato hasta crear, en 1899, la Asociación de Beneficencia Privada para Enfermos "El Buen Samaritano". Su intensa labor práctica e intelectual lo llevó a crear revistas de higiene y salud, a formar enfermeras y a promover fisioterapias congruentes con los adelantos surgidos de la modernidad y la ciencia. Por sí misma, esta investigación muestra que la historia de la medicina en México aún tiene un largo camino por recorrer y que las comunidades protestantes, partidarias de la modernidad y del conocimiento científico, fueron partícipes en la institucionalización de la medicina en México.

de reunión de la comunidad metodista en México y fuentes bibliográficas que enmarcan la vida de Levi Salmans, del sanatorio "El Buen Samaritano" y la situación político-económica que vivió nuestro país a la llegada de este médico evangélico.

No dejamos de creer que la importancia de esta investigación radica no solo en evidenciar lo inacabado de los estudios en torno a la historia de la medicina en México, también, en que incorpora tanto a actores como a espacios dedicados a la medicina en México pertenecientes a las comunidades protestantes cuya participación en la construcción del llamado "México moderno y la institucionalización de la medicina" es innegable.

Vida y obra del doctor Levi Brimmer Salmans

Nacido el 19 de marzo de 1855, en Hocking, Ohio, Estados Unidos, en el seno de una familia metodista, Levi Brimmer Salmans fue un ferviente creyente de la vida cristiana y simultáneamente de los avances producidos en el campo de la ciencia y la medicina. Alguien muy cercano a él, el doctor McCombs, escribió en 1938 que desde temprana edad había recibido sus visiones sobre la necesidad de realizar un servicio misionero para promover el Evangelio.[1]

El doctor Levi Salmans, casado con Sara Jones Smack y padre de cinco hijos (Edith, Clara, Helen, Louis y Flora), optó por realizar sus estudios en la Universidad de DePaul. Tiempo después ingresó durante tres años al Seminario Teológico de Drew y finalmente comenzó sus estudios de medicina en Nueva York, mismos que suspendió debido al viaje a nuestro país para continuar con la edificación de la iglesia metodista.

Dejando atrás su empleo como secretario con el doctor J. M. Buckley, editor del New York Advocate, Levi Salmans arribó a México en tiempos políticos y económicos interesantes. Un año antes de su llegada en 1885, don Porfirio Díaz fue reelegido para ocupar el cargo de presidente. Esto le sirvió para reformar la constitución el 21 de octubre de 1887 y de este modo ser reelegido en las elecciones que se celebrarían en 1888. Además, desde la década de los años setenta se vivió con fuerza una expansión estadounidense. Ya con un poder económico sólido, Estados Unidos se incorporó de lleno en la competencia imperialista característica de los países europeos. John Hart menciona que las compañías estadounidenses, encabezadas por financieros, industriales y políticos, se afianzaron rápidamente en México y el Caribe. Afirma, incluso, que México fue de gran atractivo para los vecinos del norte y los primeros en llegar fueron los dueños de los ferrocarriles. Esto es muy interesante, ya que un año antes de la llegada de Levi dos cosas sucedieron: la culminación del Mexican Central Railroad (Ferrocarril Central Mexicano), realizado con capital extranjero, y la aprobación por el congreso mexicano del código de minería, "específicamente elaborado para atraer inversión extranjera".[2] Por esto no es difícil comprender que de 1877 a 1882 las comunidades evangélicas casi se duplicaran en número, ya que en este periodo se desarrollaron un promedio de 239 congregaciones presbiterianas, bautistas, congregacionales y metodistas distribuidas en todo el país; sin embargo, fue de 1882 a 1890 que las congregaciones ascendieron a 566.[3] Casi de inmediato a su llegada, Levi Salmans fue designado pastor en las congregaciones de Pachuca, Santa Gertrudis, Real del Monte y Omitlán. En 1887 se le solicitó su traslado a Puebla para dirigir la Escuela Preparatoria y el Seminario Metodista; también fue nombrado Presidente Honorario del Liceo Literario "Melchor Ocampo".

Hasta aquí todo parecía indicar que el maestro en artes y bachiller en teología, Levi Brimmer, tendría su campo de acción en la prédica y educación, cosa nada extraña si recordamos que las estrategias y espacios

principales de conversión utilizadas por las comunidades evangélicas consistieron en el establecimiento de iglesias y escuelas. Sin embargo, en 1889 solicitó un permiso a la iglesia metodista para viajar a Estados Unidos debido a problemas de salud y extremo cansancio. Ya recuperado y aconsejado por su esposa, Levi decidió culminar sus estudios de medicina en Indianápolis y Lousville y ya como posgraduado se especializó en Alemania (figura 1).

En el periodo que va de 1891 a 1893, Salmans dedicó sus tiempos en México a ofrecer conferencias y a la búsqueda de suscriptores para *El Abogado Cristiano Ilustrado* (publicación oficial de la iglesia metodista), práctica relativamente común en él. En 1893 fue designado presbítero presidente del distrito del norte, que incluyó las ciudades de Celaya, Guanajuato, Querétaro, Salamanca y Silao. Ese mismo año trasladó su residencia a Silao en donde tuvo por primera vez su dispensario.

A pesar de laborar en su dispensario desde 1893, fue hasta la asignación de Levi Salmans como superintendente de la obra médica en México en 1896 que la comunidad metodista decidió formalmente emprender un trabajo de conversión distinto al realizado en los templos y en los espacios educativos. La creación de dispensarios y sanatorios fueron los espacios designados para la promoción, no solo del evangelio, también de la salud. A cargo del superintendente Salmans quedaron la doctora Margarita Cartwright en Guanajuato; el doctor Jorge B. Hyde en Silao; el mexicano Pablo del Rió Zumaya como farmacéutico en Guanajuato; Juan Hernández, ayudante en el dispensario y lector de la biblia en Silao; Andrea Vega como lectora de la biblia en Silao; Refugio Zavala como ayudante del dispensario de Guanajuato, y Graciana Ramírez, lectora de la biblia en Guanajuato. Adelantado a su tiempo y consciente de las necesidades de la mujer, inauguró también junto con su esposa Clara Salmans en abril de 1904 "La Casa Nueva para la Obrera", espacio dedicado al cuidado de los niños de madres trabajadoras.

El 14 de junio de 1925 Sara murió en Guanajuato y dos años a cuestas, el 5 de julio de 1927 y con 50 años a cuestas, Levi contrajo sus segundas nupcias con Ana María Blake (nacida en Burlinton, Iowa en 1877), hija de un editor de un periódico en Guanajuato. Tal matrimonio duró hasta el 29 de enero de 1938, día en que Levi Brimman Salmans vio por última vez la luz.

En el 2004 el superintendente del Distrito de la Iglesia metodista en Guanajuato, Guadalupe Martínez Ortiz se refirió al Dr. Salmans como el "Schweitzer de México". Entre sus pacientes (se dice que fueron más de 115 000)[1] Levi también fue conocido como "el Santo Protestante".[4] Vernon McCombs lo consideró como el primer médico evangélico en Latinoamérica, quien además fundó la primera escuela de enfermería en América Latina.[4] McCombs afirma que escribió alrededor de 35 obras, sin embargo, solo nos quedan: "El Plan de Dios para el sostén de su obra", "Medico-Evangelism in Guanajuato", "La obra médica-evangélica" y "History of the Salmans family".[5-8] También fue director de las revistas de higiene *Mexico Tidings* (publicada en Silao, Guanajuato), *El Buen Samaritano* y *La Salud* (publicadas primero en Guadalajara y posteriormente en Guanajuato). Todas fundamentales para la comprensión de lo que podemos considerar como su obra médico-evangélica en el país y junto a ella la fundación de la Asociación de Beneficencia Privada para Enfermos "El Buen Samaritano".

Figura 1 Levi Brimner Salmans y su esposa Sara Jones Smack.

Fuente: Leví Salmans, La obra médica evangelista, Guanajuato, *La Salud*, 1919

Fundación del sanatorio "El Buen Samaritano"

Con la consigna de establecer una red de espacios dedicados a la obra médica, Levi Salmans fundó en 1891 el primer dispensario metodista en Silao, cuyo objetivo principal consistió en "hacer el bien a la humanidad doliente".[9] Al tiempo, la demanda del servicio se incrementó, por lo que Salmans tuvo que

establecer otros dispensarios en León, Guanajuato, Romita y Cuerámaro. Gracias a que Salmans tuvo la disciplina de registrar el número de pacientes que asistió desde 1892 hasta 1904, sabemos que fueron estos establecimientos los que sostuvieron la obra médica metodista durante un periodo de doce años.

A la par del trabajo en los dispensarios, Levi Salmans inició en 1898 la construcción del Sanatorio El Buen Samaritano, sin embargo fue hasta 1899 en que se pudo concretar su sueño de poseer un espacio mayor para atender a los enfermos.

En 1902 el periódico The Mexican Herald mencionó que en la década de los ochenta la Sociedad Misionera de Nueva York adquirió un lote sobre avenida Pardo que terminó prestando indefinidamente para la creación del sanatorio El Buen Samaritano.[10] Ese lote medía 200 metros de frente por 50 de profundidad y fue comprado en 10 000 pesos a una familia que adquirió el terreno en un embargo, pero que finalmente decidió revender debido a su aprecio por la atención que los metodistas daban a los enfermos y a las dificultades que ellos mismos pasaban para poder rentar un lote por su condición de protestantes. Al adquirir el lugar, la Sociedad Misionera tuvo el plan de fraccionarlo para construirle una residencia al doctor Salmans, un local para el dispensario, un hospital, una iglesia y el colegio que al tiempo fue llamado "Juárez".

Mucho del tiempo de espera que los metodistas tuvieron que vivir para la inauguración del sanatorio fue debido a que desde el establecimiento de las Leyes de Reforma en 1856 se había prohibido el "mortmain" o, dicho en otros términos, la posesión de bienes raíces por corporaciones eclesiásticas u otras que no fueran sociedades anónimas para el comercio. Esto fue justo lo que detuvo el establecimiento del Hospital metodista y lo que provocó el cierre temporal del dispensario en Guanajuato. Sin embargo, el 7 de noviembre de 1899 Porfirio Díaz promulgó la Ley de Instituciones de Beneficencia Privada que promovió y permitió la adquisición de espacios con fondos particulares y con fines filantrópicos o de instrucción laica. La beneficencia privada podía traducirse en hospitales, orfanatorios, manicomios, entre otras. Fue bajo esta ley que los metodistas pudieron organizar La Asociación de Beneficencia Privada para Enfermos, El Buen Samaritano.

Salmans nos cuenta que la Junta Administrativa de la Sociedad Misionaria de Nueva York nombró como apoderado a Juan Butler para que en su representación firmara un contrato o Acta Constitutiva de la Asociación El Buen Samaritano, dándoles el poder absoluto y la libertad de acción que dictaba la ley, tal como la creación de escuelas o la impartición de cursos. Para consolidar el proyecto, Levi compró el equipo médico que según nos cuenta tuvo un costo de más de cuatro mil pesos, mientras la asociación podía hacerse del suyo; por su parte, el gobierno federal otorgó a la nueva Asociación todas las franquicias de la ley que incluían la personalidad jurídica y el derecho de recibir legados y donativos casi de todas clases. En estos tiempos lo anterior casi no cobró relevancia, sin embargo, trece años después una reforma a la Ley de Beneficencia Privada derivó en la prohibición a los ministros de ser no solo patronos sino, director o administrador de los planteles. De este modo fue como el gobierno del estado de Guanajuato notificó a los representantes de El Buen Samaritano que si deseaban seguir gozando de esta ley tendrían que modificar la dirección y administración del lugar. En vista de lo anterior el doctor Salmans a fin de asegurar los fondos necesarios para el sostén de su obra y queriendo tener la posibilidad de recibir, dentro de la ley, toda clase de donaciones para el hospital no halló otro camino que el de concluir todas sus relaciones formales con la conferencia, dejar de ser un ministro para tomar la figura jurídica adecuada al sanatorio, pudiendo así trabajar con libertad por el hospital que dirigía.[11] De modo que el santo protestante solicitó a la Sociedad Misionaria de Nueva York su retiro del ministerio para tomar su lugar como lego. La Sociedad respondió que no tenía ninguna objeción ni dificultad con la renuncia de Levi y en Agosto de 1911 este remitió su renuncia acompañada de sus credenciales de ordenación al superintendente de distrito, mismo que tuvo que aceptar.

Con todo y lo que sucedería trece años después, en 1899 Levi lograría su cometido al vencer las adversidades jurídico-legales que su medio le planteó. En ese tiempo el Estado federal requería la laicidad en cualquier asociación; además, solo solicitaba que el patrono o el apoderado no fuera ministro de ningún culto religioso. De modo que la asociación de El Buen Samaritano quedó integrada con cinco americanos y europeos, dos de ellos misioneros y tres comerciantes en el país, más dos mexicanos empleados en la institución, es decir, los doctores Pablo del Río Zumaya y Petra Toral (mexicanos protegidos de la iglesia metodista cuya formación en medicina la adquirieron en Estados Unidos), y dos abogados mexicanos católico-liberales, haciendo un total de nueve socios. Como patrono se eligió al señor Dwight Furness, Agente consular americano en Guanajuato y para director al doctor Levi B. Salmans. Los objetivos formales de la asociación consistieron en:

1. Fundar, sostener y fomentar hospitales particulares y escuelas de enfermería en la República Mexicana.
2. Practicar la filantropía pura. En consecuencia, en sus hospitales serán atendidos con la misma solicitud y se les prestará los mismos auxilios a todos los enfermos, independientemente de la raza o nacio-

nalidad a que pertenezcan, de la religión u opiniones que profesan, y de los recursos pecuniarios con que cuenten.

3. La asistencia de los indigentes será enteramente gratuita. A los que estuvieren en posibilidades de contribuir al sostenimiento del hospital, se les asignará una cuota equitativa y proporcional a sus recursos en la inteligencia de que pagando o dejando de pagar sus cuotas, siempre los enfermos recibirán iguales servicios de la Asociación.
4. La Asociación será netamente laica y por lo mismo no reconocerá el dominio de ninguna corporación religiosa.[12]

No habría que olvidar que la propuesta del hospital respecto a la atención sin discriminación de clase, sexo o raza, se dio en el contexto de la persecución los evangélicos; por ello consideramos de mayor valía la posición no denominacional que promovió Levi Salmans. Ello nos habla de un actor fiel a los principios de respeto y derecho a la diferencia, por ello no dejaba de afirmar que "El hospital atenderá las necesidades de todos los enfermos que se encuentren a su cuidado sin distinción de raza, nacionalidad u opinión religiosa; tampoco importará le remuneración que puedan otorgar […] Todos los pacientes del hospital podrán disfrutar de voluntad absoluta, así como de igualdad en su derecho de consuelo de su propia religión; de modo que para ello podrán llamar al sacerdote o ministros para el servicio espiritual".[10]

Tampoco debemos pasar por alto que los objetivos formales de la asociación tenían sentido en el contexto institucional, pero que detrás de las cortinas el hospital también tuvo la intención de

1. Ofrecer un tratamiento con mayor continuidad para pacientes que requirieran más de una visita. Muchos de los pacientes que reportó el doctor Levi llegaban necesitados de varios días de tratamiento, pero por las largas distancias que recorrían de su hogar al dispensario no se culminaba; "varios clientes murieron en el camino volviendo a sus casas antes de tomar la primer dosis de medicina, quienes no habrían muerto si los pudiéramos haber recibido y curado en una casa de salud";[13]

2. Tener un lugar para recibir y atender a pacientes que habiendo nacido en otras comunidades gozaban de la atención de la enfermería científica en el tratamiento de sus padecimientos. Se proponían usar tratamientos como la hidroterapia, el uso de la cirugía e incluso, crear una escuela de enfermería moderna, "enseñanza que hasta aquí no se cursa en ningún establecimiento de la República";[13]

3. Hacerse del respeto de la comunidad y recabar fondos que permitieran sostener por sí sola la obra médica y

4. Lograr a través del movimiento médico la influencia del establecimiento a favor del evangelio.

En cuanto a su estructura, el hospital tuvo una fachada de 65 metros de largo y al frente un rotulo que decía: "The Guanajuato Sanitarium". Inició con 16 cuartos y solo 11 camas, aunque se dijo podía albergar 32. Sin embargo, con el transcurrir del tiempo el Sanatorio fue creciendo a grado tal que pudo incorporar un comedor para doctores, enfermeras y pacientes particulares. Para 1904 ya se contaba con Botiquín, sala de operaciones, sala de tratamientos eléctricos, sala general para mujeres, sala general para hombres, tres salas de distinción, cocina, consultorio, habitaciones para las enfermeras y la residencia del director y fundador del lugar.[14]

Solo un año después de lo anterior, el sanatorio ya contaba con 44 cuartos y 12 más en construcción. Tenía 36 camas en uso. Ya había completado las instalaciones de todos los aparatos para la práctica de las terapias fisiológicas, que representaban en su conjunto un departamento tal vez de igual importancia a la misma medicina interna o la cirugía y consistía en el uso de luz, calor y frío, electricidad, agua, vibración y masaje manual. Se creyó que muchas enfermedades que no podían ser curadas interiormente con la medicina ni por medio de la cirugía cedían a las terapias físicas o fisiológicas en tanto que muchas otras se aliviaban mejor por esos medios modernos.[15] Para 1915, a través de diversos donativos se había logrado construir un balneario, una imprenta con capellina para un departamento de rayado, dos bodegas, una capilla para el uso del dispensario con cupo de hasta 80 personas y algunos departamentos.[16]

Fueron muchos los médicos, enfermeras y personal en general los que transitaron por El Buen Samaritano.

Figura 2 The Guanajuato Sanitarium (vista frontal)

Fuente: Levi Salmans, La obra médica evangelista, Guanajuato, *La Salud*, 1919

En 1902 el sanatorio contó con cuatro médicos a cargo: Levi Salmans, Pablo del Río,[17] Petra B. Toral[18-12] y Charles W. Foster. En 1904 el equipo médico lo constituyó el doctor Levi Salmans, el doctor Pablo del Río, el señor Foster, ocho enfermeras, cuatro recibidas formalmente, y cuatro estudiantes. El señor Foster, fue el encargado del departamento de electricidad, Isabel Esquivel, enfermera mayor de la casa y Natividad Campos y Esther González, enfermeras. Para 1906 Salamas afirmará: "El Hospital se construye por sí solo, se amuebla y se sostiene. Cuenta con 14 enfermeras, varios doctores, y otros empleados de superior categoría, aparte de 10 empleados para los quehaceres domésticos del establecimiento".[19]

Sin duda que el periodo de 1899 a 1910 fue de grandes logros para el establecimiento de El Buen Samaritano, sin embargo, con el inicio del movimiento revolucionario en 1910, tanto el médico Levi Salmans como el sanatorio vivieron una serie de avatares difíciles de soslayar, como la apropiación temporal del sanatorio por el movimiento constitucionalista, las recurrentes salidas de México por parte de los estadounidenses, entre ellos Salmans, debido a la inseguridad del país, inundaciones en Guanajuato que obligaron a la suspensión de las actividades médicas para convertir el Sanatorio en comedor público gratuito, falta de donativos y por supuesto, la llegada de la vejez de Levi Salmans. Muy probablemente fueron estos motivos los que llevaron a Levi a dejar El Buen Samaritano poco antes de iniciada la década de los años treinta para dedicarse a promover el vegetarianismo, ofrecer conferencias y publicar panfletos y libros en la imprenta que él mismo fundó. A partir de la jubilación del doctor Salmans, no sabemos más del que fuera un lugar de formación y de compromiso en lo referente a la atención y promoción de la salud; un espacio, sin duda, de realización de sueños y promoción del evangelio, pero también, no quepa duda, del ejercicio de prácticas modernas en torno a la prevención y restablecimiento de la salud: el sanatorio de El Buen Samaritano.

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

Referencias

1. McCombs VM. Doctor Levi B. Salmans is cromned. México. The Organ of the Methodist Church of Mexico, april-june 1938, pp. 1-4.
2. Hart JM. Imperio y revolución. Estadounidenses en México desde la guerra civil hasta finales del siglo XX. Primera edición. Distrito Federal, México: Oceáno; 2006, p. 134.
3. Bastian JP. Los disidentes. Sociedades protestantes y revolución en México, 1872-1911. Distrito Federal, México: Fondo de Cultura Económica; 1993.
4. El Buen Samaritano en Guanajuato. Abogado Cristiano Ilustrado. 18 01 1906. p.
5. Guanajuato, México: La salud; 1918.
6. Guanajuato, México: La salud; 1919.
7. Guanajuato, México: La salud; 1919.
8. Guanajuato, México: s/e; 1936.
9. Un Evangélico. Sr. Director de El Abogado Cristiano Ilustrado. El Abogado Cristiano Ilustrado. 15 07 1893. p. 125.
10. Borton FS. The Methodist Conference. The Mexican Herald. 21 01 1902. p. 5.
11. Retiro del Doctor Salmans. Abogado Cristiano Ilustrado. 07 03 1912. p. 146.
12. Salmans LB. La Obra Médica Evangelista. p. 228.
13. Salmans LB. Informe de la Casa de Salud El Buen Samaritano. Acta de la conferencia anual de la iglesia Metodista Episcopal en México. 18-22 de enero de 1900, p. 87.
14. La obra médica en México. El Faro. 15 03 1904. p. 45.
15. Las fachadas de la Casa de Salud El Buen Samaritano. El Abogado Cristiano Ilustrado. 09 11 1905. p. 364.
16. Osorio C. Construcción. El Abogado Cristiano Ilustrado. 23 09 1915. p. 305.
17. Gómez-Vargas E, Martínez-Guzmán M. Dr. Pablo del Río Zumaya. Pionero de la medicina en la ciudad de León, Guanajuato (1873-1965). Boletín mexicano de Historia y Filosofía de la medicina, [En línea] 2009;(1). Disponible en http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=20251
18. La Srita. Petra Bonilla Toral. El Abogado Cristiano Ilustrado. 29 05 1902. p. 176.
19. Salmans LB. La obra médica misionera. El Faro. 15 07 1906. p. 118.

Implementación del día académico en médicos internos de pregrado

Ricardo Salas-Flores,[a] Brian González-Pérez[b]

Implementation of the academic day for undergraduate interns

Background: Medical internship is an important period in the formation of a general (or medical) practitioner, in which the student becomes a member of the "health community" and also applies all the knowledge he or she has received during the university lectures. The present study aims to evaluate the impact of the implementation of the academic day programme designed for undergraduate medical interns within the Mexican second level healthcare Hospital General Regional No. 6 "Dr. Ignacio García Téllez".
Methods: A comparative and also a prospective study were applied to a sample of 56 medical interns who participated in the academic day implementation. The impact of the scheme was assessed using the notes of the different exams at the beginning and end of the medical internship. The non-parametrical Wilcoxon test was used for the statistical analysis for comparison between the initial and final notes.
Results: A positive difference was observed in the notes of the modules of internal medicine, pediatrics, gynecology, emergency, general surgery, and family medicine applied at the beginning and end of the implementation of the academic day (p = 0.000).
Conclusions: Basic guidelines should be established for educational training from an active-participative perspective as the academic day scheme; these rules should significatively increase the medical intern learning process and, as a logical consequence would have a positive influence on healthcare quality.

Keywords	Palabras clave
Undergraduate medical education	Educación de pregrado en medicina
Program development	Desarrollo de programa

Recibido: 31/03/2015 **Aceptado:** 10/09/2015

El internado es un ciclo académico del plan de estudios de las escuelas y facultades de medicina que constituye una etapa fundamental en la formación del médico general. En este ciclo, el alumno pasa a ser integrante del equipo de salud. A través de la enseñanza tutelar dirigida y programada por personal capacitado, el interno obtiene experiencias y aprendizajes significativos en el estudio y tratamiento de las patologías más frecuentes en el ser humano, según la etapa de la vida. De esta forma, el interno integra sus propios criterios, consolida los conocimientos básicos adquiridos en años anteriores y desarrolla competencias profesionales para su desempeño como futuro profesional de la salud.[1,2] En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) junto con las escuelas y facultades de medicina el interno aplica los programas operativos del internado de pregrado. La duración del internado es de un año y se lleva a cabo en las diferentes sedes, como, por ejemplo, las unidades de primero y segundo nivel de atención.[3] Los internos deben realizar seis rotaciones de dos meses cada una por los siguientes servicios: Medicina Interna, Pediatría, Ginecología y Obstetricia, Urgencias, Cirugía General y Consulta Externa de Medicina Familiar. Las sedes deben contar con la infraestructura mínima de 30 camas censables, así como con laboratorio de análisis clínico, servicios de radiodiagnóstico y laboratorio de patología. También deben tener aulas, auditorio, biblioteca, áreas de descanso con baño y equipo audiovisual.[4]

Las prácticas que derivan del programa educativo para los médicos internos de pregrado (MIP), que se aplica en el Hospital General Regional No. 6 del IMSS, son generalmente rutinarias, se llevan a cabo disociadas de la teoría y con poca o ninguna guía por parte de los tutores; esas prácticas suceden en ambientes poco propicios para el aprendizaje y la reflexión. La mayor parte del aprendizaje de los MIP se lleva a cabo en forma individual y además deben participar en seminarios de integración, sesiones clínicas y otras actividades académicas del hospital; sin embargo, no se tiene cumplimiento de ello debido al exceso de carga de trabajo en el hospital. Esto implica que en

[a]Coordinación Clínica de Educación en Salud e Investigación, Hospital General Regional 6, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Madero
[b]Unidad de Medicina Familiar 38, Instituto Mexicano del Seguro Social/Instituto de Ciencias y Estudios Superiores de Tamaulipas, A.C.,Tampico

Tamaulipas, México

Comunicación con: Brian González-Pérez
Correo electronico: brian.gonzalez.perez@gmail.com

Resumen

Introducción: el internado médico de pregrado es una etapa fundamental en la formación del médico general, en la cual el alumno pasa a ser integrante del equipo de salud y pone en práctica los conocimientos adquiridos durante los primeros años de la carrera. El objetivo fue evaluar el impacto de la implementación del día académico en médicos internos de pregrado del Hospital General Regional No. 6 "Dr. Ignacio García Téllez" de segundo nivel de atención médica.
Métodos: estudio comparativo y prospectivo efectuado en una muestra de 56 médicos internos de pregrado que participaron en la implementación del día académico. El impacto de este día fue evaluado por la calificación obtenida en el examen de los diferentes módulos aplicado al inicio y al finalizar el internado de pregrado. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para la comparación intragrupo de los resultados iniciales con los finales.
Resultados: en las calificaciones obtenidas en el examen aplicado al inicio y al final de la implementación del día académico se observó una diferencia positiva en los módulos de Medicina Interna, Pediatría, Ginecología y Obstetricia, Urgencias, Cirugía General y Medicina Familiar al término del día académico (p = 0.000).
Conclusiones: se deben establecer las líneas para realizar intervenciones educativas desde la perspectiva activo-participativa, como el día académico, para incrementar el desarrollo del aprendizaje significativo que repercutirá positivamente en la calidad de la atención de los pacientes.

muchas ocasiones los internos trabajen solos y sin supervisión, lo cual incide en que se les llegue a considerar personal auxiliar y no en formación. Gracias a esta situación se propicia el demérito del desarrollo de acciones educativas para los internos.[5] El objetivo del presente trabajo fue evaluar el impacto de la implementación del día académico en médicos internos de pregrado del Hospital General Regional No. 6 "Dr. Ignacio García Téllez" de segundo nivel de atención médica del IMSS.

Métodos

Se realizó un estudio comparativo y prospectivo efectuado en una generación (año 2012) de 56 médicos internos de pregrado que participaron en la implementación del día académico. Se incluyeron los internos de esa generación que firmaron consentimiento informado y que estuvieron disponibles los días que se aplicaron los exámenes iniciales y finales; se excluyeron aquellos internos que no cumplieron al menos con el 80 % del total de horas en el aula. El día académico consistió en la implementación de temas de seminario, sesiones clínicas y bibliográficas, métodos de casos clínicos, así como en la oportunidad de desarrollar habilidades y destrezas clínicas (con el uso de recursos materiales para el aprendizaje), y las actitudes y relaciones interpersonales del interno con jefes de enseñanza y coordinadores de ciclo de rotación y de internos; por último, se hizo la evaluación final. Su implementación fue de seis horas en el auditorio del hospital, un día por semana durante todo el año del internado. El impacto del día académico fue determinado por la calificación obtenida en el examen de los diferentes módulos aplicado al inicio y al finalizar el internado de pregrado. Otras variables de estudio fueron, el tipo de escuela de procedencia, el promedio escolar obtenido en la licenciatura de medicina, la calificación final del internado, y las participaciones

Cuadro I Características generales de los médicos internos de pregrado*

	Mujer		Hombre		Total
Edad (en años)	22.5 ± 0.7		22.8 ± 1.3		22.7 ± 1
Promedio en la carrera	83.3 ± 3.7		83.9 ± 5.5		83.6 ± 4.6
	n	%	*n*	%	
Estado civil					
Soltero	30	53.5	26	46.5	56
Casado	0	0	0	0	0
Trabaja					
Sí	0	0	0	0	
No	30	53.5	26	46.5	56
Escuela					
Pública	20	35.6	16	28.6	36
Privada	10	17.9	10	17.9	20

*Las variables continuas se expresaron en promedio ± DE y las variables categóricas en número (n) y procentaje (%)

Cuadro II Comparación al inicio y al final de la implementación del día académico

	Antes	Después	*p**
	Promedio ± DE	Promedio ± DE	
Medicina Interna	52.6 ± 13.4	73 ± 15.9	0.000
Pediatría	53.7 ± 17.2	73.6 ± 12.9	0.000
Ginecología y Obstetricia	56.8 ± 11.7	77.3 ± 20.6	0.000
Urgencias	54.4 ± 14.4	77.5 ± 11.2	0.000
Cirugía General	55.6 ± 18	75.4 ± 12.3	0.000
Medicina Familiar	51.2 ± 11.3	79.8 ± 11.9	0.000

*Se usó la prueba de Wilcoxon para la significación estadística

durante la impartición de los temas. Para el análisis de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Además, para evaluar el impacto del día académico se utilizó la prueba de Wilcoxon para la comparación intragrupo de los resultados obtenidos tanto del examen inicial como del final. La base de datos y el análisis se hicieron con ayuda del programa SPSS para Windows (versión 19; SPSS Inc, Chicago IL, USA). El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud 2801 del IMSS.

Resultados

La media de edad de los médicos internos de pregrado fue de 22.7 + 1 años. La distribución en relación con el sexo fue mayor para las mujeres (n = 30 %). Todos los internos estaban solteros y ninguno trabajaba y realizaba el internado a la vez. La mayoría provenía de una escuela pública (n = 36 %). La media del promedio escolar fue de 83.6 ± 4.6 (cuadro I). En relación con las medias de las calificaciones obtenidas de los diferentes módulos en el examen aplicado al inicio y al final de la implementación del día académico, se observó una diferencia positiva en todos los módulos al término de este día (p = 0.000) (cuadro II). La participación de los internos durante la impartición de los temas fue de 92.9 % (cuadro III). En opinión de los internos en torno a quién coordinó con mayor frecuencia los temas impartidos en el día académico, el 57.2 % afirmó que lo realizaron los médicos adscritos, 32.1 % que fue el jefe de servicio, 7.1 % que fue el coordinador clínico de Educación e Investigación y 3.6 % estableció que los médicos residentes (cuadro IV).

Cuadro III Participación de los médicos internos en las sesiones

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	52	92.9
No	4	7.1
Total	56	100%

Discusión

El internado médico de pregrado es parte integral del plan de estudios de la mayor parte de las escuelas y facultades de medicina del país y se considera como un periodo obligatorio previo al servicio social que es indispensable para que los estudiantes de medicina integren y consoliden los conocimientos teóricos y prácticos adquiridos durante los ciclos escolarizados previos a la carrera.[6]

Durante esta etapa se espera que los estudiantes se incorporen a los servicios de salud para que desarrollen nuevas competencias en el terreno de la atención integral de los problemas de salud individuales y de la sociedad. También se espera de ellos que, con un fuerte sentido ético y humanista, se hagan cargo de la responsabilidad que tiene el médico en el diagnóstico, tratamiento, prevención y rehabilitación en los principales problemas de salud de pediatría, ginecología y obstetricia, medicina interna, cirugía general, medicina de urgencias y medicina familiar o general.[6,7]

En el hospital se establece por semana una sola sesión general y presencial en la que se exponen los contenidos temáticos por servicio de las diferentes especialidades. Esta sesión tiene una escasa duración de una hora al día; además, en cada servicio también se imparten sesiones bibliográficas una vez por semana, pero comúnmente son suspendidas por el exceso de actividades durante la jornada laboral diaria y en ocasiones se les obliga a los internos a realizar tareas no siempre relacionadas con su formación profesional, motivo por el cual sugerimos que se llevara a cabo el día académico, a fin de intervenir en la formación del interno.[8]

Cuadro IV Asesoría más frecuente en temas del día académico

	Frecuencia	%
Coordinador clínico de educación en salud e investigación	4	7.1
Jefe de servicio	18	32.1
Médicos adscritos del hospital	32	57.2
Médicos residentes	2	3.6
Solo los internos	0	0
Total	56	100

La implementación del día académico demostró un impacto positivo en los médicos internos de pregrado. Este impacto se notó al comparar las calificaciones obtenidas en los exámenes iniciales y finales de cada uno de los módulos de servicio y en la afirmación del total de la generación de internos, quienes establecieron que lograron incrementar sus conocimientos de las diferentes áreas. El día académico se desarrolló en el aula como escenario de aprendizaje utilizando técnicas didácticas y estrategias de enseñanza-aprendizaje con la participación activa de los internos de pregrado, la cual favorece la construcción de su propio conocimiento a través de la elaboración de esquemas de referencia, análisis crítico, reflexión y razonamiento de los casos clínicos impartidos en el aula, por lo que es una experiencia de aprendizaje importante para la regulación del aprendizaje del alumno.[9]

Entre las características de la implementación del día académico en el interno de pregrado destacó la participación del médico adscrito en la asesoría educativa de los temas, la cual fue muy satisfactoria, dado que se trata del personal con más experiencia; además, casi la totalidad de los temas del día académico son congruentes con la práctica clínica del servicio hospitalario en el cual están rotando los médicos internos. Escamilla *et al*. sugieren que el desarrollo de la competencia clínica se puede ver obstaculizado por ambientes poco propicios para favorecer actividades educativas participativas. Esto sucede debido a diferentes motivos, entre ellos la carencia de profesionales de la docencia.[10] El docente juega un papel de gran importancia en la coordinación de las actividades de aprendizaje y la jefatura de educación médica es la responsable del cumplimiento integral del programa académico del interno de pregrado para alcanzar las metas educativas planteadas. Esto subraya la importancia de que la persona que ocupa esta posición tenga formación en el área de la docencia. En lo referente a recursos humanos disponibles en las sedes hospitalarias donde se realiza el internado de pregrado en el IMSS, debe estar contratado un director médico, un coordinador clínico de educación en salud y personal de base interesado en participar como docente. Los aspirantes a ser profesores deben tener formación docente.[11,12] En el IMSS, mediante la Coordinación de Educación en Salud, se asume la responsabilidad de formar, capacitar y desarrollar personal para la atención en la salud.[1] De acuerdo con la información estadística de la Coordinación de Educación en Salud correspondiente al año 2010, en relación con las actividades de capacitación y actualización docente se realizaron 4178 cursos en diferentes modalidades: monográficos, talleres, adiestramientos en servicio, diplomados y cursos de alta especialidad (dirigidos a personal del área de la salud).[13] Respecto a las actividades formativas para ese mismo año, 5227 médicos internos de pregrado fueron egresados del IMSS. Lo anterior refleja la magnitud y la trascendencia de las actividades educativas, así como la relevancia de la labor docente.[14] Para el año 2011 se contó con un registro de 5103 profesores distribuidos en las diferentes unidades de atención médica de primero y segundo nivel, así como de alta especialidad.

En términos generales, los resultados de la implementación del día académico fueron satisfactorios para el aprendizaje de los médicos internos de pregrado. Los contenidos en cada sesión se ajustaron según las demandas y requerimientos de los alumnos. Las sesiones presenciales tuvieron como propósito general operar como momento de culminación de un ejercicio particular de aprendizaje, fuera ampliando, profundizando o sintetizando los logros alcanzados.

Conclusiones

El presente estudio es importante debido al problema que representa anteponer el cumplimiento de las actividades y funciones de los servicios hospitalarios y dejar las actividades propiamente educativas en un segundo plano, lo cual se aleja del propósito formativo del internado. Se deben establecer las líneas para realizar intervenciones educativas desde la perspectiva activo-participativa, como el día académico para incrementar el desarrollo del aprendizaje significativo que impactará en la calidad de la atención de los pacientes.

Agradecimiento

Agradecemos la participación de Ricardo L. Barajas, Betzabé González y Alejandra Salas por su valioso apoyo.

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

Referencias

1. Ávila-Vázquez MC, Sandoval-Martínez F, Ortega-Cortés R, Vera-Cuspinera J. Propuesta de un programa operativo por competencias profesionales. Internado médico de pregrado. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2001;39(2):157-67.
2. Instituto Mexicano del Seguro Social. Programas académicos de internado de pregrado médico del Instituto Mexicano del Seguro Social. México: IMSS; 1996.
3. Ríos-Cortázar V, Gasca-García A, Urbina-García R, Flores-Echavarría R, Lloret- Rivas A. Nuevos modelos educativos en el internado médico de pregrado. La participación de la Universidad. Reencuentro. 2005;1-16.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Procedimiento para la planeación, desarrollo, control y evaluación de los procesos educativos de pregrado. 2510-003-005. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2010.
5. Rodríguez-Guzmán LM, Molina-de la O A, Galán-Cobos A, Rodríguez-García R, Aguilar-Ye A, Pérez-Ovando B. Aptitud clínica del médico interno de pregrado en la atención de pacientes con dengue. Medicina Universitaria. 2011;13;10-6.
6. Sánchez-Flores A, Flores-Echavarría R, Lara-Flores NL, Urbina-Becerra R. Expectativas y realidades del internado médico de pregrado. Un estudio cualitativo. Investigación en Salud. 2008;10:14-21.
7. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-234-SSA1-2003, Utilización de campos clínicos para ciclos clínicos e internado de pregrado. México: Diario Oficial de la Federación; 2006.
8. Consejo y Chapela C, Viesca-Treviño C. Ética y poder: formación de residentes e internos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2005;43(1):1-3.
9. Cohen JS, Pattern S. Well-being in residency training: a survey examining resident physician satisfaction both within and outside of residency training and mental health in Alberta. BMC Med Educ. 2005;22:5-21.
10. Escamilla-Ruiz A, Espinoza-Alarcón P, Viniegra-Velázquez L. Ambiente intrahospitalario y actividades de aprendizaje del médico interno de pregrado. Med Interna Mex. 1999;15:7.
11. Cancino-Marentes ME, Fernández-Argüellez RA, Arbesú-Michelena A. El aprendizaje de estudiantes de medicina durante su internado en tres hospitales en Nayarit, México. Educación Médica Superior. 2001;25:242-54.
12. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Programa Académico del Internado de Pregrado. IMSS 1995-1996. Dirección de Prestaciones Médicas. Coordinación de Educación en Salud. México: IMSS; 1996.
13. Echevarría-Zuno S, Lifshitz A, Casares-Queralt S, Arévalo-Vargas A. La educación en salud en el IMSS. Primera edición. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2012.
14. Institute for International Medical Education. Global minimum essential requirements in medical education. Med Teach. 2002;24:130-5.

Guía para autores

Los artículos deberán ser enviados a *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06725 México, D. F.; o por correo electrónico a *revista.medica@imss.gob.mx*. Se entregará acuse de recibo al autor e informe del dictamen del Consejo Editorial.

Los manuscritos que se envíen serán trabajos no publicados ni remitidos a otra revista, excepto en forma de resumen. Todo material aceptado para su publicación quedará en propiedad de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, por lo que la reproducción del texto o sus partes requerirá autorización previa de los editores.

(Marque con una X una vez verificado el cumplimiento de cada apartado)

Carátula

- Impresión original a doble espacio en papel tamaño carta.
- Grabación electrónica en un disco etiquetado.
- Numeración consecutiva de cada página.
- Título en español e inglés sin abreviaturas o siglas. Máximo 12 palabras.
  Título corto en español. Máximo seis palabras.
- Nombre completo de los autores, sin abreviaturas, iniciales ni grados académicos.
- Dirección electrónica del autor responsable de la correspon-
- dencia, así como número telefónico.

Resúmenes

- En español, extensión de 1500 caracteres con espacio.
- En inglés, extensión de 1600 caracteres con espacio.
- Organizados en forma estructurada.

Palabras clave

- En español e inglés, correspondientes al *Medical Subject Headings del Index Medicus (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)*. Mínimo tres, máximo cinco.

Texto

- En Arial a 12 puntos, doble espacio, con márgenes superior e inferior de 3 cm, e izquierdo y derecho de 2.5 cm.
- Los nombres genéricos, posología y vías de administración de fármacos, drogas o sustancias químicas están indicados y expresados conforme a la nomenclatura internacional.

Cuadros

- La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Máximo seis en conjunto con las figuras.
- Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- Están integrados al final del archivo de texto, después de las referencias, y realizados con tablas de Word o están importados de Excel

Figuras

- Están consideradas las fotografías, los dibujos, las gráficas y los esquemas. Deben ser máximo seis junto con los cuadros.
- Están identificadas en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- Tienen títulos y explicaciones.
- Se entrega archivo electrónico en formato TIFF o JPG, con una resolución mínima de 300 dpi y máxima de 350 dpi.
- Las gráficas y los esquemas aparecen juntos en un archivo diferente al del texto y en el formato donde fueron originalmente realizadas (PowerPoint, Excel, Corel, Illustrator etcétera).

Referencias

- De 25 a 30 en artículos originales; de 25 a 35 en artículos de revisión; de 20 a 25 en artículos de práctica clínica; de 15 a 20 en reportes breves.
- Estructuradas de acuerdo con los modelos de la *National Library of Medicine* de Estados Unidos (versión en español *http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/Vancouver%202007.pdf)*

Artículos de publicaciones periódicas

Revilla-Monsalve MC, Arreola F, Castro-Martínez G, Escobedo-de la Peña J, Fiorelli S, Gutiérrez C et al. Pruebas de laboratorio útiles para el control de la diabetes mellitus. Hemoglobina glucosilada. Rev Med IMSS. 1995;33(5):501-4.

Libros

Corral-Corral C. El razonamiento médico. Madrid, España: Díaz de Santos; 1994.

Capítulos de libros

Anspaugh S. Educating library users in two-year higher education institution. En: John Lubans Jr, editor. Educating the library user. New York, USA: RR Bowker Company; 1974. p. 69-82.

Versión extensa de las instrucciones para los autores disponible en:
http://revistamedica.imss.gob.mx/

Hemangioendotelioma cardiaco primario: diagnóstico y resección quirúrgica temprana

Fernando Celso Gaytán-Cortés,[a] Juan Arteaga-Adame,[a] Guillermo Careaga-Reyna,[a] Carlos Lezama-Urtecho,[a] Luis Álvarez-Sánchez[a]

Primary cardiac hemangioendothelioma: early diagnosis and surgical resection

Background: The term hemangioendothelioma encompasses all tumors that derive from the endothelium of blood vessels. It has an uncertain prognosis, and it is always considered as a low-grade malignancy.
Clinical case: Male, 23, who was admitted to the emergency room with chest pain, intermittent paroxysmal nocturnal dyspnea and malaise. He denied having a history of degenerative diseases, and had a weight loss of 6 kg in two months. Chest X-rays suggested pericardial effusion. Patient presented a tendency to hypotension tamponade, which was solved with subxiphoid puncture, and drain 800 mL of liquid from ancient hematological parameters. He presented a tumor in the right atrium of 8 x 4 cm, attached to the anterior wall of the atrium without involucre of interatrial septum. When patient underwent surgery, it was identified a tumor lesion in the anterior wall of right appendage. It was done the resection of the tumor and of 70 % of the right atrial appendage. The latter was replaced with bovine pericardium. Patient showed good outcome; it was discharged after 10 days of follow-up surgery for six months in the outpatient clinic.
Conclusion: The hemangioendothelioma is a vascular tumor of unpredictable behavior, and whose origin rarely comes from the heart. A timely detection, and a radical surgical resection is, so far, the more acceptable management, given the worldwide little experience for handling this type of tumor. Our experience suggests an aggressive clinical approach and surgical removal within the first hours of the suspected diagnosis for the greatest chance of complete resection and reducing the risk of recurrence.

Keywords	Palabras clave
Epithelioid hemangioendothelioma	Hemangioendotelioma epitelioide
Heart	Corazón
Neoplasms	Neoplasias

Recibido: 31/12/2014 **Aceptado:** 02/06/2015

El término hemangioendotelioma se utilizó por primera vez por Mallory en 1908.[1] Con ese uso buscaba englobar todos aquellos tumores que derivan del endotelio de los vasos sanguíneos.

Por su parte la OMS lo clasificó desde 1965 como un tumor agresivo, el cual en raras ocasiones se asocia a metástasis y se caracteriza por la presencia de estructuras en forma de cordones celulares de apariencias sólidas y conformadas por arreglos vasculares endoteliales. Las células de tipo endotelial de la estructura son de tamaño prominente y de estructura globular, pero, a diferencia del angiosarcoma, no presentan datos de tipo maligno *per se*.[2]

Es de recalcar que los hemangioendoteliomas se consideran, por su comportamiento histológico, como lesiones más cercanas a un tejido neoplásico que a una malformación vascular. Como característica particular, poseen gran capacidad de crecimiento tisular, con múltiples atipias nucleares, sin mencionar su alto nivel de actividad mitótica, lo cual explica su gran capacidad de recidiva a nivel local, especialmente tras una resección quirúrgica inadecuada.

Sin embargo, en 1988 Enzinger y Weiss estudiaron y describieron también estos tumores y los consideraron en sus resultados como tumores vasculares de malignidad intermedia. Incluso debido a la dificultad para determinar su comportamiento, se les llega a conocer como "de pronóstico incierto", (o en inglés *borderline*), incluso algunos son de bajo grado.[2] Sin duda, este comportamiento debe obligar al médico a dudar de su benignidad y a considerarlo siempre como una *lesión maligna de bajo grado*.

En mayo de 1959 James F. Crenshaw *et al.* reportaron "el primer hemangioendotelioma primario de corazón diagnosticado vía toracotomía *ante-mortem*". Esto habla de la dificultad del diagnóstico temprano y de su comportamiento impredecible.[3]

En sí, el hemangioendotelioma es un tumor de origen vascular que en muy pocas ocasiones involucra al corazón, ya sea a nivel de pericardio, miocardio o endocardio, y que es más frecuente encontrarlo como hallazgo durante una autopsia o bien como una lesión metastásica con origen en territorio hepático. En la

[a]Servicio de Cirugía Cardiotorácica, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Fernando Celso Gaytán-Cortés
Teléfono: (55) 5583 3646, extensión 23424
Correo electrónico: rex136@yahoo.com

Resumen

Introducción: el hemangioendotelioma engloba todos los tumores que derivan del endotelio de los vasos sanguíneos. Es de pronóstico incierto y siempre se considera como una lesión maligna de bajo grado.
Caso clínico: paciente masculino de 23 años que ingresó a urgencias con dolor retroesternal intermitente, disnea paroxística nocturna y ataque al estado general. Negó antecedentes crónico-degenerativos y tuvo pérdida ponderal de 6 kg en dos meses. Las pruebas sugirieron derrame pericárdico. Presentó tendencia a la hipotensión por tamponade, resuelta con punción subxifoidea, y drenaje de 800 mL de líquido de características hemáticas antiguas. El paciente presentó un tumor de la aurícula derecha de 8 x 4 cm, dependiente de la pared anterior de la aurícula, sin involucro de *septum* interatrial. Al someter al paciente a cirugía, se identificó lesión tumoral en la pared anterior de orejuela derecha. Se hizo resección del tumor y del 70 % de la orejuela derecha, sustituida con parche de pericardio bovino. El paciente presentó buena evolución; egresó a los 10 días de la cirugía con seguimiento por seis meses en la consulta externa.
Conclusión: estamos ante un tumor vascular oncológicamente impredecible y que rara vez se origina en el corazón. Una detección oportuna y la resección quirúrgica radical es el manejo más aceptado ante la poca experiencia que hay a nivel mundial para lidiar con esta entidad. Sugerimos un abordaje clínico agresivo y la extirpación quirúrgica dentro de las primeras horas de la sospecha diagnóstica para obtener la mayor posibilidad de resección total y la reducción del riesgo de recidiva.

revisión de la literatura médica hay reportados menos de 20 casos a nivel mundial dentro de un periodo de 34 años[4] y en ellos se ha comprobado un origen primario a nivel de corazón.

A nivel histológico, la mayoría de los hemangioendoteliomas llegan a ser clasificados como de tipo cavernoso, capilar o arteriovenoso.[5] En la mayoría de los informes de casos de origen cardiaco, se describe la escisión quirúrgica como el tratamiento de elección y en caso de ser una variante de bajo grado, es más común la recuperación completa.[6] En nuestro caso, el paciente cursó con una evolución adecuada y libre de recidiva después de seis meses de seguimiento.

El pronóstico de los pacientes con lesiones sintomáticas que son tratadas quirúrgicamente de forma temprana y con bordes quirúrgicos libres adecuados suele ser muy bueno. No así en el caso de lesiones diagnosticadas como hallazgo quirúrgico o con malos bordes de resección, en las que la recidiva suele ser la regla.

Por otro lado, se ha informado de la regresión espontánea de algunos tipos de lesiones diagnosticadas como hemangioendoteliomas cardiacos. Las complicaciones de dichos casos no son comunes, pero se sabe que pueden abarcar las mismas que los tumores sin remisión, tales como el derrame pericárdico en forma de hemopericardio, insuficiencia cardiaca, síncope o muerte súbita.[7]

Caso clínico

Paciente masculino de 23 años, quien ingresó a Urgencias de nuestro centro hospitalario y fue valorado por nuestro servicio por presentar dolor retroesternal intermitente de moderada a gran intensidad, disnea paroxística nocturna y ataque al estado general. Negó antecedentes crónico-degenerativos, alérgicos, transfusionales o traumatológicos recientes; además, clínicamente se descartó algún antecedente de infección viral en las dos semanas previas a su ingreso. A la exploración física se encontró con estabilidad hemodinámica, con cifras tensionales de 100/60 mmHg, frecuencia cardiaca de 118 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 22 por minuto. Presentó datos de ingurgitación yugular GII, ruidos cardiacos rítmicos, levemente apagados, sin soplos audibles. Se descartó la presencia de pulso paradójico. Se solicitó electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo, con imagen compatible con alternancia eléctrica y se tomó telerradiografía de tórax con cardiomegalia GIII y ensanchamiento leve de mediastino, sugerentes de derrame pericárdico. El paciente presentó una historia de pérdida ponderal reciente (aproximadamente 6 kg en dos meses) sin motivo aparente. Al momento de la valoración presentó tendencia a la hipotensión y llegó a cifras tensionales de 60/40, por lo cual se decidió realizar una punción subxifoidea para drenaje y resolución de tamponade. Se obtuvieron 800 mL de líquido de características hemáticas antiguas. Se logró la mejoría clínica inmediata con tensión arterial de 100/60, frecuencia cardiaca de 90 latidos por minuto y disminución de la ingurgitación yugular.

Debido a las características del líquido del drenaje pericárdico, se decidió realizar ecocardiografía transtorácica, la cual presentó una adecuada contractilidad, una FEVI del 50 %, sin zonas de acinesia y desinencia, pero evidenció un tumor de la aurícula derecha, dependiente de la pared anterior de la aurícula, con dimensiones estimadas en 8 x 4 cm, sin involucro de *septum* interatrial.

Se realizó también toma de marcadores tumorales, como antígeno carcinoembrionario (CEA), gonadotrofina coriónica humana (BhCG) y alfa-feto proteína (AFP), que estuvieron dentro de los parámetros normales.

Con base en el reporte ecocardiográfico y la alta posibilidad de recidiva de derrame pericárdico de origen neoplásico, se decidió realizar manejo quirúrgico en las siguientes 48 horas posteriores al ingreso del paciente para la resección del tumor auricular.

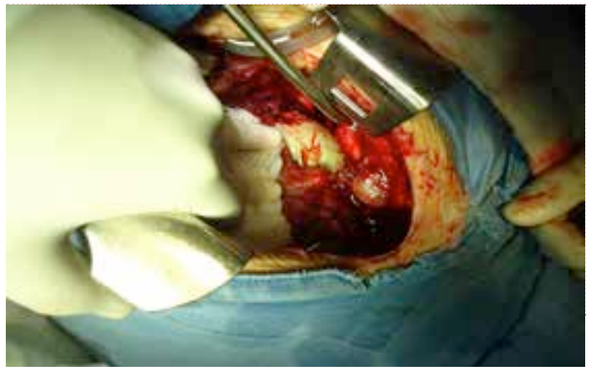


Figura 1 Se aprecia resección de la orejuela derecha del 70 %, con sustitución de esta con pericardio bovino

Se inició procedimiento bajo anestesia general balanceada, con abordaje por vía esternotomía media, pericardiectomía y referencia de pericardio, canulación bicaval con cánulas rectas, y aórtica sin complicaciones. Se decidió manejar cardioprotección con cardioplegia fría cristaloide intracelular a 30mL/kg, con pinzamiento aórtico en hipotermia de 28 ºC.

Al momento del abordaje intraatrial se identificó lesión tumoral a nivel de la pared anterior de orejuela derecha; se hizo resección del tejido involucrado y se llegó a extirpar hasta el 70 % de la orejuela mencionada, la cual se sustituyó con colocación de parche de pericardio bovino con súrgete continuo de polipropileno 4-0.

Se respetaron tanto las venas cavas, como el *septum* interatrial en su totalidad. Se logró el destete de la circulación extracorpórea al primer intento, con un tiempo total de apoyo de derivación cardiopulmonar de 78 minutos y de pinzamiento aórtico de 36 minutos. El paciente pasó a terapia intensiva postquirúrgica, donde evolucionó de manera satisfactoria con destete de aminas vasoactivas y extubación de soporte ventilatorio dentro de las primeras 24 horas (figura 1). La pieza quirúrgica obtenida tuvo una dimensión de 7 x 5 cm (figura 2).

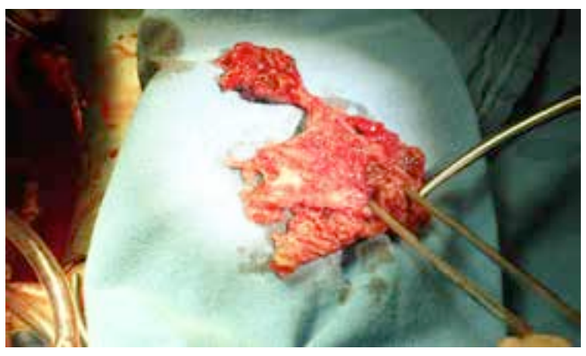


Figura 2 Pieza quirúrgica resecada con medidas de 7 x 5 cms, dependiente de orejuela derecha

El reporte del estudio histopatológico de la pieza quirúrgica fue hemangioendotelioma epitelioide atípico, con las siguientes características: factor VII positivo; CD 31 positivo; CD 34 positivo; proteína p53: 15 % ++ a +++; Ki-67: 30 % (figura 3).

Durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos postquirúrgicos, el paciente evolucionó de forma favorable, con gasto de 200 mL a través de los drenajes mediastinales y con adecuada estabilidad hemodinámica, con una tensión arterial de 100/70 en promedio, por lo cual fue posible su egreso de la terapia postquirúrgica y su ingreso al área de hospitalización de nuestro servicio, donde se le retiraron los drenajes y comenzó la deambulación; se le dio de alta a 10 días de haber sido sometido a la resección del tumor. El paciente ha recibido un seguimiento por seis meses por parte de la consulta externa, sin reporte de recidiva o complicaciones asociadas.

Discusión

El hemangioendotelioma es un tumor vascular de comportamiento oncológico impredecible que rara vez se origina en el corazón. Han pasado ya casi 56 años desde que el ya mencionado Crewnshaw publicara su reporte de un caso de hemangioendotelioma cardiaco primario, donde estableció la baja incidencia de esta entidad y la poca probabilidad de diagnóstico en pacientes que sobrevivieran al procedimiento quirúrgico realizado de forma temprana; sin embargo, poco ha cambiado desde entonces.

En general los tumores cardiacos primarios tienen una frecuencia en autopsia de tan solo 0.001 al 0.03 %.[5] A pesar de ello sigue siendo prioridad la detección temprana, ya que el diagnóstico precoz y preciso puede ser curativo. Sin embargo, la sintomatología asociada es inespecífica y se relaciona sin lugar a dudas con complicaciones mecánicas diversas pero graves. En nuestro caso fue de radical importancia la obtención del drenaje de líquido pericárdico de características hemáticas en un procedimiento de urgencia, lo que orientó a la sospecha de un origen oncológico del derrame y a la obtención del estudio ecocardiográfico que reportó la imagen sugerente de tumor auricular. La ecocardiografía es la modalidad inicial de diagnóstico, ya que es simple, no invasiva, ampliamente disponible y de bajo costo. Además, logra delinear el aspecto morfológico, la ubicación y el movimiento de los tumores de origen cardiaco.

Por otra parte, si se excluyen los mixomas, los tumores cardiacos benignos primarios son aún menos frecuentes en el adulto. El principal grupo conocido de estas lesiones es el de los fibroelastomas papilares, los lipomas y los hemangiomas.[8]

A su vez, dentro de los tumores cardiacos, los hemangiomas o hemangioendoteliomas representan solo de 1 a 2 % de todos los tumores catalogados como neoplasias benignas del corazón.[5] Burke y Virmani[9] encontraron en su estudio menos de 75 casos de este tipo, después de haber realizado una extensa revisión de la literatura. Es por todo lo anterior que la confirmación de este caso y su publicación es siempre necesaria para contribuir en cierta medida con la mejor comprensión y manejo de esta rara entidad.

En lo referente a la historia natural de los hemangioendoteliomas cardiacos, es difícil de determinar su pronóstico, ya que a menudo son asintomáticos.[10] Pueden presentarse en cualquier grupo etario, mientras que la presentación clínica es variable y depende de la ubicación y el tamaño del tumor.[11] El tratamiento óptimo no está bien definido o estandarizado, dada la naturaleza variable de la presentación y la baja frecuencia en los casos reportados en la literatura, pero la resolución quirúrgica temprana es, hasta este momento, la conducta terapéutica más aceptada en cuanto se cuenta con el diagnóstico de este raro tumor cardiaco.[12] Se han documentado casos en los que la radiación o quimioterapia resultó únicamente en la paliación, mientras que el pronóstico es relativamente bueno si el tumor se resecó completamente de forma inicial.[13] Por lo tanto y debido a su potencial maligno, un periodo más largo y estrecho de seguimiento que el habitual, es siempre necesario y recomendable.

Debe recalcarse también que los signos y síntomas que presentan los pacientes suelen estar determinados por la localización del tumor y no necesariamente por el tipo histológico al que la entidad pertenece. Por ejemplo, existen tumores cardiacos histológicamente benignos, con afección e invasión local, pero con un crecimiento suficiente para deteriorar la contractilidad miocárdica o causar disfunción valvular, lo que clínicamente puede traducirse en un cuadro de insuficiencia cardiaca, tromboembolia pulmonar, o cualquier alteración del sistema de conducción, que incluso puede llegar a arritmias fatales o presencia de derrame pericárdico con o sin taponamiento, tal como se presentó de forma aguda en el paciente, lo cual ameritó el procedimiento de evacuación por punción.

Finalmente, el comportamiento histológico de este tumor es y sigue siendo incierto; en ocasiones se hace referencia a él con un grado intermedio de malignidad, ya que puede ocasionar metástasis e incluso reportarse con recurrencias postquirúrgicas. Es por ello que ante su potencial malignidad se recomienda realizar resección radical con un borde quirúrgico ≥ 1 cm, ante un reporte histopatológico transoperatorio de sospecha; esto con la finalidad de reducir las metástasis antes mencionadas, tal y como se realizó en nuestro caso, en el que llegamos incluso a la reparación atrial por medio del parche de pericardio bovino.

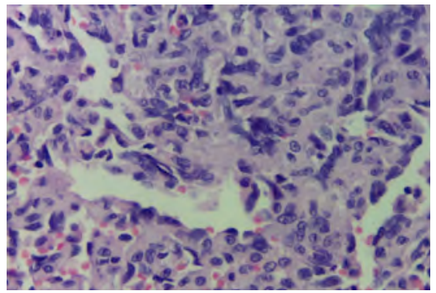


Figura 3 Canales vasculares con revestimiento endotelial, los cuales son positivos para CD 31, CD 34 y factor VIII

En contraste, otra forma más frecuente de aparición de esta entidad es, no como tumor primario a nivel cardiaco, sino como lesión metastásica, con foco primario proveniente de hígado, pulmón, ganglios linfáticos, o el bazo.[14] De cualquier forma, ambas presentaciones, tanto primaria como metastásica, se originan en el subendocardio y pueden ocurrir en cualquier parte del corazón.[15] La aurícula derecha es el lugar más frecuente a este nivel y el derrame pericárdico hemorrágico es el síntoma inicial más común.[16]

En la evolución del conocimiento de esta entidad, se conoce que inicialmente se le clasificaba como una neoplasia vascular de bajo grado de agresividad, pero en fechas recientes, con la aparición de metástasis sistémica hasta en un 21 % de los casos reportados, y su alta tasa de mortalidad, ha llevado a la conclusión de que debe considerarse como un tumor totalmente maligno, en lugar de un tumor limítrofe.[6,17]

En lo referente a los recursos que existen para su diagnóstico histopatológico, se cuenta con la inmunohistoquímica, ya que el hemangioendotelioma generalmente reacciona con al menos un marcador endotelial como el CD 31, CD 34, factor VIII; mientras que a nivel de especificidad, es siempre negativo para la citoqueratina.[7,18]

El CD 31 se considera como un marcador altamente sensible y se piensa que puede ser el agente más confiable de la diferenciación endotelial.

Los tumores como los sarcomas y los carcinomas muestran un patrón inmunohistoquímico opuesto, en el que la expresión de marcadores endoteliales vasculares descarta el adenocarcinoma metastásico o el melanoma. En nuestro caso, el reporte histopatológico

fue de hemangioendotelioma epitelioide atípico, con marcadores inmunohistoquímicos, como el factor VII, CD 31 y CD 34, todos positivos.

Conclusiones

El hemangioendotelioma es un tumor de origen vascular que rara vez involucra tejido cardiaco o se origina a partir de este. En la revisión de literatura médica hay reportados menos de 20 casos a nivel mundial, en un lapso de 34 años, en los que no se comprueba como un tumor primario de corazón y menos aún que se logre su extracción en un paciente *ante mortem*. La ecocardiografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son muy útiles para hacer el diagnóstico, pero este solo puede ser confirmado al 100 % histológicamente, método en el que el marcador CD 31 se perfila como uno de los más específicos. En lo referente a su evolución clínica y pronóstico, aun cuando el grado histológico sea bajo (de aparente agresividad infiltrativa), es muy frecuente que actúe como un tumor maligno por las complicaciones mecánicas, hemodinámicas y electrofisiológicas que es capaz de generar. Es por todo lo anterior que una detección oportuna y la resección quirúrgica radical con bordes libres adecuados es, hasta el momento, la línea de manejo más aceptada ante la baja experiencia con la que se cuenta a nivel mundial para el manejo de este tipo de tumor. Nuestra experiencia sugiere un abordaje clínico agresivo y la extirpación quirúrgica dentro de las primeras horas de la sospecha diagnóstica para obtener la mayor posibilidad de resección total y la reducción del riesgo de recidiva.

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

Referencias

1. Weiss SW, Goldblum JR, eds. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4th ed. Philadelphia, Pa: Mosby; 2001. p. 1391.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Manual de la clasificación estadística internacional de enfermedades, traumatismos y causas de defunción. Basada en las recomendaciones de la Octava Conferencia de Revisión, 1965 y adoptada por la Decimonovena Asamblea Mundial de la Salud. Volumen 1. Ginebra: OMS; 1968.
3. Crenshaw JF, Dowling EA, Cresswell Jr WF. Primary hemangio-endothelioma of the heart. Ann Intern Med. 1959;50(5):1289-98.
4. Abad C, Campo E, Estruch R, Condom E, Barriuso C, Tassies D, et al. Cardiac hemangioma with papillary endothelial hyperplasia: report of a resected case and review of the literature. Ann Thorac Surg. 1990;49:305-8.
5. Bruce CJ. Cardiac tumours: diagnosis and management. Heart. 2011;97:151-60.
6. Traverse JH, Lesser JR, Flygenring BP, Bracken TH, Olevsky OM, Nicoloff DM, et al. Epithelioid Hemangioendothelioma of the Thoracic Aorta Resulting in Aortic Obstruction and Congestive Heart Failure. Circulation. 1999;100:564-5.
7. Safirstein J, Aksenov S, Smith F. Cardiac Epithelioid Hemangioendothelioma with 8-Year Follow up. Cardiovascular Pathology. 2007;16(3)183-6.
8. Abad C, de Varona S, Limeres MA, Morales J, Marrero J. Resection of a Left Atrial Hemangioma. Report of a Case and Overview of the Literature on Resected Cardiac Hemangiomas. Tex Heart Inst J. 2008;35(1):69-72.
9. Sugimoto T, Yamamoto K, Yoshii S. A Primary Epithelioid Hemangioendothelioma of the Right Atrium: Report of a Case and Literature Review. Open Journal of Thoracic Surgery. 2013;3:63-7.
10. Basso C, Rizzo S, Valente M, Thiene G. Prevalence and pathology of primary cardiac tumors. Cardiovascular Medicine. 2012;15(1):18-29.
11. Stiller B, Hetzer R, Meyer R, Dittrich S, Pees C, Meskishvili VA. Primary cardiac tumours: when is surgery necessary? European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2001;20:1002-6.
12. Botha J, Ihlberg L, Elhenawy A, Abbott M, Butany J, Paul N, et al. A Giant Cavernous Hemangioma of the Heart. Ann Thorac Surg. 2010;90:293-5.
13. Kitamura H, Okabayashi H, Hanyu M, Soga Y, Nomoto T, Johno H, et al. Successful enucleation of a giant cardiac hemangioendothelioma showing an unusual proliferation pattern. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130(4):1199-201.
14. Milan L, Beierlein W, Müller H, Bültmann B, Ziemer G. Left atrial epithelioid hemangioendothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133:803-4.
15. Messias P, Bernardo J, Antunes M. Primary left atrial haemangioendothelioma. Interac Cardiovasc Thorac Surg. 2008;7(5):945-6.
16. Tansel T, Aydogan U, Yilmazbayhan D, Bilgic B, Demiryiont M, Onursal E. Epitheloid Hemangioendothelioma of the Heart in Infancy. Ann Thorac Surg. 2005;79:1402-5.
17. Kahlout M, Al-Mulla A, Chaikhouni A, Al-Bozom I. Unusual presentation of a rare tumor: Cardiac epithelioid hemangioepithelioma presenting as cardiac tamponade. Heart. 2009;10(3):132-5.
18. Moulai N, Chavanon O, Guillou L. Atypical Primary Epithelioid Hemangioendothelioma of the Heart. J Thorac Oncol. 2006;1: 188-9.

Al índice

Escabiosis costrosa en pacientes con infección por VIH/SIDA. Reporte de 15 casos

Andrés Tirado-Sánchez,[a,b]
Alexandro Bonifaz,[b]
Griselda Montes de Oca-Sánchez,[b]
Javier Araiza-Santibañez,[b]
Rosa María Ponce-Olivera[b]

Crusted scabies in HIV/AIDS infected patients. Report of 15 cases.

Background: Crusted (Norwegian) scabies is a rare disease that occurs in patients with compromised immune system like patients with HIV/AIDS. We report 15 cases of crusted scabies in patients with HIV/AIDS successfully treated with oral ivermectin.
Clinical cases: The mean age of the patients was 43.7 ± 8.06 and the diagnosis was made at a median of 5 months. All patients were diagnosed with HIV/AIDS treatment with antiretroviral therapy. Patients were treated with repeated doses of oral ivermectin with different schemes with good tolerance and efficacy with full resolution and without recurrence.
Conclusions: Ivermectin is the treatment of choice for crusted scabies; it is tolerable and accessible to the patient. Immunosuppressed patients are those with the highest risk of acquiring that disease; we highlight the importance of lesion scraping to perform a correct and early diagnosis.

Introducción: la sarna costrosa (Noruega) es una enfermedad rara que se presenta en pacientes con un sistema inmunológico comprometido, como los pacientes con infección por VIH/SIDA. Reportamos 15 casos de sarna costrosa en pacientes con infección por VIH/SIDA tratados exitosamente con ivermectina oral.
Casos clínicos: la media de edad de los pacientes fue de 43.7 ± 8.06 y el diagnóstico se hizo en una mediana de cinco meses. Todos los pacientes tenían diagnóstico de infección por VIH/SIDA en tratamiento con terapia antirretroviral. Los pacientes fueron tratados con dosis repetidas de ivermectina oral con diferentes esquemas; tuvieron una buena tolerancia y el tratamiento fue eficaz, pues hubo una resolución completa y sin recidiva.
Conclusiones: la ivermectina es el tratamiento de elección de la sarna costrosa. Es un medicamento tolerable y accesible para el paciente. Los pacientes inmunosuprimidos son los que presentan más riesgo de contraerla; resaltamos la importancia del raspado de las lesiones para hacer un diagnóstico correcto y temprano.

Keywords	Palabras clave
Scabies	Escabiosis
Ivermectin	Ivermectina
Treatment	Tratamiento

[a]Departamento de Dermatología, Hospital General de Zona 29, Instituto Mexicano del Seguro Social
[b]Servicio de Dermatología, Hospital General de México, Secretaría de Salud

Distrito Federal, México

Comunicación con: Andrés Tirado-Sánchez
Teléfono: (55) 2744 2811
Correo electrónico: atsdermahgm@gmail.com

Recibido: 30/01/2015 **Aceptado:** 07/04/2015

La sarna costrosa o escabiosis noruega es una enfermedad rara y altamente contagiosa debido a la existencia de una gran cantidad de parásitos en las lesiones, incluidas aquellas a nivel subungueal y las de la piel cabelluda, localizaciones que no son habituales en una escabiosis clásica. Generalmente afecta a pacientes con un sistema inmunológico comprometido, tal como sucede en aquellos con infección por VIH/SIDA. En comparación con una escabiosis clásica, que cursa con pápulas excoriadas en el área periumbilical, interdigital y en los antebrazos, la sarna costrosa presenta placas queratósicas (figura 1A-C) localizadas en extremidades, tronco, pabellones auriculares y párpados; la primera es intensamente pruriginosa a diferencia de la segunda, que en pocos pacientes ocasiona prurito. Los esquemas de tratamiento son variados e incluyen queratolíticos (ácido salicílico al 5 % en ungüento), retinoides sistémicos (etretinato), inmunomoduladores sistémicos (metotrexato), escabicidas tópicos (permetrina) y sistémicos (ivermectina oral), con resultados discordantes en la literatura.[1]

Reportamos los casos de sarna costrosa en pacientes con infección por VIH/SIDA vistos en nuestro servicio en los últimos 10 años.

Identificamos 15 pacientes con sarna costrosa (9 hombres y 6 mujeres). La media de edad fue de 43.7 ± 8.06 (rango 32-57 años). Todos los pacientes tenían diagnóstico de infección por VIH/SIDA en tratamiento con terapia antirretroviral. Las características demográficas y clínicas de la muestra se describen en el cuadro I.

Cuadro I Características de los pacientes estudiados

Paciente	Edad (años)	Género	CD4+	Inicio terapia antirretroviral (meses)	Inicio de dermatosis a diagnóstico (meses)	Cantidad de ácaros	Eosinófilos (células/mm^3)	Tratamiento con ivermectina	Comorbilidades
1	33	M	225	3	1	+++	1800	12mg/semana/3 semanas	---
2	37	M	321	6	3	+++	1500	12mg/semana/4 semanas	DA
3	43	F	127	4	2	+++	655	6mg/72hr/5 semanas	VHC
4	45	M	142	7	6	+++	2300	12mg/semana/ 4 semanas	---
5	32	F	243	3	5	+++	1650	6mg/semana/6 semanas	DA
6	55	M	220	5	1	+++	1700	12mg/semana/4 semanas	VHB
7	37	F	289	5	4	+++	432	6mg/72hr/4 semanas	VHC
8	49	M	176	1	7	+++	375	12mg/semana/4 semanas	---
9	42	M	320	2	4	+++	1100	6mg/semana/6 semanas	VHC
10	39	F	210	1	8	+++	785	6mg/72hr/6 semanas	---
11	57	M	235	5	2	+++	550	6mg/semana/5 semanas	VHC
12	47	M	260	4	5	+++	354	12mg/semana/6 semanas	VHC
13	51	M	220	6	6	+++	780	12mg/semana/4 semanas	---
14	53	F	260	6	4	+++	650	12mg/semana/4 semanas	DM
15	36	F	320	6	6	+++	500	12mg/semana/4 semanas	VHC

M = masculino; F = femenino; DA: dermatitis atópica; VHC: virus de hepatitis *C*; VHB: virus de hepatitis *B*; DM: diabetes mellitus

En siete de los 15 pacientes (casos 1, 2, 5, 6, 7, 9 y 12), el cuadro clínico fue interpretado como psoriasis en placas, mientras que en cuatro casos (pacientes 3, 8, 11 y 14) el diagnóstico inicial fue dermatitis crónica por contacto y en cuatro pacientes (casos 4, 10, 13 y 15) fue sarna costrosa.

El diagnóstico se realizó después de una mediana de cinco meses (rango 1-14 meses), posterior al inicio de la dermatosis. Todos los casos tenían ácaros adultos al raspado de las lesiones y examen directo (figura 1D). El conteo promedio de CD4+ fue de 237.86 ± 60.3 células/µL, con una mediana de 235 células/µL.

Todos los pacientes fueron tratados con dosis repetidas de ivermectina oral con diferentes esquemas (ya que no existe consenso al respecto sobre la dosis ideal) y no presentaron eventos adversos serios o que requirieran ajuste de la dosis o de los tiempos de tratamiento. La suspensión de este se dio una semana después de observar la cura clínica o microscópica.

Todos los casos se resolvieron completamente sin recidiva al seguimiento, que fue en promedio de seis meses.

Un hallazgo interesante fue que los pacientes que tenían serología positiva para virus de hepatitis *C* tenían niveles más bajos de eosinófilos en sangre que los que no tenían la infección (figura 2), aunque la severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con ivermectina no fue diferente en ambos grupos.

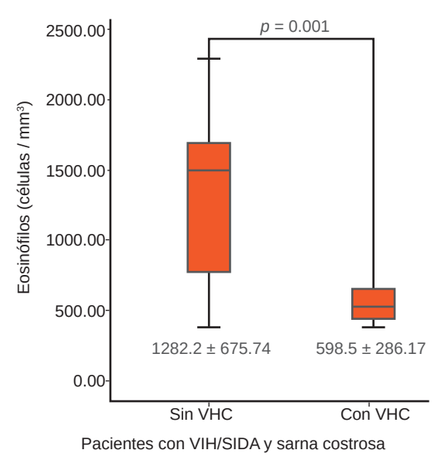


Figura 2 Niveles de eosinófilos en sangre en pacientes con sarna costrosa con y sin infección por virus de hepatitis *C*

Figura 1 A. Placas costrosas en tronco, pene y rodillas. B. Placas costrosas en codos y numerosas pápulas algunas decapitadas en espalda. C. Placa costrosa en borde interno de pie. D. Ácaro adulto en el examen directo (100 x)

El raspado de las lesiones fue un método de diagnóstico muy útil y evitó la necesidad de toma de biopsia, lo que condujo a un manejo oportuno de la enfermedad y a la disminución del riesgo de contagio. Como se menciona en la literatura,[2] es conveniente el raspado de al menos tres sitios distantes, ya que los tomados de una sola lesión podrían resultar negativos.

Es interesante el hecho de que solo cuatro pacientes fueron diagnosticados inicialmente con sarna costrosa, lo que resalta la dificultad para el diagnóstico clínico y la necesidad de sospechar de la existencia de la enfermedad en pacientes inmunosuprimidos con placas queratósicas crónicas con escaso prurito.

Nuestros resultados sugieren que la ivermectina oral es una buena opción de tratamiento de la sarna costrosa en pacientes con infección por VIH/SIDA con o sin virus de hepatitis *C*, incluso sin tratamiento tópico complementario. Además, el estudio permite concluir que los niveles elevados de eosinófilos en la sarna costrosa (de hasta un 58 % con valores hasta 10 veces más altos que el nivel normal)[3] se encuentran significativamente más bajos en pacientes con infección por hepatitis *C*, en comparación con aquellos sin la infección. Una posible explicación a lo anterior es que los eosinófilos son células susceptibles a la infección por

virus de hepatitis *C*, lo que podría afectar su actividad y por consiguiente sus niveles circulantes.[4] Barnes *et al.*[5] observaron que en pacientes con infección por virus de hepatitis *C*, con trasplante hepático y en los que la eosinofilia es un marcador importante de rechazo agudo al trasplante, los niveles de eosinófilos en la sangre fueron significativamente más bajos en comparación con aquellos sin la infección. La función de los eosinófilos en la patogenia de la sarna costrosa es desconocida.[3]

Finalmente, la sarna costrosa en pacientes con infección por VIH/SIDA exhibe una enfermedad crónica con cuadro clínico variable; frecuentemente adopta un aspecto psoriasiforme con gran cantidad de ácaros en las lesiones, que pueden evidenciarse mediante el raspado directo de varias de ellas, y presentan buena respuesta a la ivermectina como monoterapia.

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

Referencias

1. Shimose L, Munoz-Price LS. Diagnosis, prevention, and treatment of scabies. Curr Infect Dis Rep. 2013;15(5):426-31.
2. Yélamos O, Mir-Bonafé JF, López-Ferrer A, Garcia-Muret MP, Alegre M, Puig L. Crusted (Norwegian) scabies: an under-recognized infestation characterized by an atypical presentation and delayed diagnosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Nov 26. doi: 10.1111/jdv.12867.
3. Walton SF, Oprescu FI. Immunology of scabies and translational outcomes: identifying the missing links. Curr Opin Infect Dis. 2013; 26(2):116-22.
4. Toro F, Conesa A, Garcia A, Deibis L, Bianco NE, De Sanctis JB. HCV RNA sequences in eosinophils of chronic HCV-infected patients. J Med. 1999;30(3-4):279-88.
5. Barnes EJ, Abdel-Rehim MM, Goulis Y, Abou Ragab M, Davies S, Dhillon A, et al. Applications and limitations of blood eosinophilia for the diagnosis of acute cellular rejection in liver transplantation. Am J Transplant. 2003;3(4):432-8.

Difalia: reporte de un caso

Hector Enrique Rossete-Cervantes,[a]
Alvaro Villegas-Muñoz[b]

Diphallia: a case report

Background: The diphallia is a rare anatomic abnormality that occurs in 1 of 5 million births. The etiology is unknown and its appearance varies from a small accessory penis to complete duplication and it is associated with other urogenital, gastrointestinal, cardiac and musculoskeletal congenital malformations. Several classifications have been designed according to the anatomical characteristics and their study is complemented by ultrasound and magnetic resonance imaging. Treatment should be early and individualized in order to achieve a satisfactory aesthetic and functional result.
Clinical case: we report the incidental finding of diphallia without other anatomical malformations associated in an adult of 83 years old who was hospitalized and died of severe head trauma.
Conclusion: the case presented is relevant for the infrequency of this alteration, the absence of other anatomical malformations associated and the age at which it was detected.

Keywords
Penis
Urogenital abnormalities

Introducción: la difalia es una alteración anatómica poco frecuente que se presenta en uno de cada cinco millones de nacimientos. Su etiología se desconoce y su apariencia varía desde un pene accesorio pequeño hasta la duplicación completa y se asocia con otras malformaciones congénitas urogenitales, gastrointestinales, cardiacas y musculoesqueléticas. Se han diseñado varias clasificaciones de acuerdo con las características anatómicas y el estudio de esta alteración se complementa con ecografía e imagen de resonancia magnética. El tratamiento debe ser temprano y se individualiza con el objetivo de lograr un resultado estético y funcional que sea satisfactorio.
Caso clínico: reportamos el hallazgo incidental de difalia, sin otras malformaciones anatómicas asociadas, en un adulto de 83 años que fue hospitalizado y falleció por traumatismo craneoencefálico severo.
Conclusión: el caso que presentamos es relevante por lo poco frecuente de esta alteración, la ausencia de otras malformaciones anatómicas asociadas y la edad a la que se detectó.

Palabras clave
Pene
Anomalías urogenitales

[a]Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Tlaxcala
[b]Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social
Tlaxcala, México

Comunicación con: Hector Enrique Rossete-Cervantes
Correo electrónico: hector_kpaz@hotmail.com.

Recibido: 23/01/2015 **Aceptado:** 04/11/2015

La difalia es una alteración anatómica que se presenta en uno de cada cinco millones de nacimientos. Su apariencia varía desde un pene accesorio pequeño hasta la duplicación completa de este órgano y se asocia con otras alteraciones congénitas urogenitales, gastrointestinales cardiacas y músculo-esqueléticas.[1-3]

El objetivo fue reportar el hallazgo incidental de difalia en un adulto de 83 años que fue hospitalizado y falleció por traumatismo craneoencefálico severo.

Caso clínico

Hombre de 83 años con antecedente de alcoholismo crónico e hipertensión arterial sistémica sin tratamiento.

Después de veinte días de consumo ininterrumpido de alcohol, cayó de su plano de sustentación y fue encontrado por sus familiares con somnolencia y otorragia derecha; posteriormente perdió el estado de alerta. A su ingreso al área de urgencias se le encontró con Glasgow de 5 puntos, para lo cual recibió ventilación invasiva y tratamiento médico específico. Al completar la exploración física, se encontró en el área genital difalia (figura 1); el pene accesorio emergía del lado izquierdo, tenía glande hipoplásico y carecía de meato uretral; no se encontraron otras alteraciones anatómicas.

Discusión

La difalia, o duplicación del pene, es una alteración anatómica congénita poco frecuente que fue descrita por primera vez por Wecker en 1609. Se presenta en uno de cada cinco millones de nacimientos. Se han reportado menos de 100 casos en la literatura médica[1-3] y se ha informado asociación familiar.[4]

Su causa no se ha determinado.[1] Su presencia se ha tratado de explicar durante el desarrollo normal del pene, que inicia con la coalescencia del tubérculo cloacal bilateral de la parte anterior y final en la porción cefálica del seno urogenital, lo cual ocurre entre la tercera y sexta semana de gestación. La columna del mesodermo crece rápidamente alrededor del margen lateral de la placa cloacal, formando el tubérculo genital. Una de las posibles causas de la duplicación uretral es una duplicación longitudinal de la membrana cloacal, la cual puede incluir tres o cuatro columnas de mesodermo primitivo que hayan migrado en dirección central, alrededor de dos membranas cloacales, formando finalmente dos tubérculos genitales. La duplicación de la membrana cloacal también puede explicar las anomalías concomitantes de vejiga, colon, ano y columna.[5-7]

Se han reportado diversos grados de difalia, por lo cual se han propuesto diversas clasificaciones: glandular, bífida, oculta, completa, hemidifalia y triple pene. Schneider la clasificó en tres grupos: difalia del glande, difalia bífida y difalia completa.[8] Villanova y Raventos agregaron una cuarta categoría, la pseudodifalia. Pero la más aceptada es la propuesta por Aleem, quien considera dos grupos: difalia verdadera y falo bífido; estos grupos a su vez se subdividen en duplicación parcial (cuando uno de los penes es pequeño o rudimentario) o completa (cuando cada pene presenta dos cuerpos cavernosos y uno esponjoso).[5-7]

También se ha propuesto otra clasificación que engloba aspectos anatómicos, funcionales y terapéuticos.

Seudodifalia

Es la presencia de un segundo órgano formado solo por tejido eréctil sin diferenciación verdadera; no es funcional y la resección quirúrgica no representa ningún problema.

Falo bífido

La división del pene puede ser completa hasta la base (falo bífido completo) o incompleta. Cada órgano tiene solo un cuerpo cavernoso y en el falo bífido completo la uretra anterior está ausente y la uretra prostática llega directamente hasta la piel entre los dos penes. La corrección quirúrgica de esta malformación puede ser difícil.

Difalia verdadera

Esta se subdivide a su vez en:

- Ortotópica: los dos órganos están situados en el lado del pubis. Se puede dividir a su vez en a) completa: cada pene tiene dos cuerpos cavernosos, un cuerpo esponjoso y una uretra, y b) incompleta: hay dos glandes o dos cuerpos.
- Ectópica: el pene accesorio está en una posición ectópica (hacia el lado perineal). Es completa pero frecuentemente es anatómica y funcionalmente anormal. Su reparación quirúrgica puede ser difícil.[9]

La difalia se asocia frecuentemente con otras alteraciones congénitas cardiacas, músculo-esqueléticas, gastrointestinales (alteraciones esofágicas, extrofia de cloaca, ano imperforado, duplicación de colon y rectosigmoides) y urogenitales (hipospadias, escroto bífido, duplicación de la vejiga, agenesia o ectopia renal y diástasis de la sínfisis del pubis).[1,3,5-7] Se ha reportado su presencia en el contexto de la asociación VATER.[10]

Se ha recomendado la utilización de la ecografía preoperatoria para determinar la presencia del número de cuerpos cavernosos o esponjosos, lo cual es útil para decidir si hay tratamiento quirúrgico o no.[11] Sin embargo, la imagen de resonancia magnética parece ser la modalidad diagnóstica no invasiva más útil en la evaluación de esta alteración y sus complicaciones asociadas.[12,13]

Los recién nacidos con difalia tienen mayor riesgo de mortalidad debido a los defectos e infecciones asociados con esta alteración.[14] Por lo tanto debe corregirse tan pronto como sea posible.[9] El tratamiento debe individualizarse tomando en cuenta las alteraciones asociadas con el objetivo de lograr un resultado estético y funcional satisfactorio.[1]

Figura 1 Aspectos anatómicos del caso de difalia presentado

Conclusión

El caso que presentamos resulta relevante por lo poco frecuente de esta alteración, la ausencia de otras malformaciones anatómicas asociadas y la edad en la que se detectó.

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

Referencias

1. Palmer JS. Abnormalities of the external genitalia in boys. En: McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Norvick AC, Partin AW, Peters CA, Ramchandani P, editors Campbell-Walsh Urology. 10th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p. 3544.
2. Elder JS. Anomalies of the penis and urethra. En: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th edition, Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1857
3. Torres ME, Sánchez PJC. Aragon TA, Camacho TV, Colorado GA. Difalia. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Mex Urol. 2009;69(1):32-5.
4. Dodat H, Rosenberg D, James-Pangaud I. Familial association of penoscrotal transposition and diphallia (double penis) with patella aplasia. Arch Pediatr. 1995;2(3):241-4.
5. Pérez VB, Adame MJL, Castillo CG, Sánchez PJC. Difalia: informe de dos casos. Rev Mex Urol. 2006;66(3):139-42.
6. Gyftopoulos K, Wolffenbuttel KP, Nijman RJ. Clinical and embryologic aspects of penile duplication and associated anomalies. Urology. 2002;60(4):675-9.
7. Gavali JS, Deshpande AV, Sanghani HH, Hirugade ST, Talpallikar MC, Borwankar SS. Granullar diphallus with urethral stricture. Pediatr Surg Int. 2002;18(1):70-1.
8. Mirshemirani AR, Sadeghyan N, Mohajerzadeh L, Molayee H, Ghaffari P. Diphallus: report on six cases and review of the literature. Iran J Pediatr. 2010;20(3):353-7.
9. Acimi S. Complete diphallia. Scand J Urol Nephrol. 2008;42(4):389-91.
10. Maruyama K, Takahashi A, Kobayashi T, Hatakeyama S, Matsuo Y. Diphallia and the VATER association J Urol. 1999;162(6):2144.
11. Marti-Bonmati L, Menor F, Gomez J, Cortina H, García IF. Value of sonography in true complete diphallia. J Urol. 1989;142:356-7.
12. Ghafoori M, Varedi P, Hosseini SJ. MRI in the diagnosis of diphallia. Pediatr Radiol. 2007;37(12):1298-300.
13. Lapointe SP, Wei DC, Hricak H, Varghese SL, Kogan BA, Baskin LS. Magnetic resonance imaging in the evaluation of congenital anomalies of the external genitalia. Urology. 2001;58(3):452-6.
14. Bakheet MA, Refaci M. Penile duplication and two anal openings; report of a very rare case. Iran J Pediatr. 2012:22(1):133-6.

Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Reporte de casos fatales

Jessica Liliana Vargas-Neri,[a,b,c] Osvaldo Daniel Castelán-Martínez,[d] María de Jesús Estrada-Loza,[b] Yadira Betanzos-Cabrera,[b] Rodolfo Rivas-Ruiz[b,e]

Anthracycline-induced cardiotoxicity: report of fatal cases

Background: Anthracyclines are effective drugs in pediatrics cancer treatment. However, anthracycline-induced cardiotoxicity (AIC) is a serious adverse drug reaction that affects the survival in patients treated for childhood cancer.
Clinical cases: Case 1: Nine-year-old girl with stage IV Hodgkin lymphoma with 12 epirubicin doses and a cumulative dose of 576 mg/m^2. After last chemotherapy dose, the patient was admitted with systemic inflammatory response, asthenia and adinamia. Echocardiography: LVEF of 22 %, SF 11% and moderate mitral regurgitation. Patient died 2 days after diagnosed with dilated cardiomyopathy secondary to anthracyclines. Case 2: Fifteen-year-old girl with stage IV Burkitt lymphoma with two epirubicin doses and a cumulative dose of 90 mg/m^2. After the last cycle, the patient developed several infectious foci. Echocardiography: LVEF of 49 %, SF 20% and dilated left ventricle with septal flattening. Patient died 13 days after diagnosis of dilated cardiomyopathy by anthracyclines.
Conclusion: AIC is a problem in pediatric patients receiving anthracyclines, monitoring is essential to detect the onset of cardiac damage to provide an intervention to prevent heart failure progress.

Keywords	Palabras clave
sChemotherapy	Quimioterapia
Cardiotoxicity	Cardiotoxicidad
Heart failure	Insuficiencia cardiaca
Anthracycline	Antraciclina

Recibido: 24/09/2014 **Aceptado:** 25/09/2015

En México, los niños con cáncer han logrado mayores tasas de sobrevida. Sin embargo, las reacciones adversas a la quimioterapia continúan siendo un problema. Las antraciclinas son fármacos eficaces en la quimioterapia de pacientes con cáncer[1] y son ampliamente utilizadas para tratar tumores sólidos y leucemias, tanto en niños como en adultos. No obstante, debido a su potencial efecto cardiotóxico, cuando son utilizadas en la práctica clínica se deben tomar medidas para evitar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (CIA).[2]

La CIA puede ser dividida en temprana y tardía. La cardiotoxicidad temprana se refiere al daño cardiaco que se desarrolla durante la quimioterapia o dentro del primer año de tratamiento, mientras que la cardiotoxicidad tardía se refiere al que se manifiesta después de un año o más de completar el tratamiento con antraciclinas. El riesgo de falla cardiaca permanece de por vida, en especial en niños que tienen una expectativa de vida larga después de un tratamiento exitoso contra el cáncer.[3]

En los niños, el daño cardiaco puede ser subclínico y alcanzar una prevalencia de hasta el 57 %, mientras que la falla cardiaca puede alcanzar una incidencia hasta del 16 % en un lapso que oscila entre 0.9 y 4.8 años después del tratamiento.[4]

Se han identificado algunos factores de riesgo potencialmente modificables, como la dosis acumulada, la velocidad de aplicación, los tratamientos concomitantes, o la actividad física, entre otros.[5] Cabe mencionar que entre los factores de riesgo no modificables tenemos los aspectos genéticos, la edad y el sexo.[4] Con el fin de prevenir el desarrollo de cardiotoxicidad, también se han probado algunos medicamentos que se administran durante la quimioterapia.[6] Sin embargo, la etapa final de la insuficiencia cardiaca es refractaria al tratamiento y tiene como única opción terapéutica el trasplante de corazón. Por lo anterior, el monitoreo de datos tempranos de

[a]Departamento de Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional
[b]Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social
[c]Hospital Infantil de México Federico Gómez
[d]Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México
[e]Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC), División de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social/ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Distrito Federal, México

Comunicación con: Osvaldo Daniel Castelán-Martínez
Correo electrónico: castelan@unam.mx

Resumen

Introducción: las antraciclinas son fármacos eficaces en el tratamiento de pacientes pediátricos con cáncer. Sin embargo, la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (CIA) es una reacción adversa grave que afecta la sobrevida de niños y jóvenes.
Casos clínicos: el caso 1 estuvo constituido por una paciente de nueve años con linfoma de Hodgkin estadio IV con 12 ciclos de quimioterapia con epirrubicina y una dosis acumulada de 576 mg/m^2. Después del último ciclo de quimioterapia, la paciente ingresó con respuesta inflamatoria sistémica, astenia y adinamia. El ecocardiograma reportó una FEVI de 22 %, FA de 11 % e insuficiencia mitral moderada. La paciente falleció dos días después con diagnóstico de cardiomiopatía dilatada secundaria a antraciclinas. El caso 2 fue el de una paciente de 15 años con linfoma no Hodgkin tipo Burkitt estadio IV, con dos ciclos de quimioterapia con epirrubicina y una dosis acumulada de 90 mg/m^2. Después del último ciclo, la paciente presentó diversos focos infecciosos. El ecocardiograma reportó una FEVI de 49 %, una FA de 20 % y dilatación del ventrículo izquierdo con aplanamiento septal. La paciente falleció 13 días después del diagnóstico de cardiomiopatía dilatada por antraciclinas.
Conclusión: la CIA es un problema en los pacientes pediátricos que reciben antraciclinas. El monitoreo durante y después de la quimioterapia es indispensable para detectar el inicio del daño cardiaco a fin de brindar una intervención oportuna que evite la evolución a una insuficiencia cardiaca.

cardiopatía, en especial mediante la ecocardiografía, resulta crucial en el manejo con esta quimioterapia.[5]

Caso clínico 1

Paciente femenina de nueve años tres meses, diagnosticada el 31 de enero de 2013 con linfoma de Hodgkin estadio IV.

La paciente debutó con astenia, adinamia, palidez, fiebre, mialgia y artralgia. Fue valorada por el servicio de Oncología, el cual realizó aspirado de médula ósea con resultado normal, sin evidencia de infiltrados de células neoplásicas. A la exploración física presentaba palidez de tegumentos, adecuado estado de hidratación, mucosa oral bien hidratada, faringe hiperémica. No se palparon adenomegalias en el cuello. No se encontraron datos de dificultad respiratoria y los campos pulmonares presentaron un adecuado murmullo vesicular bilateral, y ruidos cardiacos rítmicos de buen tono e intensidad. El abdomen estaba blando, depresible, con peristalsis presente, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, con hepatomegalia 4-5-5 cm por debajo del reborde costal derecho, polo esplénico palpable a 5-6 cm por debajo del reborde costal izquierdo. Se palparon adenomegalias inguinales del lado izquierdo. Los resultados de laboratorio al ingreso fueron: leucocitos: 36,100/µL, neutrófilos: 30,300/µL, Hb: 8.1 g/dL, Hto: 27.2 %, plaquetas: 129,000/µL.

Entre los estudios iniciales a la paciente se le realizó un ecocardiograma previo al inicio de la quimioterapia. Este mostró una adecuada fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (67 %) y una fracción de acortamiento (FA) de 31%. La quimioterapia que recibió fue a base de epirubicina (48 mg/m^2/dosis), bleomicina (10.8 UI/m^2/dosis), vinblastina (6 mg/m^2/dosis) y dacarbacina (392 mg/m^2/dosis) por 12 ciclos durante 1 año. Terminó el tratamiento el 4 de febrero de 2014. La dosis acumulada de epirubicina fue de 576 mg/m^2. Durante la quimioterapia subsecuente se describió en las notas de consulta externa una mejoría del estado general de la paciente.

Trece días después del último ciclo de quimioterapia, la paciente ingresó con datos de respuesta inflamatoria sistémica, vómito intermitente de contenido alimenticio en múltiples ocasiones, diarrea de características líquidas (3 deposiciones), hiporexia, astenia y adinamia. Debido a la gravedad del cuadro inicial, la paciente fue ingresada a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) el 17 de febrero de 2014. Veinticuatro horas previas a su ingreso, inició con disnea y fatiga a los medianos esfuerzos, mismos que, según refirió la madre, ya presentaba desde aproximadamente ocho meses antes.

La paciente fue evaluada por el servicio de Cardiología. En la exploración física, los médicos reportaron que se realizó la maniobra hepatoyugular, la cual resultó positiva en tórax con el precordio hiperdinámico a la auscultación con presencia de tercer ruido (s3), segundo ruido con 2p, soplo holosistólico grado I-II de VI en cuarto espacio intercostal izquierdo línea medioclavicular.

El ecocardiograma reportó una FEVI de 22 %, una FA de 11 % y una insuficiencia mitral moderada. El reporte señaló cardiomiopatía dilatada e hipertensión arterial pulmonar secundaria de 40 mmHg. Por lo anterior se inició manejo con dobutamina (10 mcg/kg/min) y noradrenalina (0.1 mcg/kg/min), pero debido a la mala respuesta se decidió cambiar a milrinona (0.5 mcg/kg/min) y se inició manejo con adrenalina (0.4 mcg/kg/min), con lo que mejoró paulatinamente la acidosis metabólica, por lo que se empezó a disminuir la administración de adrenalina y se suspendió el 18 de febrero de 2014. La paciente comenzó nuevamente con hipotensión y tuvo que regresar a la administración de adrenalina; pre-

sentó incremento de lactatos. Se inició tratamiento con levosimendam (0.2 mcg/kg/min). Sin embargo, el día 19 de febrero de 2014 la paciente presentó deterioro hemodinámico y presencia de hipotensión sostenida, con datos de hipoperfusión tisular generalizada, oliguria, lactato incrementado hasta 7 mg/dL y con alteraciones electrocardiográficas con datos de lesión endocárdica. Finalmente, la paciente falleció ese mismo día con diagnóstico de cardiomiopatía dilatada secundaria a antraciclinas.

Caso clínico 2

Paciente femenina de quince años nueve meses de edad, diagnosticada el 6 de junio de 2014 con linfoma no Hodgkin, tipo Burkitt estadio IV. Su padecimiento inició un mes antes del diagnóstico con palidez generalizada, fiebre nocturna no cuantificada y aumento de volumen en la región mandibular izquierda de rápido crecimiento, no doloroso, de consistencia dura y no móvil, el cual le ocasionaba limitación para la apertura bucal. A su ingreso al servicio de Oncología se encontró con pancitopenia con una biometría hemática que reportó Hb de 4.4 g/dL, Hto de 16.9 %, leucocitos 6,800/µL, neutrófilos 400/µL, linfocitos 2,700/µL, plaquetas 50,000/µL. Se tomó aspirado de médula ósea y se encontró un 20 % de blastos. Se inició apoyo con plan transfusional, así como medidas antilisis tumoral. Se le administró quimioterapia el 6 de junio de 2014 a base de vincristina (1.5 mg/m2/dosis), ciclofosfamida (300 mg/m2/dosis), epirubicina (45 mg/m2/dosis) y quimioterapia intratecal a base de metotrexate, citarabina e hidrocortisona.

Doce días después de la administración del primer ciclo de quimioterapia, la paciente ingresó al servicio de Urgencias por una pústula en la región inguinal izquierda con eritema, hiperemia y dolor a la palpación; la pústula presentaba drenaje espontáneo. Se manejó con dicloxacilina y la paciente mejoró. El 1 de julio de 2014 se administró el segundo ciclo de quimioterapia a base de epirubicina (45 mg/m2/dosis, dosis acumulada de 90 mg/m^2) y vincristina (1.5 mg/m^2/dosis). El 7 de julio la paciente presentó edema de antebrazo derecho con hiperemia y con induración localizada a nivel de la articulación del codo; posteriormente se agregó flictena de 10 cm y fiebre intermitente. Se observó ataque al estado general y diaforesis. Para el 9 de julio se agregó la presencia de disnea, datos de deterioro respiratorio con presencia de acidosis metabólica severa e hiperlactemia de 8.5 mg/dL. Se decidió hacer un manejo avanzado de la vía aérea y enviar a la paciente a la UCIP.

La paciente fue valorada por el servicio de Cardiología el 10 de julio. Los médicos reportaron que se encontraba sin cianosis; no hubo actividad precordial, no se auscultaron soplos y el segundo tono estaba normal. El ecocardiograma reportó una FEVI de 49 % y una FA de 20 % sin defectos septales y sin gradientes significativos en tractos de salida ni aortas. La distancia e-septum fue de 14.9 mm. La arteria pulmonar se encontró permeable con ramas confluentes. Se observó una dilatación del ventrículo izquierdo con aplanamiento septal. No se observaron trombos ni vegetaciones. El reporte señaló cardiomiopatía dilatada por antracíclicos.

En la UCIP la paciente cursó con inestabilidad hemodinámica, manejada con noradrenalina por choque séptico en fase hiperdinámica, así como dobutamina y una gran gama de antibióticos requeridos de acuerdo con los resultados de los aislamientos, ya que la paciente cursó con neumonía por *Candida fumata* y *Stenotrophomonas maltophilia* y de la lesión del brazo derecho se logró el aislamiento de *Aeromonas hydrophila* y *Acitenobacter baumannii*. El 21 de julio se realizó AMO, la cual evidenció mayor cuenta de blastos y se decidió iniciar quimioterapia con vincristina (1.5 mg/m^2/dosis) y citarabina (300 mg/m^2/dosis). Después de la administración de quimioterapia se observó sangrado por cánula y boca, con datos francos de coagulación intravascular diseminada y de deterioro renal. La paciente presentó paro cardiorrespiratorio que no respondió a maniobras de reanimación avanzada. Falleció el 23 de julio de 2014.

Discusión

Las antraciclinas se han incorporado en más del 50 % de los protocolos para tratar el cáncer pediátrico y, en conjunto con otros quimioterapéuticos, han contribuido a aumentar hasta en un 80 % la sobrevida a cinco años de niños diagnosticados con cáncer.[7] Sin embargo, la CIA es una reacción adversa grave que afecta la sobrevida a largo plazo de los niños y jóvenes sobrevivientes al cáncer.[8]

Entre los supervivientes de cáncer, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad, solo después de la recurrencia y las neoplasias secundarias.[9] La CIA fue la causa de muerte de las pacientes descritas en este reporte y está asociada con un deterioro progresivo e irreversible de la función cardiaca que inicia de manera asintomática y puede evolucionar hasta una falla cardiaca severa.[10,11] En el caso de nuestras pacientes, no se refieren datos clínicos de dificultad respiratoria, ya que la falla cardiaca se mantiene en una forma subclínica hasta que debuta en forma de falla cardiaca,

justo cuando hay poco que ofrecer a estos pacientes. En estos casos, una infección descompensó a las pacientes y fue hasta la evaluación mediante un ecocardiograma cuando se estableció el diagnóstico de CIA.

La CIA entonces se define como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 5 % de una FEVI basal < 55 % con síntomas de falla cardiaca, o una reducción asintomática de la FEVI > 10 % de una FEVI basal < 55 %.[12] Puede manifestarse con los síntomas clínicos de insuficiencia cardiaca o puede ser subclínica con anomalías cardiacas detectadas solo por diversos métodos de diagnóstico, como biomarcadores y estudios de imagen. Debido a que las anomalías subclínicas pueden alcanzar a la mitad de los niños que reciben antraciclinas,[13] la American Heart Association (Asociación Estadounidense del Corazón) recomienda el monitoreo ecocardiográfico seriado de los pacientes pediátricos durante y después del tratamiento con antraciclinas, incluyendo el análisis Doppler, la ecocardiografía modo *M*, la ecocardiografía transtorácica de dos dimensiones y, cuando sea necesario, la ecocardiografía transesofágica.[7,8] A pesar de que esta recomendación ha sido criticada debido a la baja sensibilidad del ecocardiograma para detectar cardiotoxicidad en etapa temprana,[10] adquiere utilidad cuando se realizan ecocardiogramas de manera seriada durante y después de tratamiento con antraciclinas, ya que estos permiten visualizar tendencias de la función ventricular y, por lo tanto, facilitan la detección de la cardiotoxicidad asintomática para brindar una oportuna intervención y evitar que el paciente llegue a la insuficiencia cardiaca congestiva.

Los mecanismos involucrados en los efectos cardiotóxicos no se han dilucidado completamente, pero la peroxidación lipídica, la generación de radicales libres por los complejos de hierro-antraciclina y la formación del complejo cardiolipina-antraciclina desempeñan un papel preponderante.[14]

La CIA ha sido descrita como dosis dependiente, aunque no es el único factor que determina su aparición. En el caso 1, la paciente presentó la CIA poco tiempo después de haber terminado su tratamiento de quimioterapia a dosis altas de antraciclina. La paciente llegó al hospital cuando ya poco podía hacerse, ya que la CIA es refractaria al tratamiento. Actualmente, los protocolos de tratamiento utilizados en pacientes pediátricos limitan la exposición a antraciclinas a 450-550 mg/m^2. Esta dosis acumulada (DA) corresponde a una incidencia de cardiotoxicidad clínica del 5 %.[15] Sin embargo, no está muy claro el papel de las dosis acumuladas, ya que se han descrito casos de 240 mg/m^2.[16] Esto se hace evidente en el caso 2, en el que la dosis acumulada fue de 90 mg/m^2. Por lo tanto, a pesar de que las dosis acumuladas altas son un factor de riesgo importante para el desarrollo de la CIA, no son el único factor. Drafts *et al*. demostraron que las dosis bajas y moderadas (50-375 mg/m^2) de antraciclinas están asociadas con el desarrollo temprano de CIA.[17] Por otro lado, Stoodley *et al*. encontraron que existen alteraciones de la función ventricular diastólica inmediatamente después de la administración de antraciclinas a dosis bajas.[18] Una explicación a la variabilidad interindividual a diferentes dosis para el desarrollo de la CIA se encuentra en la presencia de variantes genéticas que aumentan la susceptibilidad de algunos pacientes a padecerla cuando reciben antraciclinas. Por esta razón, se puede concluir que no existe una dosis "segura", motivo por el cual se recomienda el monitoreo de la función ventricular en todos los pacientes que reciben antraciclinas.

Por lo anterior se recomienda el seguimiento durante y después del tratamiento mediante ecocardiogramas. Esta es la única maniobra que pudiera disminuir el desarrollo de la CIA, pues permite identificar oportunamente a los pacientes y, en algunos casos, ser el punto de partida para iniciar el tratamiento.

Se han descrito otros factores de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad, los cuales incluyen, como en el caso de nuestras pacientes, el sexo femenino (se ha descrito que las niñas tienen cerca de dos veces más riesgo que los niños de presentar cardiotoxicidad), la edad al diagnóstico de cáncer (con una prevalencia mayor, 16.7 % en niños menores de 4 años), el tiempo transcurrido después del término de la quimioterapia (de 5 a 9 años), la presencia de factores de riesgo cardiacos preexistentes (hipertensión, morbilidades cardiacas, tratamientos cadiotóxicos previos), el peso inferior al normal, la ancestría afroamericana, la radioterapia concomitante en el tórax (con radiación acumulada mayor a 30 o 5 Gy en el corazón), el tratamiento con fármacos quimioterapéuticos concomitantes (ciclofosfamida, bleomicina, vincristina, amsacrina, etcétera) y la presencia de comorbilidades (obesidad, disfunción renal, enfermedad pulmonar, etcétera).[3,7]

Además del monitoreo y la disminución de las dosis de antraciclinas se han probado diversas estrategias para prevenir o reducir la CIA. Entre estas se incluyen el desarrollo de análogos de antraciclinas, menos cardiotóxicos como la idarrubicina, el uso de antraciclinas liposomales, la reducción de las dosis acumuladas y el uso de diferentes agentes cardioprotectores, como el dexrazoxane.[3,19] En este sentido, el dexrazoxane ha demostrado reducir el daño cardiaco inducido por antraciclinas (RR 0.29, con IC al 95 %

de 0.20 a 0.41). Esta evidencia sugiere su uso para prevenir la CIA.[20] El dexrazoxane debe ser administrado 30 minutos antes de la administración de algún antracíclico. Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos, la CIA continúa siendo un problema entre los pacientes pediátricos que reciben antraciclinas, por lo que el monitoreo durante y después de la quimioterapia juega un papel indispensable para detectar a los niños que inician con daño cardiaco y, en consecuencia, brindarles una intervención oportuna para evitar que evolucione una insuficiencia cardiaca.

Agradecimientos

Jessica Liliana Vargas-Neri agradece al CONACyT por la beca número 289171 y al IMSS por la beca con matrícula 99096774.

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

Referencias

1. Muggia FM, Green MD. New anthracycline antitumor antibiotics. Crit Rev Oncol Hematol. 1991;11(1):43-64.
2. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. Expert Opin Pharmacother. 2007;8(8):1039-58.
3. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. Heart. 2008;94(4):525-33.
4. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. Annals of oncology: European Society for Medical Oncology / ESMO. 2002;13(6):819-29.
5. Lipshultz SE, Diamond MB, Franco VI, Aggarwal S, Leger K, Santos MV, et al. Managing Chemotherapy-Related Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancers. Paediatric drugs. 2014 Oct;16(5):373-89. doi: 10.1007/s40272-014-0085-1.
6. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2013;49(13):2900-9.
7. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(12):697-710.
8. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. Crit Rev Oncol Hematol. 1998;27(1):53-68.
9. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy A, et al. Role of Cancer Treatment in Long-Term Overall and Cardiovascular Mortality After Childhood Cancer. Journal of clinical oncology. 2010;28(8):1308-15.
10. Toro-Salazar OH, Gillan E, O'Loughlin MT, Burke GS, Ferranti J, Stainsby J, et al. Occult cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to anthracycline therapy. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(6):873-80.
11. Shaikh AS, Saleem AF, Mohsin SS, Alam MM, Ahmed MA. Anthracycline-induced cardiotoxicity: prospective cohort study from Pakistan. BMJ Open. 2013;3(11).
12. Plana JC. Chemotherapy and the heart. Revista Espanola de Cardiología. 2011;64(5):409-15.
13. Van Laar M, Feltbower RG, Gale CP, Bowen DT, Oliver SE, Glaser A. Cardiovascular sequelae in long-term survivors of young peoples' cancer: a linked cohort study. Br J Cancer. 2014 Mar 4;110(5):1338-41. doi: 10.1038/bjc.2014.37.
14. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? Progress in cardiovascular diseases. 2010;53(2):105-13.
15. Keefe DL. Anthracycline-induced cardiomyopathy. Seminars in oncology. 2001;28(4 Suppl 12):2-7.
16. Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, Henkel JM, Pearson EJ, Miller TL, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. Pediatric cardiology. 2011;32(3):342-53.
17. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(8):877-85.
18. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, Hui R, Harnett PR, Meikle SR, et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. European heart journal cardiovascular Imaging. 2013;14(3):228-34.
19. Bryant J, Picot J, Levitt G, Sullivan I, Baxter L, Clegg A. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. Health Technol Assess. 2007;11(27):1-84.
20. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(6):CD003917.