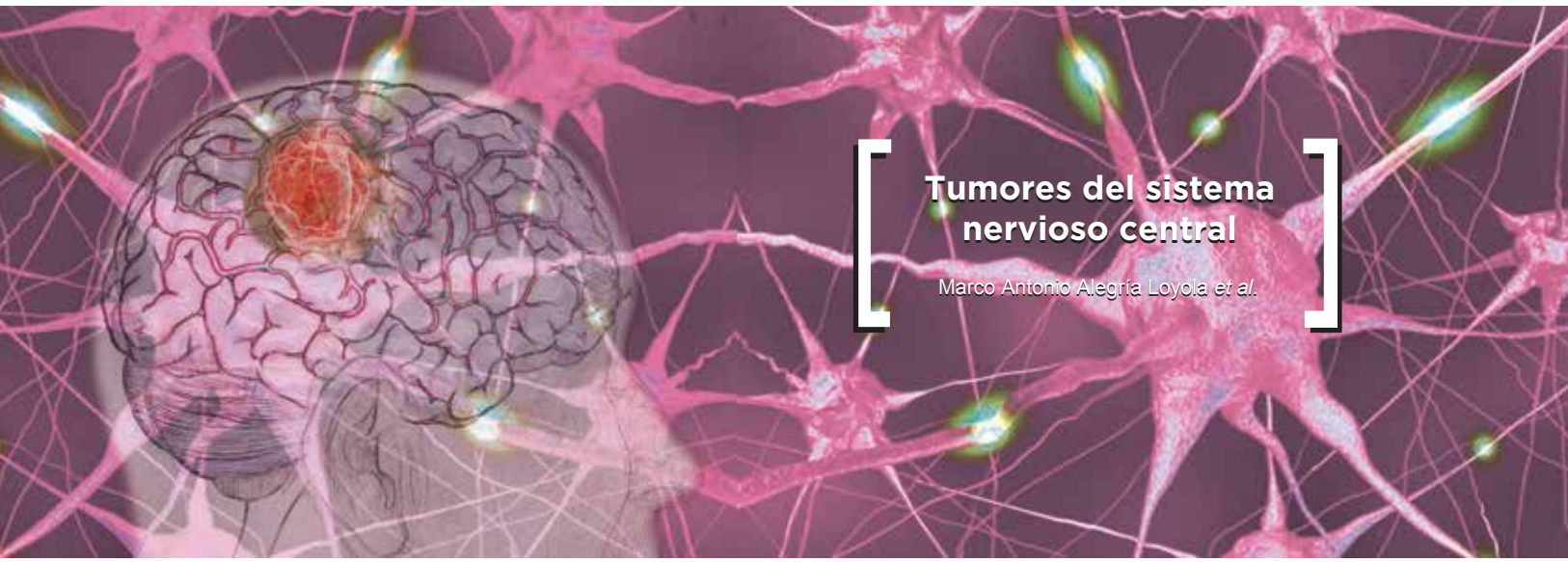
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN 0443-5117

ISSN electrónico 2448-5667

volumen 55 número 3 mayo-junio 2017



Aportaciones originales

Principales causas de mortalidad durante la remisión en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda
Máximo Aguilar Hernández *et al.*

Test FINDRISC: relación con escalas de riesgo cardiovascular en población mediterránea española
Ángel Arturo López-González *et al.*

Revisión

¿Qué tan segura es la hormona de crecimiento humana recombinante?
Raúl Calzada-León

Opinión

Formación de redes institucionales de investigación como una estrategia de mejora
María Eugenia Galván-Plata *et al.*

Casos clínicos

Linfoma T/NK nasal en granulomatosis con poliangeítis. Reporte de un caso
Sergio Alberto Mendoza-Álvarez *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. 55 núm. 3 mayo-junio 2017

DIRECTOR GENERAL
Mikel Andoni Arriola Peñalosa

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS
José de Jesús Arriaga Dávila

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

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD
José Francisco González Martínez

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 de México
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 de México
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 Nacional de Geriatría
Gerardo Guinto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio de Medicina Interna de México
Rafael Rodríguez Cabrera
Instituto Mexicano del Seguro Social
Javier Santacruz Varela
Facultad de Medicina UNAM
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

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 Ciudad de México, México. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE, ARTEMISA, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, Europe PubMed Central, EMBASE. Tiraje: 2000 ejemplares en couché mate de 100 g, más sobrantes para reposición. Versión electrónica disponible a partir del 2 de mayo de 2017. 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. 2017;55(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

La imagen

En portada: *Tumoración*

Por: Mylene Araiza Márquez

Clic en los títulos

Editorial
Editorial

276
La capacitación del personal de salud y la mejora en la atención
The training of healthcare personnel and the improvement in health care
Lydia E. Zerón-Gutiérrez, Gerardo Montaño-Fernández

Aportaciones originales
Original contributions

278
Factores de riesgo y características clínicas del embarazo ectópico
Risk factors and clinical features of ectopic pregnancy
Beatriz Escobar-Padilla, Carlos A. Perez-López, Horacio Martínez-Puon

286
Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda
Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia
Máximo Aguilar-Hernández, Gabriela Fernández-Castillo, Nora Nancy Núñez-Villegas, Ruy Xavier Pérez-Casillas, Juan Carlos Núñez-Enríquez

292
Pérdida de coeficiente intelectual en hijos de alfareros mexicanos
Intelligence quotient loss in Mexican pottery artisan's children
Daniel Estrada-Sánchez, Bret Ericson, Cuauhtémoc Arturo Juárez-Pérez, Guadalupe Aguilar-Madrid, Lina Hernández, Sandra Gualtero, Jack Caravanos

300
Detección de riesgo cardiovascular en trabajadores del sector salud con base en los criterios OMS/JNC 7/ATP III
Detection of cardiovascular risk in healthcare workers on the basis of WHO/JNC 7/ATP III criteria
Roma Rubí Rodríguez-Reyes, José Eduardo Navarro-Zarza, Tania Leticia Tello-Divicino, Isela Parra-Rojas, Oscar Zaragoza-García, Iris Paola Guzmán-Guzmán

309
Test FINDRISC: relación con parámetros y escalas de riesgo cardiovascular en población mediterránea española
FINDRISC Test: Relationship between cardiovascular risk parameters and scales in Spanish Mediterranean population
Ángel Arturo López-González, Sheila García-Agudo, Matías Tomás-Salvá, María Teófila Vicente-Herrero, Milagros Queimadelos-Carmona, Irene Campos-González

317
Sepsis neonatal temprana y factores asociados
Early neonatal sepsis and associated factors
Roberto Anaya-Prado, Cuauhtémoc Valero-Padilla, Augusto Sarralde-Delgado, Jorge Manuel Sánchez-González, Leonora Montes-Velázquez, Francisco Gil-Villarreal

324
Factores predictores de hiperglucemia postoperatoria severa en pacientes pediátricos de cirugía cardiaca
Prognostic factors of postoperative severe hyperglycemia after cardiac surgery in pediatric patients
Ramón Raúl Marín-Vivas, Cecilio Ernesto Saldívar-Müller, Cecilia Consuelo Sánchez-Bañuelos, Janet Flores-Lujano, Juan Carlos Núñez-Enríquez

Artículos de revisión
Review articles

330
Tumores del sistema nervioso central
Tumors of the central nervous system
Marco Antonio Alegría-Loyola, Javier Andrés Galnares-Olalde, Moisés Mercado

341
¿Qué tan segura es la hormona de crecimiento humana recombinante?
How safe is the recombinant human growth hormone?
Raúl Calzada-León

353
Abordaje diagnóstico de la eritrodermia en el adulto
Diagnostic approach of erythroderma in the adult
César Alfonso Maldonado-García, Ana Paula Orozco-Anahuati

Cartas el editor
Letters to the editor

361
Publicación duplicada
Duplicate publication
Roberto Rodríguez-García

361
Respuesta al comentario "Publicación duplicada"
Answer to comment "Duplicate publication"
Miguel Angel Villasis-Keever

Artículos de opinión
Opinion articles

362
Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes. ¿Una nueva entidad clínica?
Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. A new clinical entity?
Belkis Ferrer-Cosme, Damiana Téllez-Martínez, Alexander Batista-Duharte

374
Formación de redes institucionales de investigación como una estrategia de mejora
Training of institutional research networks as a strategy of improvement
María Eugenia Galván-Plata, Eduardo Almeida Gutiérrez, Fabio Abdel Salamanca-Gómez

Cartas el editor
Letters to the editor

379
Se llamaba Gerónimo. A 17 años de la pérdida del doctor René G. Favaloro
His name was Gerónimo. 17 years since the loss of doctor René G. Favaloro
José Luis Sandoval-Gutiérrez

Artículos de opinión
Opinion articles

380
La primera descripción clínica de la granulomatosis con poliangeítis (antes granulomatosis de Wegener)
The first clinical description of granulomatosis with polyangiitis (known before as Wegener's granulomatosis)
Ulises Mercado

Articulos de opinión

383
Dimensiones de calidad enfocadas en el protocolo de atención Código Infarto
Quality dimensions focused on the healthcare protocol Infarction Code (Código Infarto)
Jesús Arriaga Dávila, Gilberto Pérez-Rodríguez, Gabriela Borrayo-Sánchez

Casos clínicos
Clinical cases

388
***Neisseria meningitidis:* caso clínico con afección a múltiples órganos**
Neisseria meningitidis: A clinical case with multi-organ affection
Alejandro Medina-Reyes, Beatriz Díaz-Polanco, Diego Sandoval-Chávez, Manuel Nodal-Hernández, Juan R. Ayala-Franco

394
Linfoma T/NK nasal en granulomatosis con poliangeítis. Reporte de un caso
Extranodal NK-T-cell lymphoma, nasal type in granulomatosis with polyangiitis. A case report
Sergio Alberto Mendoza-Álvarez, Fátima Margarita Rodríguez-Dávila, Leslie Moranchel-García, Virginia Soto, Natalia Quispe

Ética y bioética
Ethics and bioethics

400
Injusticia epistémica durante el proceso de formación médica en el contexto hospitalario
Epistemic injustice during the medical education process in the hospital context
Carolina Consejo-y Chapela, Carlos Alfonso Viesca-Treviño

La capacitación del personal de salud y la mejora en la atención

The training of healthcare personnel and the improvement in health care

As part of its commitment to improve healthcare services persistently, the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) takes part in the constant training of its healthcare personnel, since the Institute knows that this has an impact on creating a virtuous circle of higher quality and giving cordial attention to patients. That is the reason why the Unidad de Educación, Investigación y Políticas en Salud has set up different programs, which offer diverse oportunities of study, always in line with the needs of the Institute.

Keywords: Health personnel, Staff development

El Instituto Mexicano del Seguro Social, como parte de su compromiso en la mejora incesante de los servicios de salud, se involucra en la capacitación constante del personal de salud, pues sabe que eso redunda en una mejor calidad y una mayor calidez en la atención. Por esa razón la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud ha establecido diferentes programas que brindan diversas oportunidades para estudios de diferentes tipos, siempre pensados en tópicos que reflejan la mayor problemática del Instituto.

Palabras clave: Personal de salud, Desarrollo de personal

Lydia E. Zerón-Gutiérrez,[a] Gerardo Montaño-Fernández[b]

[a]División de Educación Continua
[b]Programa de Educación en Centros de Excelencia, División de Educación Continua

Coordinación de Educación e Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Lydia E. Zerón-Gutiérrez
Teléfono: (55) 5627 6900, extensiones 21243, 21237, 21236
Correo electrónico: lydia.zeron@imss.gob.mx

Recibido: febrero de 2017
Aceptado: febrero de 2017

La capacitación para el personal del área de la salud en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) obedece a la necesidad y al compromiso por parte del Instituto de ofrecer servicios de salud de vanguardia a sus derechohabientes. De tal importancia es la capacitación, que es un derecho inscrito en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, en el artículo 123, lo mismo que en la Ley Federal del Trabajo, en su artículo 132, fracción XV.

¿Cómo responde el IMSS a este reto? Las condiciones en las cuales ocurre la capacitación del personal del área de la salud del Instituto se ciñen a las leyes antes mencionadas y se ciñen también al marco normativo del propio IMSS, al Contrato Colectivo de Trabajo, así como a las normas y procedimientos que se aplican para el caso. En particular, la capacitación de los trabajadores del área de la salud del IMSS está dirigida a las áreas en las cuales la Dirección de Prestaciones Médicas determina, a través del análisis y las proyecciones a futuro, qué es lo que representa la mejor oportunidad de incidir en la salud de nuestros derechohabientes, esto aunado a la detección de necesidades de capacitación de cada unidad médica del Instituto. Este proceso da origen a la programación anual de actividades de educación continua en sus diferentes modalidades educativas: cursos monográficos, congresos, visitas de docente, diplomados y adiestramientos en servicio, cada una de ellas dirigidas a la necesidad de capacitación específica de cada unidad médica.

Además de lo antes comentado, y con la iniciativa de la Dirección de Prestaciones Médicas y de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud, es que en el 2014 iniciaron las actividades de capacitación, dirigidas específicamente para realizarse en el extranjero: el Programa de Educación en Centros de Excelencia (PECE).

Los convenios que la Dirección General del Instituto establece con otras instancias brindan la oportunidad para que los trabajadores del área de la salud reciban capacitación y formación en diferentes partes del mundo. Hasta ahora se han establecido convenios con el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), con la Secretaría de Educación Pública (SEP) y con la Alianza Médica para la Salud (AMSA).

Es a través de estos convenios que el personal del área de la salud ha tenido la oportunidad de continuar su desarrollo profesional en el extranjero, y a su regreso implementar las mejoras que en aquellos lugares aprendieron, así como difundir la información recibida.

A fin de poner en contexto esta información, en el año 2014 el Programa de Educación en Centros de Excelencia, mediante el convenio SEP-IMSS, envió a 82 personas a capacitarse a los Estados Unidos, número que se triplicó, pues el IMSS envió a 240 personas del área de la salud en el 2015. Mediante este convenio se envían grupos de personas al extranjero a realizar cursos previamente acordados por el Instituto con instancias educativas y asistenciales. En este año 2017 el convenio con la SEP se centrará en tres ejes específicos: capacitación docente, enfermedades crónico-degenerativas y enfermedades específicas de alta especialidad.

El convenio con el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) atiende solicitudes del personal de la salud, siempre y cuando estas solicitudes se apeguen a las necesidades del Instituto y a sus prioridades de atención. Cabe mencionar que en cualquier convenio se deben asumir los requisitos de las dos instituciones, por lo que es de capital importancia conocer estos y contar con el perfil para postularse. Durante el 2015, 16 personas acudieron a cursos de capacitación en países extranjeros, incluyendo los Estados Unidos, Argentina, España, Alemania e Inglaterra. En el 2016 este número se amplió a 20 personas que reunieron los requisitos de la convocatoria y fueron a cursos en otros países; algunos de ellos aún se encuentran realizando los cursos mientras se escribe este editorial.

Mediante el Convenio con la Alianza Médica para la Salud (AMSA), el personal médico puede realizar seminarios de capacitación en Salzburgo, Austria, durante cinco días en los cuales se reúnen con líderes mundiales en sus respectivos campos de la medicina. Por ejemplo, durante el 2016, año en que inició el convenio, 14 personas fueron enviadas a estos cursos, los cuales incluyeron temas sobre diabetes, oncología, cirugía, metabolismo de lípidos, ortopedia pediátrica, educación médica, salud materna infantil, urología y cáncer de mama. Para el 2017 se realizó una selección entre 150 aspirantes para estos cursos y serán enviadas 30 personas durante este año (cabe mencionar que ya en el mes de enero cuatro personas concluyeron sus actividades en Austria). La patología, la cirugía ortopédica, la anestesiología, la oncología, la inmunología pediátrica, la infectología pediátrica, la cirugía de columna, la cardiología y el liderazgo médico están entre los temas de estos seminarios de 2017. Adicionalmente, la AMSA ofrece cursos en México, en los cuales se ha tenido una importante presencia de médicos del IMSS también en estas actividades.

La acción del Programa de Educación en Centros de Excelencia no termina cuando el trabajador ha realizado su curso. Parte fundamental de este programa incluye la realización de actividades en las cuales las personas que han aprovechado la oportunidad de actualizarse en el extranjero reproduzcan su experiencia para quienes permanecen en México, esto mediante actividades masivas de difusión, coordinadas por la División de Educación Continua en diferentes partes de la República Mexicana.

La interacción entre las personas que han recibido capacitación en el extranjero y las que se actualizarán mediante este programa redundará en una mejor atención médica para nuestros derechohabientes, con lo que se ofrecerá un manejo médico con los criterios más actualizados. La estandarización hacia las mejores prácticas en medicina brinda mayor seguridad terapéutica a los pacientes y mejora la calidad de vida de ellos y sus familias.

Es de importancia mencionar el invaluable apoyo que la Fundación IMSS, A.C., otorga a este programa; este apoyo es, por supuesto, esencial para la realización de esta capacitación.

Durante el año pasado, la División de Educación Continua efectuó visitas de difusión a las unidades médicas de alta especialidad y múltiples hospitales regionales de zona y generales de zona. En estas visitas dio a conocer los pormenores de este programa y resolvió las preguntas que surgían en ese momento. Con acciones de este tipo, la capacitación en el extranjero se vuelve una opción viable y muy real para el personal de atención a la salud del Instituto. En este año está próxima la apertura de las convocatorias para los convenios con el CONACyT y con la SEP, y en la segunda mitad del año se darán a conocer los temas para el 2018 con el convenio con la AMSA.

Factores de riesgo y características clínicas del embarazo ectópico

Beatriz Escobar-Padilla,[a] Carlos A. Perez-López,[b] Horacio Martínez-Puon[c]

Risk factors and clinical features of ectopic pregnancy

Background: Ectopic pregnancy (EP) is the most frequent cause of maternal death in the first trimester of pregnancy. The objective was to establish the clinical features and risk factors associated with EP.
Methods: Observational, retrospective, transversal and analytic case-control study. Two groups were included: the cases group (28 patients) and the control group (56 postpartum patients). Univariate and bivariate descriptive statistical analysis were carried out using the Pearson chi-square test, $p < 0.05$, with odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI).
Results: Statistically significant values (OR) were: smoking: 18.33, history of EP: 11.96, IUD use: 11.9, abdominal surgery: 5.87, being multigravid: 3.80, and having two or more sexual partners: 2. The most common clinical symptom was pelvic pain with 57.1% (16), right ruptured EP 53.6%, tubal pregnancy 82.1% (23), unruptured EP 60.7% (17), hemoperitoneum 60.7% (17). Gestational age for EP was of 4-8 weeks (75%) and surgical treatment 96.4%.
Conclusions: The frequency of EP found in our population was 1 in every 122 live births. Risk factors associated with ectopic pregnancy with statistically higher values were: smoking, being multigravid, having a clinical record of EP, IUD use before conception, abdominal surgery. The more frequent clinical characteristics were pelvic pain, right EP, tubal pregnancy, EP with no ruptures, hemoperitoneum < 750 ml, a gestational age between four and eight weeks.

Keywords	Palabras clave
Ectopic pregnancy	Embarazo ectópico
Risk factors	Factores de riesgo

Recibido: 21/10/2015 **Aceptado:** 13/04/2016

Toda gestación en la que la implantación del óvulo fecundado se da fuera de la cavidad endometrial se considera embarazo ectópico (EE). Este se presenta en un rango que va del 1 al 2% de todos los embarazos.[1] En México la incidencia varía de uno por cada 200/500 embarazos a 1.6 a 2 embarazos ectópicos por cada 100 nacimientos. Esta incidencia incrementa de manera significativa en el inicio de la vida sexual activa, a una edad más temprana y con la presencia de enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). El EE es la causa más frecuente de muerte materna durante el primer trimestre de embarazo.[1,2,3] Los índices de mortalidad materna en la modalidad intersticial son del 9%. El número de embarazos ectópicos ha aumentado de manera notable durante las últimas décadas. Los datos obtenidos en la National Hospital Discharge Survey indican que, si bien la incidencia de EE prácticamente se cuadriplicó entre 1970 (4.5 por 1000 embarazos) y 1989 (16 por 1000), el riesgo de muerte relacionada con embarazos ectópicos disminuyó a 90% (de 35.5 a 3.8 muertes por 10 000) de gestaciones ectópicas. En los países en vías de desarrollo las tasas de mortalidad por embarazo ectópico van, aproximadamente, del 1 al 3%, es decir, diez veces más que las informadas en los países desarrollados.[4]

Las causas de un embarazo ectópico siguen siendo un reto en el campo de la investigación científica. Se ha descrito como causa principal la destrucción anatómica e histológica de las trompas de Falopio. Otras causas asociadas son el desequilibrio hormonal, las aberraciones de la motilidad tubaria, la obstrucción y estrechez de la luz de la trompa y en casos muy raros la translocación del huevo.[5,6] Se consideran factores de riesgo para EE las infecciones de transmisión sexual, antecedentes de enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), infertilidad y procederes diagnósticos y terapéuticos, cirugías abdominopélvicas previas, esterilización quirúrgica o salpingectomía parcial bilateral, uso de anticonceptivos intrauterinos, abortos inducidos, antecedentes de embarazo ectópico y el tabaquismo.[5]

Es importante la atención temprana de la paciente con embarazo ectópico debido al potencial riesgo de complicación asociada, por lo que el tratamiento oportuno y el manejo adecuado son muy importantes. No existen publicaciones relacionadas con el tema en la región sureste de nuestro país y por eso es importante realizar la presente investigación con el fin de determinar las características clínicas y los factores de riesgo asociados a EE en nuestra población de estudio.

[a]Coordinación de Educación e Investigación en Salud
[b]Servicio de Cirugía para los Servicios Rurales en Salud
[c]Servicio de Pediatría Médica

Hospital General de Zona 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México

Comunicación con: Beatriz Escobar-Padilla
Correo electrónico: bety_escobar@hotmail.com

Resumen

Introducción: el embarazo ectópico (EE) es la causa más frecuente de muerte materna en el primer trimestre de embarazo. Se buscó determinar las características clínicas y los factores de riesgo asociados a EE.
Métodos: estudio de casos y controles, observacional, retrospectivo, transversal y analítico. Se incluyeron dos grupos: casos (28 pacientes) y controles (56 pacientes puérperas). Se hizo un análisis estadístico descriptivo con univariante y bivariante mediante chi cuadrada de Pearson ($p < 0.05$), con razones de momios (RM) e intervalos de confianza al 95% (IC al 95%).
Resultados: la RM del hábito tabáquico fue de 18.33, la del antecedente de EE de 11.96, uso de DIU: 11.9, cirugía abdominal: 5.87, ser multigesta: 3.80, tener dos o más parejas sexuales: 2. El síntoma clínico más común fue el dolor pélvico abdominal con 57.1% (16), EE derecho 53.6%, embarazo tubárico 82.1% (23), EE no roto 60.7% (17), hemoperitoneo 60.7% (17). La edad gestacional para EE fue de 4-8 semanas (75%) y el tratamiento quirúrgico de 96.4%.
Conclusión: la frecuencia de EE fue de 1 por cada 122 nacidos vivos. Los factores de riesgo para EE con valores estadísticos más altos fueron: consumir tabaco, tener dos o más parejas sexuales, ser multigesta, tener antecedente de EE, usar DIU antes de la concepción, haber sido sometida a cirugías abdominales. Las características clínicas más frecuentes fueron el dolor pélvico abdominal, EE derecho, embarazo tubárico, EE no roto, hemoperitoneo < 750 mL y una edad gestacional entre cuatro y ocho semanas.

Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles de tipo observacional, retrospectivo, transversal y analítico en pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico en el Hospital General de Zona No. 2 de Tuxtla Gutiérrez Chiapas durante el periodo de enero a diciembre de 2012. Se determinaron como casos las pacientes con embarazo ectópico y como controles las pacientes puérperas (dos controles por cada caso). Se incluyeron en el estudio 84 pacientes (28 casos y 56 controles). En ambos grupos se estudiaron los factores de riesgo y las características clínicas del embarazo; las variables de interés fueron sociodemográficas, antecedentes reproductivos, ginecoobstétricos, quirúrgicos, las condiciones en la concepción (uso de anticonceptivos, inducción de la ovulación), así como las características clínicas del EE y los procedimientos de tratamiento utilizados para los casos.

En cuanto al análisis estadístico, mediante el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 20, se realizó un análisis estadístico descriptivo univariante, con el objeto de describir frecuencias, promedios y desviación estándar. Se realizó asimismo un análisis bivariante para poner de manifiesto la significación de la asociación existente entre las variables de estudio y la presencia de embarazo ectópico mediante la prueba chi cuadrada de Pearson; así, se determinó la fuerza de asociación sobre la base del cálculo de la razón de momios. Se consideró un intervalo de confianza al 95% y el respectivo criterio de significación con un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Del 1 de enero al 31 de diciembre del 2012 hubo un total de 3436 nacidos vivos y 30 casos de embarazo ectópico, de los cuales 28 fueron confirmados por hallazgo directo transoperatorio o reporte histopatológico. El índice de embarazo ectópico observado fue de 1 por cada 122 nacidos vivos. La incidencia de embarazos ectópicos para el 2012 fue de 0.8 por cada 100 nacimientos (cuadro I).

La edad más frecuente para los casos osciló entre 20 y 30 años en un 53.6% (15 de 28) y de 57.1% (32 de 58) para los controles. El grupo de edad mayor de 30 años tuvo una frecuencia del 42.9% (12 de 28) para los casos y un 28.6% (16 de 58) para los controles (RM 1.88, IC 95% 0.727-4.83, $p = 0.190$). El hábito tabáquico se presentó en el 25% (7 de 28) de los casos

Cuadro I Frecuencia de embarazo ectópico en el Hospital General de Zona (HGZ) No. 2 del IMSS (Chiapas)

Periodo	No. de partos	Embarazos ectópicos	Índice	Proporción por 100 nacidos vivos
2012	3436	28	1 cada 122 partos	0.8%

Fuente: Registro de nacidos vivos y hoja de intervenciones quirúrgicas 4-30-27/90 del HGZ No. 2

Cuadro II Edad y tabaquismo como factores de riesgo para embarazo ectópico

Factores de riesgo	Casos		Controles		Chi cuadrada	RM	IC al 95%	*p*
	n	%	*n*	%				
Edad								
< 20	1	3.6	8	14.3	2.24	0.22	0.26-1.87	0.134
20-30	15	53.6	32	57.1	0.10	0.87	0.348-2.15	0.756
> 30	12	42.9	16	28.6	1.71	1.88	0.727-4.83	0.190
Tabaquismo	7	25	1	1.8	11.67	18.33	2.13-158.14	0.001

Fuente: cédula de recolección de datos
RM = razón de momios; IC al 95% = intervalo de confianza al 95%

y en el 1.8% (1 de 58) de los controles. Se demostró que en las pacientes con consumo de tabaco, el riesgo para EE se incrementó más de 18 veces (RM 18.33, IC 95% 2.13-158.14, $p = 0.001$ (cuadro II).

En lo que respecta al número de parejas sexuales, se reportó una pareja sexual para los casos en 57.1% (16 de 28) y para los controles en 80.4% (45 de 58). Esta diferencia significativa la interpretamos como un factor protector para EE (RM 0.33, IC 95% 0.12-0.88, $p = 0.24$). Para dos o más parejas sexuales, el 50% (12 de 28) fue para casos y el 50% (12 de 56) para los controles con una RM de 2.75, IC 95% 1.03-7.35 y una $p = 0.40$. Se puede observar que para el grupo de casos, se estableció un riesgo de 2.75 veces más para EE. El antecedente de enfermedad ginecológica asociada a EE se reportó en 7.1% (2 de 20 casos) y 8.9% (5 de 56) para los controles (RM 0.78, IC 95% 0.142-4.32, $p = 0.780$), por lo que en este estudio no hubo asociación estadísticamente significativa como factor de riesgo para embarazo ectópico (cuadro III).

La multigestación (RM 3.80, IC 95% 1.46-9.88, $p = 0.005$) se asoció a embarazo ectópico: este factor incrementa el riesgo de EE a casi cuatro veces.

El 17.9% (5 de 28) de casos y el 1.8% (1 de 56) del grupo control tenían antecedente de EE (RM 11.96, IC 95% 1.32-108.7, $p = 0.007$), lo que demuestra asociación significativa con 108 veces el riesgo de gestación ectópica (cuadro IV).

El 75% (21 de 28) de los casos y un 80.4% (45 de 56) para los controles tenían el antecedente de no usar un método de planificación. En el caso específico del uso del dispositivo intrauterino (DIU) se encontró asociación significativa con el 17.9% (5 de 28) para los casos y el 1.8% (1 de 56) de los controles (RM 11.96, IC 95% 1.32-108.7, $p = 0.007$). El uso de este dispositivo incrementó hasta en 12 veces el riesgo de presentar embarazo ectópico (cuadro V).

Los antecedentes quirúrgicos, como la operación cesárea, la cirugía laparoscópica y el legrado uterino instrumental (LUI), presentaron una RM de 1.84, 2.04, y 1.81, respectivamente, sin que en esta serie se demostrara una asociación estadísticamente significativa ($p > 0.05$). La cirugía abdominal con un 17.9% (5 de 28) para los casos y del 3.6% (2 de 56) en los controles, mostró un incremento significativo, pues hizo que se elevara hasta en 32 veces una gestación ectópica (RM 5.87, IC 95% 1.06-32.48, $p = 0.026$). El 32.1% de las pacientes (9 de 28) y 69.9% de los controles (39 de 56) reportaron no tener antecedentes quirúrgicos. Esta condición se comportó como un factor protector para EE (RM 0.21, IC 95% 0.08-0.55, $p = 0.001$) (cuadro VI).

El dolor pélvico abdominal fue el síntoma clínico más frecuente en las pacientes con embarazo ectópico (57.1%). La triada dolor pélvico abdominal, sangrado transvaginal y amenorrea se presentó en el 32.1%. Presentó sangrado trasvaginal el 10.7% (3 de 28) (figura 1).

Cuadro III Parejas sexuales y enfermedad ginecológica asociada a embarazo ectópico

Factores de riesgo	Casos (28)		Controles (56)		Chi cuadrada	RM	IC al 95%	*p*
	n	%	*n*	%				
NPS								
1	16	57.1	45	80.4	5.06	0.33	0.12-0.88	0.024
Más de 2	12	50	12	50	4.20	2.75	1.03-7.35	0.040
EG	2	7.1	5	8.9	0.08	0.78	0.14-4.32	0.780

Fuente: cédula de recolección de datos
RM = razón de momios; IC al 95% = intervalo de confianza al 95%; NPS = número de parejas sexuales; EG = enfermedad ginecológica

Cuadro IV Antecedentes reproductivos como factor de riesgo para embarazo ectópico

Factores de riesgo	Casos (28)		Controles (56)		Chi cuadrada	RM	IC al 95%	*p*
	n	%	*n*	%				
Gestaciones previas								
Nuligesta	4	14.3	16	28.6	2.10	0.42	0.12-1.39	0.147
Primigesta	6	21.4	22	39.3	2.68	0.42	0.15-1.20	0.102
Multigesta	18	64.3	18	32.1	7.88	3.80	1.46-9.88	0.005
AEE	5	17.9	1	1.8	7.27	11.96	1.32-108.7	0.007

Fuente: cédula de recolección de datos
RM = razón de momios; IC al 95% = intervalo de confianza al 95%; AEE = antecedente de embarazo ectópico

En la figura 2 podemos observar que el embarazo ectópico derecho fue más frecuente en el 53.6% (15 de 28), que el izquierdo, que tuvo 46.4% (13 de 28).

De los 28 casos de embarazo ectópico solo se realizó cuantificación de hormona gonadotropina coronice humana fracción beta (HGC-β) al 35% de los pacientes, 25% de ellos (7 de 28) reportaron cifras < 2000 mUI y 10.7% de ellos (3 de 28) cifras > 2000 mUI.

La localización transoperatoria topográfica del embarazo ectópico se muestra en la figura 3.

De los 28 casos de EE, se reportó 60.7% de embarazos no rotos (17 de 28) y 35.7% de embarazos rotos (10 de 28).

Se reportó hemoperitoneo < 750 mL en el 60.7% (17 de 28), el 14.3% (4 de 28) con 750-1500 mL y de más de 1500 a 2000 mL en el 7.1% (2 de 28) de los casos. Hubo un caso con resolución no quirúrgica.

La figura 4 muestra la edad gestacional al momento del diagnóstico de embarazo ectópico.

El 96.2% de los embarazos ectópicos (27 de 28) requirió de tratamiento quirúrgico y el 3.8 %, únicamente médico.

Discusión

El embarazo ectópico todavía es una causa significativa de morbilidad y mortalidad materna. Es una condición de tal gravedad que compromete la vida de la paciente. Continúa considerándose como la principal causa de muerte materna en el primer trimestre del embarazo. En el servicio de tococirugía, el embarazo ectópico es una de las patologías que requiere más atención médica, en algunos casos como urgencia absoluta. En el presente estudio se encontró que el factor edad en sí no es un factor de riesgo para embarazo ectópico, si bien la frecuencia más alta de EE ocurrió en el grupo de edades comprendidas entre 20 y 30 años. Esto se corresponde con la edad de mayor frecuencia de gestación en la mujer, con el aumento de la actividad sexual y con la posibilidad de mayor exposición a enfermedades de transmisión sexual. Estos resultados concuerdan con los reportados por Stovall *et al.*,[7] quienes exponen como el grupo etario mayormente comprometido al que está entre los 20 y los 29 años en un 56.4%. Rodríguez Morales[8] reporta

Cuadro V Anticoncepción y embarazo ectópico

Factores de riesgo	Casos (28)		Controles (56)		Chi cuadrada	RM	IC al 95%	*p*
	n	%	*n*	%				
Anticoncepción								
H. oral	1	3.6	4	7.1	0.43	0.48	0.05-4.52	0.514
H. inyectable	1	3.6	6	10.7	1.25	0.31	0.04-2.70	0.264
DIU	5	17.9	1	1.8	7.27	11.96	1.32-108.07	0.007
OTB	0	–	0	–	–	–	–	–
Sin MPF	21	75	45	80.4	0.32	0.73	0.25-2.16	0.573
AI	1	3.6	0	–	2.02	–	–	0.155

Fuente: cédula de recolección de datos
RM = razón de momios; IC al 95% = intervalo de confianza al 95%; H = hormonal; DIU = dispositivo intrauterino; OTB = oclusión tubaria bilateral; MPF = método de planificación familiar; AI = antecedente de infertilidad

Cuadro VI Antecedentes quirúrgicos como factor de riesgo para embarazo ectópico

Factores de riesgo	Casos (28)		Controles (56)		Chi cuadrada	RM	IC al 95%	*p*
	n	%	*n*	%				
AQ								
Abdominal	5	17.9	2	3.6	4.99	5.870	1.06-32.48	0.026
Cesárea	8	28.6	10	17.9	0.26	1.84	0.63-5.35	1.273
Laparoscopia	1	3.6	1	1.8	0.61	2.04	0.12-33.83	0.256
LUI	5	17.9	6	10.7	0.36	1.81	0.50-6.55	0.837
Sin antecedente	9	32.1	39	69.6	10.72	0.21	0.08-0.55	0.001

Fuente: cédula de recolección de datos
RM = razón de momios; IC al 95% = intervalo de confianza al 95%; AQ = antecedentes quirúrgicos; LUI = legrado uterino instrumental

para este mismo grupo una frecuencia del 51.5% en una muestra de 447 pacientes.

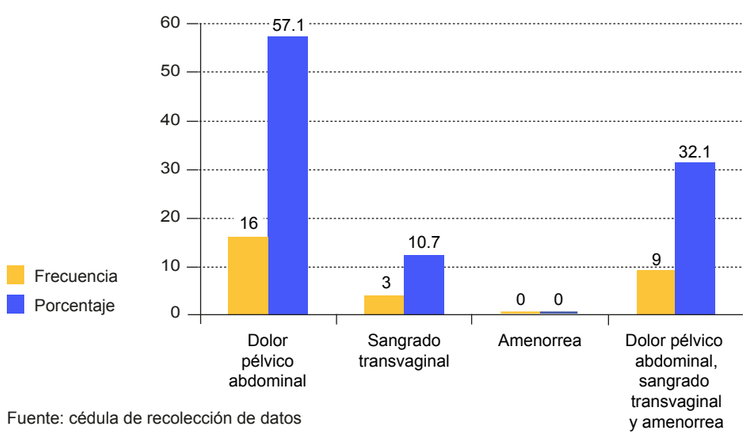
El tabaquismo incrementa el riesgo de sufrir embarazo ectópico hasta 3.8 veces. Phillips *et al.* (citados por Solano *et al.*) registraron en 1992 una RM de 2.4.[9]

El DIU como antecedente para EE es un factor de riesgo estadísticamente significativo, explicado probablemente por los cambios fisiológicos de reacción local y mecánica que como cuerpo extraño condiciona. Esto sin considerar además que constituye un obstáculo que se opone al transporte del huevo y a la nidación en el útero.[9]

En relación con el antecedente de embarazo ectópico previo, nuestro estudio demostró la probabilidad de riesgo entre eventos pasados y el presente con una RM de 11.6, hecho que concuerda con el estudio de Ego,[10] el cual reporta que el antecedente de EE es el factor de riesgo con mayor fuerza de asociación al desarrollo de EE. Los procedimientos quirúrgicos abdominales incrementaron el riesgo de EE casi seis veces en nuestro estudio. Este hecho es similar al del estudio realizado por Urrutia *et al.*,[11] que reportan una asociación significativa de EE con cirugía abdominal previa (RM 3.5, IC 95% 1.31-9.46, $p = 0.599$). El antecedente de EPI en el grupo de estudio no tuvo un resultado significativo ($p = 0.155$), a diferencia de lo señalado en otros estudios, que comprueban la fuerte relación entre la presencia de EPI y EE; es probable que esto se deba a una falta de muestra para este factor.[7]

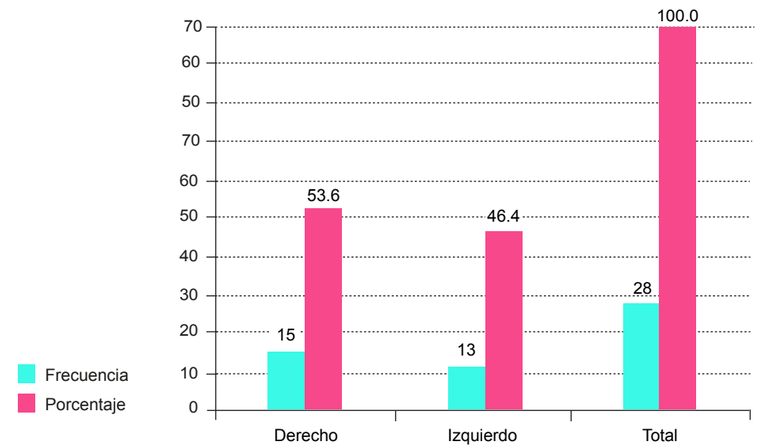
Respecto a la historia de infertilidad, tuvimos un solo caso (manejado con clomifeno, lo cual se consignó en el expediente clínico) que presento EE; sin embargo, no fue significativo ($p = 0.155$). Los riesgos adicionales para las mujeres estériles se relacionaron con tratamientos específicos, entre ellos, corrección de la esterilización, tuboplastia e inducción de la ovulación. Las alteraciones hormonales características de los ciclos de inducción de la ovulación con citrato de clomifeno y gonadotropina pueden predisponer a la implantación tubárica. Entre 1.1 y 4.6% de las concepciones relacionadas con la inducción de la ovulación son embarazos ectópicos. Entre las características clínicas, el síntoma clínico más frecuente por el cual las pacientes solicitaron consulta fue el dolor abomino-

Figura 1 Motivo de consulta como característica clínica de embarazo ectópico



Fuente: cédula de recolección de datos

Figura 2 Hallazgos ultrasonográficos de embarazo ectópico



Fuente: cédula de recolección de datos

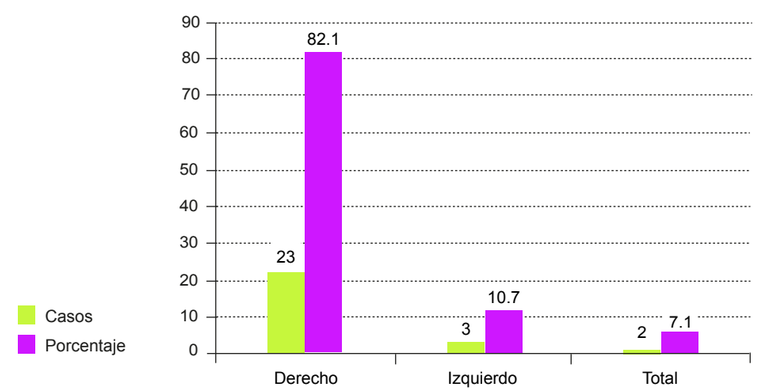
pélvico (57.1%), el cual, al analizar las tablas correspondientes, se asocia a hemoperitoneo < 750 mL (60.7%) En relación con la lateralidad, predominó la presencia de EE derecho. A todas las pacientes se les realizó ecografía abdominal o pélvica. De los 28 casos de EE, se reportaron 17 no rotos (60.7%) y 10 rotos (35.7%). Sin embargo, el 85.7% cursó con hemoperitoneo, esto debido a que el producto de la gestación se había abortado hacia la cavidad peritoneal; empero, a pesar de la integridad de la trompa uterina, esta se encontraba sangrando, por lo que ameritó tratamiento quirúrgico el 96.4%. La edad gestacional del EE fue de 4-8 semanas de gestación (SDG) en el 75%.[8] Se realizó cuantificación de HGC-β al 35% de los pacientes, siete de ellos reportaron cifras < 2000 mUI. Sin embargo, solo un paciente cumplió con las indicaciones absolutas para el manejo médico.[9]

Conclusiones

La frecuencia de EE encontrada en nuestra población fue de uno por cada 122 nacidos vivos. Los factores de riesgo asociados a EE en nuestra población de estudio fueron tabaquismo, tener dos o más parejas sexuales, ser multigesta, tener antecedente de embarazo ectópico, usar DIU antes de la concepción, o haberse sometido a cirugías abdominales (no cesáreas). Los factores de riesgo asociados a embarazo ectópico con valores estadísticamente más altos fueron tabaquismo, uso de DIU, antecedente de embarazo ectópico y cirugía abdominal.

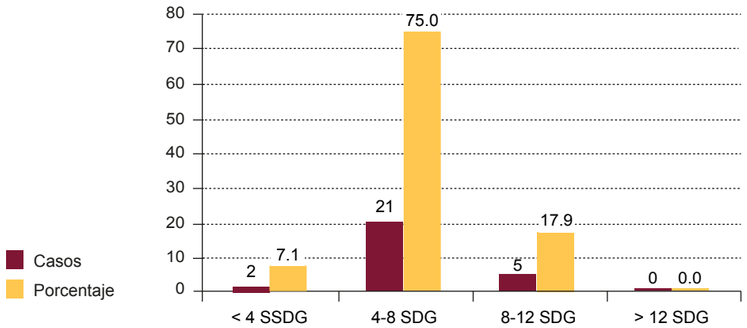
Las características clínicas más frecuentes fueron dolor pélvico abdominal, embarazo ectópico derecho, embarazo tubárico, embarazo ectópico no roto, hemoperitoneo < 750 mL, edad gestacional entre 4 y 8 SDG; en la mayoría de estos casos el tratamiento fue

Figura 3 Localización topográfica del embarazo ectópico



Fuente: cédula de recolección de datos

Figura 4 Edad gestacional de casos de embarazo ectópico en el Hospital General No. 2 del IMSS (Chiapas)



Fuente: cédula de recolección de datos

SDG = semanas de gestación

quirúrgico. Se comportaron como factores protectores para embarazo ectópico tener una sola pareja sexual y no tener antecedentes de cirugías abdominopélvicas. No se pudo determinar la asociación de riesgo para antecedente de enfermedad ginecológica, probablemente debido al bajo número de casos obtenidos, o quizás debido a que durante la anamnesis no se haya hecho la pesquisa correspondiente, con lo cual no se consignó en el expediente clínico. Lo mismo ocurrió con el antecedente de infertilidad.[12]

Recomendaciones

Con base en nuestras conclusiones nos permitimos establecer las siguientes sugerencias:

- Reforzar campañas de educación para la salud sobre el EE, con la finalidad de conseguir su identificación temprana y su tratamiento oportuno.
- Identificar oportunamente los factores de riesgo asociados a EE, durante el control prenatal en el primer nivel de atención.
- Establecer un control temprano del embarazo en aquellas pacientes con factores de riesgo asociado a EE. Esto debería incluir ecografía para determinar tempranamente la localización del embarazo, conjuntamente con la determinación cuantitativa de la HCG-β, ya que sus valores nos pueden orientar hacia una sospecha o diagnóstico temprano del embarazo ectópico.
- Educar a las pacientes sobre la clínica de dicha patología para que, en caso de que la presenten, acudan oportunamente a un establecimiento de salud y sean diagnosticadas temprana y oportunamente. Con esto se le estaría ofreciendo a la paciente el mejor tratamiento, ya sea médico o quirúrgico, y así se conservaría su capacidad reproductiva.
- Realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno de las patologías ginecológicas, especialmente la EPI, en pacientes en edad reproductiva con el fin de disminuir la morbimortalidad asociada a EE.[12]

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Ramírez-Arreola L, Nieto-Galicia LA, Iglesias, Escobar-Valencia A, Cerón-Saldaña MA. Embarazo ectópico cornual. Comunicación de un caso y revisión retrospectiva de cinco años. Ginecol Obstet Mex. 2007; 75:219-23.
2. Cruz V, Avendaño A, Morales M, Olguín A, García-León F, Chaya M et al. Manejo laparoscópico del embarazo ectópico abdominal. An Med Asoc Med Hosp ABC. 2004;49(4):191-4. Disponible en http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2004/bc044f.pdf
3. Gutiérrez-Machado M, Suárez-González JA, Benavides-Casal ME, Rodríguez-Mantilla HE. El embarazo ectópico como problema de salud. Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología. 2008; 13(3):97-100. Disponible en http://fecasog.com/sites/default/files/2016-12/El%20embarazo%20ectópico%20como%20Problema%20de%20Salud.pdf
4. Mignini L. Intervenciones para el embarazo ectópico tubárico. Comentario de la BSR. La Biblioteca de Salud Reproductiva de la Ginebra: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2008. Disponible en https://extranet.who.int/rhl/es/topics/gynaecology-infertility-and-cancers/gynaecology-and-infertility-9
5. Tulandi T. Incidence, risk factors, and pathology of ectopic pregnancy. UpToDate.19.3. Disponible en http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?10/26/10656
6. Zenteno G. Fisiopatología del embarazo ectópico. Ginecol Obstet Mex. 2002;70(1):36-47.
7. Stovall TG, Kellerman AL, Ling FW, Buster JE. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. Ann Emerg Med. 1990 Oct;19(10):1098-103.
8. Rodríguez-Morales Y, Altunaga-Palacio M. Factores epidemiológicos en el embarazo ectópico. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2010;36(1):36-43.
9. Solano-Sánchez SR, Maldonado-Miranda P, Ibarrola-Buen Abad E. Tabaquismo como factor de riesgo para embarazo ectópico. Estudio de casos y controles en el Centro Médico ABC. An Med Asoc Med Hosp ABC. 2005;50(2):58-61. Disponible en http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2005/bc052b.pdf
10. Ego A, Subtil D, Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debarge V, Querleu D. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. Fertil Steril. 2001 Mar;75(3):560-6.
11. Urrutia MT, Poupin LB, Alarcón PA, Rodríguez MC, Stuven LR. Embarazo ectópico: factores de riesgo y características clínicas de la enfermedad en un grupo de mujeres chilenas. Rev Chil Obstet Ginecol. 2007;72(3):154-9.
12. Pisarska MD, Carson SA. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1999 Mar;42(1):2-8; quiz 55-6.

Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Máximo Aguilar-Hernández,[a] Gabriela Fernández-Castillo,[a] Nora Nancy Núñez-Villegas,[a] Ruy Xavier Pérez-Casillas,[a] Juan Carlos Núñez-Enríquez[b]

Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia

Background: Leukemias are the leading cause of childhood cancer. In most developed countries 1-2% of patients die during remission induction; however, in developing countries, this figure is higher and the causes of death apparently vary among the populations studied. The aim was to determine the cause of death during remission induction in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the hospital "Dr. Gaudencio González Garza" of Centro Médico Nacional La Raza from January 1, 2009, to December 31, 2014.
Methods: A retrospective cohort study was carried out and a descriptive statistical analysis was performed.
Results: During the study period, a total of 463 patients with ALL were diagnosed, out of which 5.4% died (n = 25). Among the patients who died, 64% (n = 16) were female and 60% had high-risk clinical features at diagnosis. The main causes of death were septic shock and bleeding.
Conclusions: Early mortality was five times higher than the one reported for developed countries, while the causes of death did not differ. Close monitoring is necessary to detect and promptly treat complications secondary to chemotherapy toxicity in Mexican pediatric patients with ALL.

Keywords	Palabras clave
Lymphocytic leukemia, Acute	Leucemia linfoide aguda
Child	Niño
Premature death	Muerte prematura
Mexico	México

Recibido: 03/04/2016 **Aceptado:** 22/08/2016

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el principal tipo de cáncer que afecta a los niños en el mundo.[1] El tratamiento comprende tres fases principales: la fase de inducción a la remisión, la intensificación (o también llamada consolidación) y la fase de mantenimiento. La mayoría de los protocolos de tratamiento tienen una duración total de dos a tres años y esto depende de algunas características clínicas, del inmunofenotipo o de la biología molecular que presentan los pacientes al momento del diagnóstico, las cuales, al estar asociadas al pronóstico de la enfermedad, requerirán de un mayor o menor tiempo de tratamiento.[2,3]

Con la fase de inducción a la remisión (IR) se inicia la quimioterapia (QT) de los pacientes con LLA, cuyo objetivo principal es lograr la remisión completa inicial de la enfermedad, definida como la presencia de menos del 5% de blastos en médula ósea, y la restauración de la hematopoyesis normal. Esto consiste principalmente en la administración combinada en un periodo que va de cuatro a seis semanas de fármacos como la vincristina, corticosteroides (prednisona, prednisolona o dexametasona), asparaginasa y en aquellos pacientes cuya leucemia es de alto riesgo, se agrega una antraciclina (doxorrubicina o daunorrubicina).[4]

Sin embargo, la quimioterapia conlleva efectos que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes. Los más frecuentemente reportados son la toxicidad a diversos órganos, infecciones, sangrado, trombosis y el síndrome de lisis tumoral (SLT).[5] Por tanto, además de tratar la enfermedad de manera integral, se deben vigilar los efectos adversos de la QT para corregirlos oportunamente.

México tiene una de las frecuencias de mortalidad durante la IR más elevadas del mundo e incluso si se compara con países en vías de desarrollo.[6,7,8,9,10] A nuestro entendimiento, hasta el momento no se ha descrito de forma detallada cuáles son las causas de este desenlace en pacientes pediátricos mexicanos.

El objetivo del presente estudio fue investigar las causas principales de mortalidad durante la quimioterapia de inducción en los pacientes pediátricos mexicanos

[a]Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza
[b]Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Juan Carlos Núñez-Enríquez
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22451
Correo electrónico: jcarlos_nu@hotmail.com

Resumen

Introducción: las leucemias son la principal causa de cáncer en la infancia. En la mayoría de países desarrollados fallecen entre 1 y 2% de los pacientes durante la inducción a la remisión; sin embargo, en países en vías de desarrollo, esta cifra al parecer es superior y las causas de muerte varían entre las poblaciones estudiadas. El objetivo fue determinar la causa de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2014.
Métodos: se realizó un estudio de cohorte retrospectivo y se utilizó estadística descriptiva.
Resultados: se diagnosticaron un total de 463 pacientes con LLA durante el periodo de estudio, de los cuales falleció el 5.4% (n = 25). Entre los pacientes que fallecieron, el 64% (n = 16) eran del sexo femenino y el 60% tenía características clínicas de alto riesgo al momento del diagnóstico. Entre las principales causas de muerte estuvieron el choque séptico y las hemorragias.
Conclusiones: la frecuencia de mortalidad temprana en los pacientes con LLA fue cinco veces más elevada que la reportada para países desarrollados, mientras que las causas de muerte no difieren. Se requiere de una vigilancia estrecha para detectar y tratar oportunamente las complicaciones secundarias a toxicidad por quimioterapia en pacientes pediátricos mexicanos con LLA.

con diagnóstico de LLA atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza» del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

La presente investigación fue aprobada por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502 con el número de registro R-2015-3502-79. En todo momento se mantuvo la confidencialidad y se cumplieron los derechos de los pacientes estudiados.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes menores de 16 años de edad recién diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda durante el periodo 2009-2014 en el hospital mencionado. Se excluyeron los pacientes menores de un año de edad y los pacientes con síndrome de Down. Se hizo una búsqueda en los expedientes para determinar si el paciente había fallecido en algún momento desde su ingreso al hospital hasta la fecha en que se realizaba el aspirado de médula ósea, al finalizar la quimioterapia de IR. Posteriormente, en aquellos pacientes que murieron durante este periodo (mortalidad temprana) se registraron las siguientes variables: sexo, edad al momento del diagnóstico, clasificación del grupo cooperativo franco-americano-británico (FAB, por sus siglas en inglés), tipo de riesgo (estándar/alto), las principales causas de muerte registradas en el expediente y también si el paciente había presentado alguna complicación durante la IR (evento de fiebre y neutropenia, infección y tipo de infección en su caso, hemorragia y sitio de la hemorragia o reacción a la L-asparaginasa).

El tipo de riesgo de la LLA fue clasificado de acuerdo con los criterios del National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos. Los pacientes de alto riesgo eran pacientes con una edad de menos de un año o mayores de 10 años, o una cuenta de leucocitos en sangre periférica de más de 50 000 xmm^3 al momento del diagnóstico; mientras que los pacientes clasificados como de riesgo estándar fueron aquellos que tenían una edad entre 1 y 9.99 años y una cuenta de leucocitos de menos de 50 000 xmm^3.[11]

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 21. Se realizó un análisis descriptivo de las variables en estudio mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes.

Resultados

Población total

Durante el periodo de estudio (2009-2014), se diagnosticaron un total de 463 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, de los cuales el 59.6% (n = 276) eran del sexo masculino. La frecuencia observada de mortalidad durante la quimioterapia de inducción fue del 5.4% (n = 25).

Características de pacientes que fallecieron durante la IR

Entre los pacientes que fallecieron, el 64% (n = 16) eran del sexo femenino. Solo el 28% de los pacientes tenían una edad de más de 10 años (cuadro I). De acuerdo con la clasificación de la FAB, 23 pacientes (92%) correspondían a una LLA L1 y dos pacientes (8%), tenían una LLA tipo L2.

Complicaciones asociadas a muerte temprana de pacientes con LLA

En casi todos los pacientes que murieron se encontró que habían cursado al menos con un episodio de

Cuadro I Características clínicas al momento del diagnóstico de los pacientes pediátricos con LLA que fallecieron durante la inducción a la remisión.

Variables	*n*	%
Sexo		
Masculino	9	36
Femenino	16	64
Edad		
1 a 9.99 años	18	72
10 a 15.99 años	7	28
Clasificación de riesgo		
Estándar	10	40
Alto	15	60
Principales causas de muerte		
Choque mixto (séptico/hemorrágico)	12	48
Choque séptico	7	28
Choque hemorrágico	5	20
Hipokalemia severa por a Anfotericina *B*	1	4

fiebre y neutropenia (cuadro II). El sitio de infección más frecuente (32%; *n* = 8) fue el colon, secundario a colitis neutropénica. Dicho diagnóstico estaba fundamentado en los expedientes de acuerdo con los siguientes hallazgos posteriores a la exploración física: dolor abdominal acompañado de fiebre y neutropenia, incremento en el perímetro abdominal y presencia de evacuaciones con sangre, así como el reporte de ultrasonido en el que se refería un incremento del grosor de la pared del colon. En tres pacientes (12%) se presentaron datos de sepsis nosocomial sin encontrarse el foco infeccioso inicial. Entre los microorganismos aislados, la mayoría fue por hemocultivo periférico con predominio de bacterias Gram positivas (43.7%), seguido de bacterias Gram negativas (37.5%) y, en tercer lugar, por *Cándida* (spp. *famata, guillermondii y tropicali*).

Por otra parte, la gran mayoría de los pacientes (92%) cursaron con algún evento de hemorragia y los sitios más frecuentes de sangrado fueron a nivel de pulmón, piel y de tubo digestivo (cuadro II). Tres pacientes tuvieron hemorragia a nivel del sistema nervioso central.

En tres pacientes se documentó que se había presentado pancreatitis por L-asparaginasa. Dos de ellos correspondían a pacientes de riesgo habitual (femenino de tres años y masculino de cinco años) y un paciente masculino de 11 años tuvo riesgo alto. El diagnóstico de esta complicación se basó en la elevación de enzimas pancreáticas, concomitante con crecimiento pancreático, disminución heterogénea de la densidad del parénquima pancreático, mala definición del contorno de la glándula y líquido peripancreático, reportados todos en la tomografía de abdomen con medio de contraste.

La principal causa de muerte temprana fue el choque mixto (séptico y hemorrágico). Casi la mitad de las defunciones ocurrieron hasta la cuarta semana posterior al diagnóstico; sin embargo, se pudo observar que algunas muertes se presentaban tan tempranamente como desde la primera semana.

Discusión

La leucemia linfoblástica aguda es la segunda causa de muerte en niños mexicanos entre cinco y 14 años de edad. México es de los pocos países en el mundo que no ha podido reducir la muerte por esta enfermedad; incluso entre países latinoamericanos representa el país con mayor mortalidad, el cual, además, presenta un incremento significativo en sus tasas de mortalidad en los últimos diez años.[12,13]

Entre las posibles causas de la elevada mortalidad

Cuadro II Complicaciones en la evolución de los pacientes estudiados posterior a la confirmación del diagnóstico de leucemia hasta la defunción

Tipo de complicación	*n*	%
Evento de neutropenia y fiebre		
Sí	24	96
No	1	4
Evento de infección		
Sí	23	92
No	2	8
Sitio identificado de infección		
Colon	8	32
Pulmón	7	28
Colon y pulmón	6	24
Piel (celulitis)	1	4
No identificado	3	12
Evento de hemorragia		
Sí	23	92
No	2	8
Sitio de hemorragia		
Pulmón	7	28
Piel	5	20
Digestiva	4	16
Sistema nervioso central	3	12
Múltiples sitios	3	12
Sitio de inserción de catéter	1	4
Reacción a L-asparaginasa		
Sí	3	12
No	2	88

por LLA observada en niños mexicanos se encuentran las muertes relacionadas con el tratamiento, que, al parecer, según estudios previos, ocurren desde la fase de inducción a la remisión. Rivera-Luna *et al.* reportaron una mortalidad durante la inducción del 15%,[6] que contrasta con el 1.1% de muertes tempranas en un estudio multicéntrico recientemente realizado en los Estados Unidos.[14] Con los resultados del presente estudio, en el cual observamos una mortalidad temprana del 5.4%, confirmamos la alta frecuencia de mortalidad temprana en niños mexicanos con LLA.

En un análisis realizado por Hamre *et al.* (2000), se reportó que la mortalidad temprana (durante el primer mes de tratamiento) de los pacientes que padecen LLA en los Estados Unidos ha ido disminuyendo conforme han pasado los años. Para el periodo de 1973-1977 la mortalidad temprana era del 5%, aproximadamente, y de los años ochenta en adelante, dicha frecuencia de mortalidad ha disminuido incluso a menos de un 2%. Lo anterior se ha atribuido a las mejoras en el manejo integral y sistemático de los pacientes con LLA, como la terapia de soporte adecuada basada en guías clínicas (transfusiones, tratamiento para las infecciones por hongos o por agentes bacterianos, etcétera), esquemas de quimioterapia basados en una estratificación según el riesgo de recaída o muerte, así como un soporte nutricional adecuado.[15] Por lo tanto, es en estas áreas en las que se sugiere incidir para mejorar la calidad de atención y con ello poder disminuir la mortalidad por esta enfermedad en los niños mexicanos con LLA.

Entre los pacientes que fallecieron, observamos que la mayoría eran del sexo femenino y tenían una leucemia de alto riesgo según los criterios del NCI. Esto es consistente con lo reportado en un estudio realizado por Prucker *et al.* en el 2009, en el que se incluyeron 896 niños con LLA.[16] Lo anterior puede deberse a que los pacientes clasificados como "de alto riesgo" son candidatos para recibir una quimioterapia más intensiva, con un mayor número de fármacos antineoplásicos en comparación con los pacientes de riesgo estándar y esto, por lo tanto, los coloca en un mayor riesgo de presentar los efectos tóxicos de la quimioterapia. Asimismo, como se ha reportado recientemente, los pacientes con hiperleucocitosis (leucocitos en sangre periférica > 100 000 xmm^3) tienen también un mayor riesgo de morir tempranamente.[17,18]

Entre las causas de mortalidad que encontramos en nuestro estudio, se encuentran principalmente las de tipo infeccioso y hemorrágico, lo cual ha sido reportado también en estudios realizados en países desarrollados.[19] Por ejemplo, en el estudio de Hamre *et al.*,[16] del grupo BFM, el cual reportó las causas de mortalidad en un periodo de 20 años (1981-1999, con 896 niños) en pacientes con LLA, se refirió que de 31 defunciones durante el periodo de inducción, las causas infecciosas se presentaron en el 68%, es decir, en 21 de 31 casos. En ese mismo estudio se reportó que del total de infecciones que ocasionaron la muerte de los pacientes, el 35% fueron respiratorias, 11% gastrointestinales, 11% del sistema nervioso central y 29% fueron infecciones asociadas a catéter y fue posible aislar al microorganismo causante en 75% de los casos; de estas infecciones, fueron bacterianas 68%, 20% eran hongos y el 12% eran virales. Los microorganismos Gram negativos representaron el tipo más frecuente de bacterias (64%). Dichos hallazgos fueron similares a los que encontramos en el presente estudio, con una mayoría de infecciones causadas por infecciones bacterianas, aunque ambos estudios difieren en que en nuestros pacientes solo fue posible aislar el microorganismo causante en el 52% de los casos, de los cuales se trataba de bacterias Gram positivas en 43.75%, bacterias Gram negativas en 37.5% y en tercer lugar los causantes fueron hongos (18.75%). A este respecto, se ha referido que el aislamiento del microorganismo causante en pacientes con LLA tiene implicaciones muy importantes con respecto a poder dirigir específicamente el tratamiento contra dichos microorganismos, esto con la finalidad de favorecer un mejor pronóstico en los pacientes.[20]

Cabe resaltar que un paciente presentó mucormicosis y falleció por choque séptico. Este tipo de infección es poco frecuente pero fatal en pacientes con LLA durante la inducción a la remisión; sin embargo, existen algunos casos en los que se reporta el éxito del tratamiento para esta infección durante la etapa de inducción a la remisión. Respecto a esto, en un estudio realizado por Gupta *et al.* en el 2013, los autores reportaron dos casos de mucormicosis en niños con LLA: uno de ellos inició con mucormicosis cutánea que posteriormente progresó a osteomielitis y el otro paciente tuvo diseminación a nivel pulmonar. El tratamiento incluyó anfotericina B intravenosa y cirugía de la región afectada.[21] Ambos pacientes sobrevivieron a la infección. Sin embargo, además se ha referido que para el diagnóstico y el tratamiento exitoso de dicha infección se requiere de un alto índice de sospecha, dado que las manifestaciones clínicas son poco específicas.[22]

Por otra parte, observamos que una proporción importante de pacientes (20%) falleció a causa de hemorragia, de la cual la pulmonar fue la que tuvo una mayor frecuencia, lo cual concuerda con lo publicado en 2005 por Slats *et al.*, quienes incluyeron a 875 pacientes con LLA, de los cuales el 40% falleció por hemorragia.[23] Una de las consideraciones a tomar en cuenta al respecto de las hemorragias e infecciones como causa de muerte temprana tiene que ver con el hecho de que estas se encuentran relacionadas con los efectos tóxicos de la quimioterapia, los cuales incluyen neutropenia severa y trombocitopenia severa. Es

durante esta fase inicial de la quimioterapia cuando los pacientes con leucemia reciben las dosis más altas de quimioterapéuticos. Por lo tanto, vigilar los efectos tóxicos desde iniciada la quimioterapia en los pacientes con LLA se vuelve imprescindible.[24,25,26,27]

Por otra parte, existen medicamentos de quimioterapia que ocasionan toxicidad en órganos específicos, como, por ejemplo, la pancreatitis ocasionada por L-asparaginasa durante la inducción a la remisión.[28] En nuestro estudio, tres pacientes presentaron dicha complicación, que, aunque no fue la causa directa de la defunción, pudo ocasionar que los pacientes interrumpieran el tratamiento, lo cual favoreció la progresión de la enfermedad, infecciones secundarias y subsecuentemente la muerte por choque séptico.

Las muertes que ocurrieron en nuestros pacientes se presentaron tan pronto a partir de la primera semana de tratamiento; sin embargo, fue después de la segunda semana que la mayoría de los pacientes fallecieron. Lo anterior también es consistente con otros estudios, en los que se ha relacionado el nadir de los fármacos de quimioterapia con la disminución de neutrófilos y plaquetas en niños con leucemia, lo cual a su vez se correlaciona con la mayor frecuencia de eventos infecciosos y de hemorragia.[29]

Conclusiones

La mortalidad temprana en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Centro Médico Nacional La Raza fue más elevada que la reportada para países desarrollados: 5.4 frente a 1.1%, respectivamente. Por otro lado, las causas de muerte durante la inducción en los pacientes pediátricos con leucemia de nuestro hospital no difieren de las reportadas en otros países. Lo anterior, enfatiza la importancia de llevar a cabo una vigilancia estrecha para detectar y tratar oportunamente las complicaciones secundarias a toxicidad por quimioterapia en pacientes pediátricos mexicanos con leucemia linfoblástica aguda, particularmente, en aquellos pacientes considerados de alto riesgo, quienes tienen una mayor posibilidad de presentar los efectos tóxicos de la quimioterapia al recibir un tratamiento más intenso.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Stephens FO, Aigner KR. Basics of Oncology. Springer; 2009. pp. 259-68.
2. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Fifth edition. Elsevier; 2011. pp. 518-66.
3. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2013 Jun 1;381(9881): 1943-55.
4. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). Leukemia. 2000 Dec;14(12):2247-56.
5. Pizzo PA. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Sixth edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins. pp. 543-5.
6. Rivera-Luna R, Olaya-Vargas A, Velásquez-Aviña M, Frenk S, Cárdenas-Cardós R, Leal-Leal C, et al. Early death in children with acute lymphoblastic leukemia: does malnutrition play a role? Pediatr Hematol Oncol. 2008 Jan-Feb;25(1):17-26.
7. Metzger ML, Howard SC, Fu LC, Peña A, Stefan R, Hancock ML, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource-poor countries. Lancet. 2003;362(9385):706-8.
8. Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, Caniza M, Howard SC, Barr R, et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. Br J Cancer. 2009;100(7):1026-31.
9. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. JAMA. 2004 May 26;291(20):2471-5.
10. Advani S, Pai S, Venzon D, Adde M, Kurkure PK, Nair CN, et al. Acute lymphoblastic leukemia in India: an analysis of prognostic factors using a single treatment regimen. Ann Oncol. 1999 Feb;10(2):167-76.
11. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, Camitta BM, Pullen J, Schultz KR, et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. Leukemia. 2005 May;19(5):734-40.
12. Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, Cancela Mde C. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. Rev Panam Salud Publica. 2011 Feb;29(2):96-102.
13. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. BMC Cancer. 2011 Aug 17;11:355.
14. Seif AE, Fisher BT, Li Y, Torp K, Rheam DP, Huang YS, et al. Patient and hospital factors associated with induction mortality in acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2014 May;61(5):846-52.
15. Hamre MR, Williams J, Chuba P, Bhambhani K, Ravindranath Y, Severson RK. Early deaths in childhood cancer. Med Pediatr Oncol. 2000 May;34(5):343-7.

16. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. Leukemia. 2009 Jul;23(7): 1264-9.
17. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003:102-31.
18. Kong SG, Seo JH, Jun SE, Lee BK, Lim YT. Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation. Blood Res. 2014 Mar;49(1):29-35.
19. Hargrave DR, Hann II, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS, Kinsey S, et al; Medical Research Council Working Party for Childhood Leukaemia. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). Br J Haematol. 2001 Feb;112(2):293-9.
20. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. Pediatr Hematol Oncol. 2008 Jun;25(5):385-92.
21. Gupta A, Jain S, Agrawal C, Kapoor G. Successful outcome of mucormycosis in two children on induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. Indian J Med Paediatr Oncol. 2013 Oct;34(4):313-6.
22. He YY, Wang Y, Li M, Xue L, Li CH. [Concurrent mucormycosis in children with acute lymphoblastic leukemia at induced remission stage: two case report]. [Article in Chinese] Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2014 Feb;16(2):152-4.
23. Slats AM, Egeler RM, van der Does-van den Berg A, Korbijn C, Hählen K, Kamps WA, et al. Causes of death--other than progressive leukemia--in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. Leukemia. 2005 Apr;19(4):537-44.
24. Matloub Y, Bostrom BC, Hunger SP, Stork LC, Angiolillo A, Sather H, et al. Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Blood. 2011 Jul 14;118(2):243-51.
25. Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, Caniza M, Howard SC, Barr R, et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. Br J Cancer. 2009 Apr 7;100 (7):1026-31.
26. Visser JH, Wessels G, Hesseling PB, Louw I, Oberholster E, Mansvelt EP. Prognostic value of day 14 blast percentage and the absolute blast index in bone marrow of children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 2001 Apr-May;18(3):187-91.
27. Uckun FM, Sensel MG, Sun L, Steinherz PG, Trigg ME, Heerema NA, et al. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1998 Feb 1;91(3):735-46.
28. Chen Z, Li J. [Experience in diagnosis and treatment of asparaginase-associated pancreatitis in children]. [Article in Chinese] Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2014 Nov;52(11):854-8.
29. Perry MC, Anderson CM, Donehower RC. Chemotherapy. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. Clinical Oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2004. pp. 483-535.

Pérdida de coeficiente intelectual en hijos de alfareros mexicanos

Daniel Estrada-Sánchez,[a] Bret Ericson,[a] Cuauhtémoc Arturo Juárez-Pérez,[b] Guadalupe Aguilar-Madrid,[b] Lina Hernández,[a] Sandra Gualtero,[a] Jack Caravanos[c]

Intelligence quotient loss in Mexican pottery artisan's children

Background: In Mexico, artisans frequently use lead oxide or greta in order to produce utensils, which are destined to preparation and storage of food and drinks. Additionally, the risk of lead poisoning of artisans and their families is greater than in general population, and within these families, children are the most susceptible to lead poisoning. The aim of this study was to estimate IQ loss in Mexican children from potter families exposed to lead.
Methods: Lead concentrations in soil were determined in 19 potter's homes that functioned as pottery workshops in seven Mexican states between 2009 and 2012. This information was used to estimate blood lead levels through the integrated exposure uptake biokinetic (IEUBK) model. The loss of IQ points was then estimated according to the Lanphear and Schwartz models.
Results: The mean lead concentration found in the workshops' soil was 1098.4 ppm. Blood lead levels estimated in children under 8 years old were 26.4 µg/dL and the loss of IQ points comprised from 7.13 to 8.84 points depending on the model.
Conclusions: It is possible that 11 children from families of artisans in Mexico may be losing between 7.13 to 8.84 IQ points, due to lead exposure in their houses-workshops. This loss in IQ points could have important health, economic and social impacts.

Keywords	Palabras clave
Ceramics	Cerámica
Lead	Plomo
Occupational exposure	Exposición ocupacional
Child	Niño
Environmental health	Salud ambiental

Recibido: 20/04/2016 **Aceptado:** 23/06/2016

Los orígenes y usos de esmaltes con contenido de óxido de plomo para vidriar la cerámica se remontan a la antigua Grecia y han seguido relativamente sin cambios hasta hace pocos años.[1] Aunque su uso ha disminuido a nivel mundial, actualmente son empleados para producir artesanías en varios países en Latinoamérica,[2] el Norte de África y Medio Oriente.[1] En América, los españoles introdujeron el vidriado con plomo en el siglo XVI, lo que ofreció una alternativa a la cerámica bruñida.[3] A casi cinco siglos de distancia, el vidriado con plomo se usa en al menos 20 estados de México.[2] La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (Food Drug Administration o FDA por sus siglas en inglés) determinó los niveles máximos permitidos de plomo en cerámica, en un rango de 0.5 a 3 µg/mL, según su uso.[4] En México, la *NOM-004-SSA1-2013* establece que se debe evitar el uso de plomo para producir alfarería vidriada utilitaria.[5] Sin embargo, tanto en el sector formal como en el informal, los alfareros continúan usando frecuentemente el óxido de plomo, o greta,[6] para producir utensilios, los cuales se destinan a la preparación y el almacenamiento de alimentos y bebidas. Estos utensilios son usados en todo el país, predominantemente entre la población pobre; sin embargo, por cuestiones de tradición, también son empleados por las clases media y alta mexicanas.

La mayoría de la alfarería en México se produce en hornos de baja temperatura (entre 850 y 1000 °C). Por lo tanto, estos no alcanzan los grados de fusión para formar silicatos de plomo insolubles que sean resistentes al ataque químico de alimentos y líquidos ácidos. Bajo estas condiciones, el plomo es biodisponible y puede ser fácilmente liberado en alimentos y bebidas al contacto con el vidriado.[7] Los alimentos ácidos como el jitomate, el café, el chile y el jugo de limón aceleran el proceso de lixiviación del plomo.[8] En 1991, Ávila *et al.*[9] determinaron que 58% del riesgo atribuible a niveles de plomo en la sangre de las mujeres mexicanas se debió al uso de la alfarería vidriada con plomo para preparar, servir y almacenar comida y bebidas. En una revision hecha por Caravanos *et al.* (2014) se estimaron niveles de plomo en

[a]Pure Earth, Nueva York, Estados Unidos
[b]Unidad de Investigación de Salud en el Trabajo, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México
[c]Hunter College, City University of New York/School of Public Health, Nueva York, Estados Unidos

Comunicación con: Daniel Estrada-Sánchez
Teléfono: (55) 4756 3570
Correo electrónico: daniel@pureearth.org

Resumen

Introducción: en México, los alfareros continúan usando frecuentemente el óxido de plomo o greta para producir utensilios, los cuales se destinan a la preparación y almacenamiento de alimentos y bebidas. Adicionalmente, el riesgo de intoxicación por plomo de los alfareros y sus familias es mayor que en la población general, y en tales familias, los niños son los más susceptibles a la intoxicación por plomo. El objetivo del estudio fue estimar la pérdida de puntos de coeficiente intelectual (CI) en hijos de alfareros mexicanos expuestos al plomo.
Métodos: durante el periodo de 2009 a 2012 se determinaron las concentraciones de plomo en suelo de 19 casas-talleres de alfareros en siete estados mexicanos. Esta información se utilizó para estimar el nivel de plomo en sangre, por medio del modelo biocinético integrado de absorción por exposición (IEUBK, por sus siglas en inglés). Posteriormente, se calcularon los puntos perdidos de CI según los modelos de Schwartz y Lanphear.
Resultados: la concentración promedio de plomo en suelo fue de 1098.4 ppm. Se estimó un nivel de plomo en sangre de 26.4 µg/dL para menores de 8 años. La pérdida de puntos de CI estimada fue 7.13 y 8.84, según el modelo utilizado.
Conclusión: es posible que al menos 11 niños de familias alfareras mexicanas estén perdiendo entre 7.13 y 8.84 puntos de CI, debido a la exposición al plomo en sus casas-talleres, lo que supone importantes impactos económicos, sociales y de salud.

sangre de 8.85 µg/dL en áreas urbanas y 22.24 µg/dL en áreas rurales, y se identificó que la minería, la fundición y, en mayor medida, la alfarería eran fuentes principales de exposición.[10]

Otros estudios han documentado el impacto en la salud de adultos y niños en México, debido a la fabricación de alfarería vidriada[7] y han reportado concentraciones superiores a 20 µg/dL de plomo en sangre en familias de alfareros en Tzintzuntzan, Michoacán,[11] y de más de 30 µg/dL en una comunidad alfarera del estado de Veracruz.[12] Los niños son más susceptibles a la intoxicación por plomo que los adultos.[13] Adicionalmente, el riesgo de intoxicación por plomo de los alfareros y sus familias es mayor debido a la exposición ambiental al plomo, a los alimentos cocinados en alfarería vidriada con plomo, la malnutrición, el uso del espacio laboral para la vivienda, las malas prácticas en el manejo del óxido de plomo y al hecho de que el plomo se convierte en una fuente endógena de exposición.[12,14,15]

Asimismo, la relación entre el nivel de plomo en sangre y las alteraciones en el coeficiente intelectual ha sido ampliamente estudiada.[16] El metaanálisis de Schwartz[17] encontró que el plomo afecta las neurotransmisiones y se asocia con un decremento de 2.6 puntos de coeficiente intelectual (CI) con niveles de entre 10 y 20 µg/dL de plomo en sangre.

Varios autores han estudiado la asociación existente entre los niveles de plomo en suelo y en sangre,[15,18,19,20,21] debido a la exposición ambiental al tóxico.

De la literatura revisada no se encontraron estudios relativos al impacto del plomo en el CI de la comunidad infantil alfarera, la cual representa la población más vulnerable al uso de plomo en la alfarería del barro vidriado. Por ello, el presente estudio estimó la pérdida de puntos de CI, a partir de niveles de plomo en suelo para niños que viven en hogares de alfareros, la cual es una variable más que se debe considerar en la carga de la enfermedad de la población expuesta ambiental y ocupacionalmente al plomo.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal entre noviembre de 2009 y marzo de 2012 en el cual Pure Earth (antes Blacksmith Institute) realizó mediciones de plomo en suelo en 25 viviendas de alfareros, en siete estados de México (Colima, Estado de México, Jalisco, Michoacán, Oaxaca, Puebla y Tlaxcala), como parte de las actividades de identificación y clasificación de sitios contaminados, con la intención de remediar el problema.[22,23] Se contactó a los jefes de familia que trabajaron previamente en programas del Fondo Nacional para el Fomento de las Artesanías (FONART) y, por medio de dicha institución y Pure Earth, se les invitó a participar. La selección de la muestra fue por conveniencia, ya que solo participaron aquellos alfareros que lo consintieron y que estaban interesados en conocer los niveles de plomo en el suelo de sus casas-talleres. De los 25 talleres que participaron previamente con FONART, 19 fueron seleccionados para el estudio, debido a que las actividades de aplicación y traslado del óxido de plomo (greta) dentro de esas viviendas, se llevaban a cabo en un lugar cerrado para descartar variables atmosféricas que disminuyeran significativamente los niveles de plomo en el suelo exterior.

La totalidad de las familias que participaron en el estudio pertenecían al estrato social D y subsistían principalmente de la producción de alfarería. En todos los casos se observó que los espacios para la producción son compartidos con áreas de vivienda, por lo que el área donde se aplica el óxido de plomo es de uso común para la familia.

El proceso para determinar la pérdida de puntos de CI como resultado de la exposición al plomo en

los talleres de los alfareros incluyó la evaluación de la concentración del plomo en el suelo en los talleres de alfarería, el cálculo de los niveles de plomo en sangre (con base en el modelo biocinético integrado de absorción por exposición —IEUBK, por sus siglas en inglés—) y, por último, la estimación de pérdida de puntos del coeficiente intelectual.[21,24]

Niveles de plomo ambiental

Esta investigación analizó el suelo dentro y alrededor de las casas-talleres de cada familia de artesanos, y se tomaron en promedio 10 muestras en cada taller. Un instrumento portátil de fluorescencia de rayos X (XRF, por sus siglas en inglés) fue usado para analizar la concentración de plomo del suelo superficial (Equipo: INNOV-X Alpha 6500, Woburn, Massachusetts). Este equipo mide de forma instantánea 21 metales en matrices sólidas y semisólidas de suelo.

A los propietarios de cada uno de los talleres participantes se les informó sobre los riesgos asociados a la exposición ambiental y ocupacional al plomo, así como sobre las estrategias para minimizar esta exposición. Los resultados fueron dados a conocer a los dueños de los talleres durante las evaluaciones, debido a que el tiempo de respuesta del XRF es de 15 a 30 segundos.

Como resultado de lo anterior, se aconsejó a los dueños dejar de usar óxido de plomo en todos los casos en los que existieron lecturas de plomo en suelo superiores a 400 ppm, nivel recomendado por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés).

Por otra parte, se eliminaron seis casas-talleres del análisis, debido a que sus operaciones se llevaban a cabo exclusivamente en exteriores, por lo que el suelo estaba sujeto a la dispersión o arrastre del plomo por influencias climáticas. En consecuencia, el análisis de carga de enfermedad se basó en 149 lecturas de 19 talleres de alfarería (cuadro I).

Niveles de plomo estimados

Se utilizó el modelo biocinético integrado de absorción por exposición, en la versión IEUBK win v1.1 build 11. Este modelo tóxico-cinético se puede obtener de manera gratuita y es ampliamente usado para predecir los niveles de plomo en sangre de niños de entre seis meses y siete años de edad, con base en los niveles ambientales de plomo.[25,26] El modelo IEUBK fue desarrollado por la EPA para estimar el efecto de las emisiones de las fundidoras de plomo y para evaluar las actividades de remediación en los sitios del programa Superfund.[27] Es usado en diversas aplicaciones y en la investigación científica y, por lo tanto, ha sido revisado por expertos.

El modelo IEUBK utiliza factores biocinéticos estándar de absorción como valores predeterminados, pero permite editar los valores de absorción de plomo de fuentes de aire, suelo, agua y alimentación, así como la cantidad de agua ingerida, el volumen de aire inhalado y la absorción gastrointestinal por grupos de edad.[28] También permite introducir el nivel de plomo que hay en la sangre de la madre. En este caso, se usó el modelo empleando valores predeterminados de cero (0) para aire, agua, alimentos y sangre

Cuadro I Casas-talleres de cerámica artesanal participantes (*n* = 19), estados de la república y población (de noviembre de 2009 a marzo de 2012)

Estado	Municipio	Población[2]	Talleres en la población (y estado)[2]	Talleres estudiados
Colima	Colima	24 939	5 (5)	1
Jalisco	El Grullo	21 825	10 (597)	2
México	San José del Arenal	875	(1189)	2
México	Tecomatepec	1549	(1189)	1
Michoacán	Capula	5086	600 (3435)	4
Michoacán	Santa Fé de la Laguna	4046	1000 (3435)	1
Oaxaca	Oaxaca	258 008	(2500)	1
Oaxaca	Santa María Atzompa	16 855	(2500)	2
Puebla	Zautla	18 567	1837 (1931)	2
Tlaxcala	Tenexyecac	2863	(480)	3
	Total	339 982	10 586 (México)	19

materna. Adicionalmente, se asumió que las concentraciones de plomo en el suelo exterior y del polvo en el interior eran los mismos. Los niveles predeterminados de ingesta de suelo, como 100 mg/día en el modelo IEUBK, fueron elevados a 400 mg/día, pues se consideró la mayor exposición a plomo en los lugares visitados, donde se observó, en todos los casos, un alto contenido de polvo, debido a pisos de tierra, caminos de terracería y banquetas sin pavimentar, lo cual aumenta la exposición a tóxicos.[29]

Para determinar la población de niños afectados en los 19 talleres, se asumió que todos los hogares estaban compuestos por cuatro personas, que es el número promedio de integrantes por familia en México. Adicionalmente, con los datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de 2010, se estimó que 15.2% de la población tiene entre 0 y 7 años de edad, lo que significa que alrededor de 11 niños entre 0 y 7 años viven en los 19 talleres.[30] Debido a la naturaleza del estudio y como un primer y único acercamiento con los alfareros, los jefes de familia no fueron cuestionados sobre el número de niños. La experiencia en campo de los investigadores indica que el estimado con datos del INEGI se aproxima a la realidad de forma conservadora y, por lo tanto, sirve como referente confiable.

Estimación de pérdida de puntos de CI

Una vez que se estimó el nivel de plomo en sangre, se procedió a calcular su impacto sobre el CI. Para ello, se utilizaron dos metaanálisis: el estudio de Schwartz de 1994[17] y el de Lanphear *et al.* de 2005.[31]

El trabajo de Schwartz se basó en ocho estudios de investigación que monitorearon los niveles de plomo de 2702 niños de distintos estratos socioeconómicos y con niveles de plomo en sangre entre 10 y 20 µg/dL. El metaanálisis encontró que un incremento de 10 a 20 µg/dL de plomo en sangre se traduce en una pérdida de 2.57 puntos de CI. Con esta investigación, se determinó un modelo lineal para predecir el impacto en dicho rango, por lo que la pérdida de CI se puede calcular multiplicando el nivel de plomo en sangre por 0.257.[16]

Para estimar el efecto del plomo sobre el CI en niños con menos de 10 µg/dL de plomo en sangre, el metaanálisis de Lanphear *et al.* analizó estudios prospectivos que incluían a 1333 niños.[31] La investigación tuvo en cuenta múltiples variables que podían confundir la relación de la exposición al plomo y el CI, como el género del menor, el orden de nacimiento, el peso al nacer, la educación materna, la edad materna, el estado civil, la exposición prenatal al alcohol, la exposición prenatal al tabaco, así como un índice que refleja la calidad y cantidad de estimulación emocional y cognitiva en el hogar, medido por el programa de Observación del Hogar para la Medición del Ambiente (HOME, por sus siglas en inglés). Se identificó que un modelo logarítmico-lineal predice el impacto en el CI. La ecuación de este modelo es pérdida de CI = beta * ln (nivel concurrente de plomo en sangre / punto de corte), con una beta de −2.70 y un punto de corte de 1 µg/dL. El nivel de plomo en sangre estimado para cada casa-taller fue sustituido en ambas ecuaciones para predecir la disminución en el CI.[31]

Resultados

Niveles de plomo en el suelo de casas-talleres de artesanos

Se tomaron 149 lecturas en 19 talleres. El nivel de plomo promedio (media geométrica) en el suelo dentro de las casas-talleres de los artesanos fue de 1098.4 ppm, con un intervalo de confianza (IC) al 95% de 898-1343.5 ppm (cuadro II). Más de 50% de los talleres tuvieron lecturas máximas que superaron las 5000 ppm (cuadro II). En los casos en los que las concentraciones de plomo identificadas estuvieron por encima de los niveles recomendados por la EPA (400 ppm), se les aconsejó a los propietarios detener inmediatamente el uso de óxido de plomo.

Además de plomo, el equipo XRF también determina concentraciones de otros 38 elementos. De estos, ninguna de las lecturas arrojó niveles elevados de arsénico, cadmio, mercurio o de ningún otro tóxico relevante.

Estimación de niveles de plomo en la sangre

Los niveles de plomo en la sangre se calcularon con el modelo IEUBK, con base en los valores preestablecidos de cero (0) para aire, agua, alimentos y sangre materna y utilizando la media geométrica total de los niveles de plomo en suelo de 1098.4 ppm (cuadro II), con el ya mencionado IC al 95% de 898-1343.5 ppm. Esto arrojó un nivel promedio de plomo en sangre de 26.4 µg/dL en niños menores de 8 años, con un IC al 95% de 23.2-29.8 µg/dL. Este resultado promedio es cinco veces mayor que el recomendado por el Centro de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés: Centers for Disease Control and Prevention, de los Estados Unidos (5 µg/dL).[32]

Estimación de la pérdida de CI

Con los modelos de Lanphear *et al.* y Swhwartz se estimó que los 11 niños menores de ocho años de edad, que hipotéticamente estarían viviendo en las 19 casas-talleres, probablemente tendrían una pérdida

Cuadro II Niveles de plomo en suelo (µg/g o ppm) y número de lecturas por casas-talleres de alfarería de barro vidriado con plomo (2009-2012)

No. de la casa-taller	Lecturas de plomo en suelo	Media geométrica (ppm)	IC95% (ppm)	Mediana (ppm)	Cuartiles 25 y 75 (ppm)
1	10	949.2	596.5-1510.3	847.5	415, 4485
2	8	2055.4	733.7-5757.6	847.5	258, 4485
3	22	895.3	551.9-1452.5	892.5	200, 13928
4	12	1224.4	649-2310	1151.5	266, 7536
5	8	3707.4	1664.6-8256.9	2788	1014, 26955
6	4	1100.9	119.9-10112	738	203, 25806
7	9	1415.8	833.1-2406.1	1192	486, 5269
8	6	3133.6	800.9-12259.8	1961	327, 25141
9	4	781.4	347.4-1757.5	733	322, 2274
10	9	1396.6	657.5-2966.4	1148	435, 8392
11	5	2330.5	858.2-6328.6	3672	379.5, 6350
12	3	643.5	332.8-1244.4	626	364.5, 1168
13	7	428.5	232.6-789.6	319	187, 1970
14	5	2241.5	306.3-16403.1	532	291, 27176
15	3	502.5	412.5-612.2	523.5	415, 584
16	18	447.1	292.5-683.5	378.5	120, 6227
17	3	302.6	97.9-936.0	212	140, 934
18	6	1494.5	732-3051.2	1872	495, 3694
19	7	1448.6	863.4-2430.4	1548	596, 4767
Total	149	1098.4	898-1343.5	934	120, 34385

IC95% = intervalo de confianza al 95%

entre 7.13 (Schwartz) y 8.84 (Lanphear *et al.*) puntos de CI como resultado de este tipo de exposición al plomo (cuadro III).

Discusión

Durante las últimas décadas, varios estudios han mostrado altos niveles de plomo en sangre en comunidades de alfareros en Jalisco, Michoacán y Veracruz.[11,12,14] Estos estudios han señalado que el incremento de los niveles de plomo en sangre está relacionado con tener el taller en el interior de la casa, cocinar en barro vidriado, ser niño, ser mujer y tener piso de tierra. El presente estudio estima una pérdida en promedio de 7.13 a 8.84 puntos de CI para hijos de alfareros de 19 talleres de alfarería.

En México existen 10 586 talleres registrados en el censo de alfareros del FONART.[2]

Con base en el tamaño promedio de una familia mexicana, se puede estimar que hay al menos 42 344 personas que viven en casas-talleres de alfareros en México. En caso de que las condiciones de este estudio fueran aplicables a todos los talleres registrados ante FONART, se podría estimar que aproximadamente 6436 niños menores de ocho años (15.2% del total de la población)[30] estarían en riesgo de disminuir su coeficiente intelectual como consecuencia de la exposición a niveles elevados de plomo en sus casas-talleres. Dependiendo de la elección del modelo, esta pérdida podría variar entre 7.13 y 8.84 puntos en promedio para cada niño.

Por otro lado, esa disminución puede tener un impacto social negativo. En 1998,[33] Gottfredson describió el impacto de la pérdida de puntos del CI como la circunstancia más profundamente implicada con los resultados sociales adversos (la pobreza, la falta de bienestar, la ilegitimidad y el fracaso escolar).

Los daños a la salud provocados por la exposición infantil al plomo también repercuten negativamente en la economía. El impacto se puede cuantificar a partir de los costos de salud pública, de la necesidad de recursos educativos adicionales y de la baja productividad debido al decremento en el CI. Los alfareros del barro vidriado presentan los niveles más altos de plomo en sangre, en comparación con otras poblaciones que están expuestas al plomo ocupacional y ambientalmente,[34,35] lo que incrementa el riesgo a su salud.

Cuadro III Niveles de plomo en suelo, niveles de plomo en la sangre y déficits del coeficiente intelectual en los niños que viven en las casas talleres de alfarería del barro vidriado con plomo

Niveles de plomo en suelo (ppm)	Niveles de plomo en la sangre µg/dL (< 8 años de edad)	Déficits de CI estimados (Schwartz)	Déficits de CI estimados (Lanphear)
1098.4 (media geométrica)	26.4	−7.13	−8.84
898 (95% más bajo)	23.2	−6.26	−8.49
1343.5 (95% superior)	29.8	−8.05	− 9.17

Un estudio realizado en 2002 por Landrigan *et al.*[36] examinó los costos financieros de cuatro enfermedades asociadas con la exposición de los niños a diferentes factores ambientales: la intoxicación por plomo, cáncer, asma y trastornos del desarrollo. El estudio encontró que la exposición ambiental relacionada con estas enfermedades genera aproximadamente 2.8% del total de los costos anuales de atención de salud en los Estados Unidos, lo que equivale a un costo de 54.9 mil millones de dólares.

Este estudio es importante para entender el riesgo que presenta el uso del óxido de plomo para los alfareros y sus familias.

Limitaciones del estudio

Este estudio está basado en la evaluación de niveles de plomo en suelo de 19 talleres y corresponde a una muestra por conveniencia, por lo que no es una muestra representativa del total de talleres que existen en los estados participantes, ni de todo México. Por lo tanto, los resultados no se pueden generalizar a los talleres de alfarería de todo el país.

Los investigadores notaron varios elementos que pueden influir en el riesgo a la exposición al plomo, los cuales pueden ser muy diferentes entre los talleres de los artesanos y, por lo tanto, las estimaciones realizadas en este estudio podrían variar. Estos elementos incluyen el número de habitantes, el porcentaje de niños en cada casa-taller, el volumen de producción, la distribución del espacio laboral-residencial, los materiales de los pisos de la casa-taller, las condiciones hidrográficas, los roles de trabajo, las prácticas de manejo de la greta, los hábitos de higiene, el número de niños que no están en el círculo familiar con acceso a los sitios contaminados y el uso de alfarería vidriada con greta para cocinar. Es probable que los resultados del estudio subestimen la magnitud y el alcance del problema, ya que los cálculos solo incluyen una vía de exposición al plomo (suelo) y no tuvieron en cuenta otras vías de exposición importantes, como la ingesta de alimentos contaminados con plomo y la fuente endógena ósea de la madre al producto *in utero*. Adicionalmente, este estudio analizó una sola determinación de las concentraciones de plomo en suelo, lo cual no es representativo de la exposición a lo largo de la vida en cada casa-taller y no analizó otras variables que pudieran confundir la relación de la exposición al plomo con la pérdida de puntos del CI, como las edades de los niños, la escolaridad, el estado nutricional, entre otras.

Conclusión

El presente estudio se enfocó en los puntos del coeficiente intelectual perdidos en hijos de alfareros y puede servir como una línea base para profundizar en el conocimiento del impacto del plomo en el CI, debido al oficio de la alfarería. Por otro lado, el plomo puede tener otros efectos adversos en múltiples sistemas del cuerpo humano, como el neurológico, el hematológico, el gastrointestinal, el cardiovascular y el renal.[37] Por ello los hijos de los alfareros del barro vidriado con plomo son una población en gran riesgo, por lo que debería desarrollarse con ellos un programa de vigilancia epidemiológica para cuidar de su salud, junto con la de los mismos alfareros.

Es necesario mejorar el conocimiento que se tiene sobre el costo social, económico y de salud del vidriado a base de plomo en México, aplicar las normas vigentes para eliminar del mercado este tipo de producto y concientizar a los consumidores sobre la importancia de comprar y utilizar únicamente alfarería libre de plomo; por lo tanto, es necesario que una política gubernamental permanente y efectiva logre sustituir la greta con plomo por sales no tóxicas.

Agradecimientos

Este estudio fue posible gracias a los alfareros participantes, así como al apoyo de la Annenberg Foundation, Vista Hermosa Foundation, el FONART (en especial a Mario Lugardo Covarrubias Pérez), Richard Fuller, John Keith, Kevin Chatham-Stephens y Rosalía Fascinetto Dorantes.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Greene K. Late Hellenistic and early Roman invention and innovation: The case of lead-glazed pottery. Am J Archaeol. 2007;111:653-71.
2. Fondo Nacional para el Fomento de las Artesanías (FONART). Cómo detectar la presencia de plomo en cazuelas, ollas, platos y jarros de barro esmaltado. México: FONART; 2008. Disponible en: http://alfareria.org/sites/default/files/images/ManualPruebas.pdf [Consultado el 9 de abril de 2016].
3. López G. Cerámica mexicana. México, DF: Everest; 1983.
4. Food and Drug Administration (FDA). Pesticide and chemical contaminants. Compliance program guidance manual. USA: FDA; 2005. Disponible en http://www.fda.gov/downloads/Food/ComplianceENforcement/ucm073204.pdf [Consultado el 16 de abril de 2016].
5. Secretaría de Salud (SSA). Norma oficial mexicana-nom-004-ssa1-1993. "Salud ambiental, limitaciones y requisitos sanitarios para el uso de monóxido de plomo (litargirio), óxido rojo de plomo (minio) y del carbonato básico de plomo (albayalde)". México: SSA; 1993. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/004ssa13.html [Consultado el 16 de abril de 2016].
6. Fondo Nacional para el Fomento de las Artesanías. Uso de plomo en la alfarería en México. Nueva York: Blacksmith Institute; 2010. Disponible en: http://alfareria.org/sites/default/files/images/InformePbAlfareria2010.pdf [Consultado el 16 de diciembre de 2015].
7. Romieu I, Palazuelos E, Ávila MH, Ríos C, Muñoz I, Jiménez C, et al. Sources of Lead Exposure in Mexico City. Environ Health Perspect. 1994 Apr;102 (4):384-9.
8. Feldman N, Lamp C, Craigmill AL. Lead leaching in ceramics difficult to predict. California Agriculture 53(5):20-23. Disponible en http://californiaagriculture.ucanr.org/landingpage.cfm?articleid=ca.v053n05p20&fulltext=yes
9. Ávila-Hernández M, Romieu I, Ríos C, Rivero A, Palazuelos E. Lead-glazed ceramics as major determinants of blood lead levels in Mexican women. Environ Health Perspect. 1991 Aug;94:117-20.
10. Caravanos J, Dowling R, Téllez-Rojo M, Cantoral A, Kobrosly R, Estrada D, et al. Niveles de Plomo en Sangre en México y su Implicación para la Carga Pediátrica de la Enfermedad. Ann Glob Heal. 2014; 80(4):e1,e11.
11. Olaiz-Fernández G, Rojas-Martínez R, Fortoul TI, Palazuelos E. High blood lead levels in ceramic folk art workers in Michoacan, Mexico. Arch Environ Occup Health. 1997;52(1):51-5.
12. Chantiri-Pérez JN, Azamar-Arizmendi RA, Galván-Ruíz R, Lozada-Hernández MA. Niveles de plomo en mujeres y niños alfareros. Revista Médica de la Universidad Veracruzana. Enero-junio 2003; 3(1). Disponible en https://www.uv.mx/rm/num_anteriores/revmedica_vol3_num1/articulos/niveles_plomo_muj_ninos_alfareros.html
13. Buck G, Damstra T, Díaz-Barriga F, Faustman E, Hass U, Kavlock R, et al. Toxicokinetics. In: Buck G, Damstra T, Díaz-Barriga F, Faustman E, Hass U, Kavlock R, et al. Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals. Ginebra: World Health Organization; 2006. pp.31-33.
14. Molina-Ballesteros G, Zúñiga-Charles MA, García de Alba JE, Cárdenas-Ortega A, Solís-Cámara PR. Exposición a plomo en una población de alfareros. Arch Investig Medica. 1980;11(1):147-55.
15. Molina-Ballesteros G, Zúñiga-Charles MA, Cárdenas-Ortega A, Solís-Cámara PR, Solís-Cámara PV. Concentración de plomo en sangre de niños de familias alfareras / Lead concentration in the blood of children in families of potters. Bol Of Sanit Panam. 1982;92(1):33-40.
16. Kaufman A. Do low levels of lead produce IQ loss in children? A careful examination of the literature. Arch Clin Neuropsychol. 2001;16(4):303-41. Disponible en http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887617700000846
17. Schwartz J. Low-level lead exposure and children's IQ: a meta-analysis and search for a threshold. Int J Environ Resour Res. 1994;65:42-55.
18. Mielke HW, Gonzales CR, Powell E, Jartun M, Mielke PW. Nonlinear association between soil lead and blood lead of children in metropolitan New Orleans, Louisiana: 2000-2005. Sci Total Environ. 2007 Dec 15;388(1-3):43-53.
19. Zahran S, Mielke HW, Gonzales CR, Powell ET, Weiler S. New Orleans before and after Hurricanes Katrina/Rita: a quasi-experiment of the association between soil lead and children's blood lead. Environ Sci Technol Lett. 2010;44(12):4433-40.
20. Laidlaw MAS, Taylor MP. Potential for childhood lead poisoning in the inner cities of Australia due to exposure to lead in soil dust. Environ Pollut [Internet]. 2011;159(1)1-9.
21. Caravanos J, Chatham-Stephens K, Ericson B, Landrigan PJ, Fuller R. The burden of disease from pediatric lead exposure at hazardous waste sites in 7 Asian countries. Int J Environ Resour Res. Elsevier; 2013 Jan;120(2012):119-25.
22. Ericson B, Caravanos J, Chatham-Stephens K, Landrigan P, Fuller R. Approaches to systematic assessment of environmental exposures posed at hazardous waste sites in the developing world: the Toxic Sites Identification Program. Environ Monit Assess. 2013 Feb;185(2):1755-66.
23. Caravanos J, Gualtero S, Dowling R, Ericson B, Keith J, Hanrahan D, et al. A simplified risk-ranking system for prioritizing toxic pollution sites in low- and middle-income countries. Ann Glob Heal. 2014;80 (4):278-85.
24. Chatham-Stephens K, Caravanos J, Ericson B, Landrigan P, Fuller R. The pediatric burden of disease from lead exposure at toxic waste sites in low and middle income countries. Int J Environ Resour Res. 2014;132:379-83.
25. Hogan K, Marcus A, Smith R, White P, Al HET. Integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children: Empirical comparisons with epidemiologic data. Environ Health Perspect. 1998;106(6):1557-67.
26. White PD, Van Leeuwen P, Davis BD, Maddaloni M, Hogan KA, Marcus AH, et al. The conceptual structure of the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children. Environ Health Perspect. 1998 Dec;106(Suppl 6):1513-30.
27. Environmental Protection Agency (EPA). Lead at Superfund Sites: Frequent questions from risk assessors on the Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) model. Washington, USA: EPA; 2013. Disponible en https://www.epa.gov/superfund/lead-superfund-sites-frequent-questions-risk-assessors-integrated-exposure-uptake [Consultado el 16 de diciembre de 2015]
28. O'Flaherty EJ. A physiologically based kinetic model for lead in Children and Adults. Environ Health Perspect. 1998 Dec;106:1497-9.
29. Sun L, Meinhold C. Gastrointestinal absorption of plutonium by the Marshall Islanders. Health Phys. 1997; 73(1):167-75.
30. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Censo de población y vivienda 2010. México: INEGI; 2014. Disponible en: http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/ccpv/cpv2010/ [Consultado el 16 de diciembre de 2015]
31. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: An international pooled analysis. Environ Health Perspect. 2005 Mar;113(7):894-9.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Blood lead levels in children. Atlanta, USA: CDC; 2010. Disponible en http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6213a3.htm [Consultado el 16 de diciembre de 2015]
33. Gottfredson LS. The general intelligence factor. Sci Am Present. 1998;9:24-9.
34. Aguilar-Garduño C, Lacasaña M, Téllez-Rojo MM, Aguilar-Madrid G, Sanin-Aguirre LH, Romieu I, et al. Indirect lead exposure among children of radiator repair workers. Am J Ind Med. 2003;43(6):662-7.
35. Dykeman R, Aguilar-Madrid G, Smith T, Juárez-Pérez CA, Piacitelli GM, Hu H, et al. Lead exposure in Mexican radiator repair workers. Am J Ind Med. 2002 Mar;41(3):179-87.
36. Landrigan PJ, Schechter CB, Lipton JM, Fahs MC, Schwartz J. Environmental pollutants and disease in American children: Estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities. Environ Health Perspect. 2002 Jul;110(7):721-8.
37. World Health Organization (WHO). International Programme on Chemical Safety. Lead. Switzerland: WHO; 2014. Disponible en http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/lead/en/ [Consultado el 16 de diciembre de 2015]

Detección de riesgo cardiovascular en trabajadores del sector salud con base en los criterios OMS/JNC 7/ATP III

Roma Rubí Rodríguez-Reyes,[a] José Eduardo Navarro-Zarza,[a] Tania Leticia Tello-Divicino,[a] Isela Parra-Rojas,[b] Oscar Zaragoza-García,[b] Iris Paola Guzmán-Guzmán[b]

Detection of cardiovascular risk in healthcare workers on the basis of WHO/JNC 7/ATP III criteria

Background: Anthropometric and blood pressure measurements are significant parameters in the assessment of cardiovascular risk (CVR). The aim was to establish the distribution of clinical-anthropometric parameters in health care workers according to the criteria established by WHO/JNC 7/ATP III.
Methods: Observational, cross-sectional study in 350 workers of a general hospital. Definitions of anthropometric alterations were made considering the criteria established by WHO and the Asian ATP III, while altered blood pressure was defined by criteria JNC 7 and ATP III.
Results: The average age of workers was 34 years. The prevalence of obesity, abdominal obesity, and impaired waist-hip ratio (WHR) was higher according to the ATP III criteria. The distribution of obesity prevailed in females, administrative personnel, and nursing according to WHO criteria, but there were no differences according to ATP III criteria. The WHR predominated in females and impaired blood pressure in males. 50% showed impaired capillary glucose. The number of anthropometric and clinical abnormalities, as well as its combinations, varied; most often it was found in one and three alterations with WHO and ATP III criteria, respectively.
Conclusion: The prevalence of CVR factors in health workers is high, which is why we suggest to implement immediate action strategies to reduce its comorbidities and the institutional and personal costs related to these factors; we also encourage to apply the ATP criteria to decrease the subdiagnostic of CVR in this population.

Keywords	Palabras clave
Risk factors	Factores de riesgo
Cardiovascular diseases	Enfermedades cardiovasculares
Health care sector	Sector de atención de salud
Workers	Trabajadores

Recibido: 08/04/2016 **Aceptado:** 23/06/2016

Las enfermedades cardiovasculares representan la tercera causa de muerte en la población mexicana y su prevalencia se ha incrementado debido al aumento de los factores de riesgo, como la obesidad y sus comorbilidades. La alteración de la tensión arterial, así como la antropometría corporal definida por el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia abdominal y el índice cintura-cadera (ICC) han sido parámetros considerados en la evaluación del riesgo cardiovascular por distintos consensos establecidos por organismos nacionales e internacionales. De estos, los de mayor importancia epidemiológica y clínica son los propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1] y el Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol[2] (NCEP-ATP III), el cual recientemente ajustó sus criterios para la valoración de síndrome metabólico en población de origen asiático, esto debido a las diferencias antropométricas respecto a la población caucásica y la de América del norte y cuyos criterios resultan más estrictos respecto a los establecidos por la OMS.

En las últimas décadas se ha observado un notable incremento de las enfermedades crónicas no trasmisibles asociadas a estilos de vida no saludables. En población adulta el sobrepeso y la obesidad se asocian con una mayor mortalidad por todas las causas,[3] particularmente el aumento en el ICC revela mayor riesgo cardiovascular[4] y el perímetro de cintura asociado a un IMC elevado constituye un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiaca coronaria y diabetes tipo 2 (DT2).[5] La obesidad en sí misma es una enfermedad crónica y un reconocido factor de riesgo para muchas otras comorbilidades. Existe evidencia sobre el efecto del estilo de vida y factores relacionados con el empleo en la salud de las personas. En el personal profesional del área de salud se ha descrito la presencia de síndrome de agotamiento emocional relacionado con el estrés crónico que se genera en la atención de los pacientes, depresión, sedentarismo, ansiedad, así como las jornadas de trabajo acumuladas, las cuales favorecen cambios en los patrones de conducta del sueño y alimenticios y, con ello, la ganancia de peso

[a]Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Chilpancingo "Dr. Raymundo Abarca Alarcón"
[b]Unidad Académica de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero

Chilpancingo, Guerrero, México

Comunicación con: Iris Paola Guzmán-Guzmán
Teléfono: (747) 472 5503
Correeo electrónico: pao_nkiller@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: las medidas antropométricas y de presión arterial son parámetros significativos para evaluar el riesgo cardiovascular (RCV). Comparamos la distribución de alteraciones clínico-antropométricas en trabajadores del área de la salud según criterios de la OMS/JNC 7/ATP III.
Métodos: estudio observacional y transversal en 350 trabajadores de un hospital general. Las alteraciones antropométricas se definieron según los criterios establecidos por la OMS y el ATP III modificado; la tensión arterial alterada, según los criterios del JNC-7 y el ATP III.
Resultados: el promedio de edad fue de 34 años. La prevalencia de obesidad, obesidad abdominal e ICC alterado fue mayor según el ATP III. La distribución de la obesidad predominó en el género femenino, el personal administrativo, el auxiliar y el de enfermería según criterios de la OMS, pero no hubo diferencias significativas según el ATP III. El ICC alterado predominó en el género femenino y la tensión arterial alterada en el género masculino. El 50% presentó glucosa capilar alterada. Se presentó con mayor frecuencia la alteración de un parámetro con criterios OMS y de tres parámetros con criterios ATP III.
Conclusión: la prevalencia de factores de RCV en estos trabajadores es elevada, por lo que se sugieren estrategias de intervención inmediata que reduzcan las comorbilidades y los gastos personales e institucionales en su atención; además, se recomienda implementar los criterios ATP III para disminuir el subdiagnóstico de los factores de RCV en esta población.

y la alteración de las funciones clínico-metabólicas normales.[6] En este estudio se compara la distribución de alteraciones clínico-antropométricas en el personal trabajador del área de la salud de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del Joint National Committee 7 (JNC 7) y del Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol (NCEP ATP III), para poder determinar los factores de riesgo cardiovascular presentes en la población laboral, lo que permitirá el diseño de estrategias de intervención que mejoren el estado de salud del personal trabajador y permitirá prevenir el riesgo de morbimortalidad, cuestión que repercutirá benéficamente para el sistema de salud y la atención del derechohabiente.

Métodos

Se hizo un estudio observacional de tipo transversal en un grupo de trabajadores del Hospital General "Dr. Raymundo Abarca Alarcón", de la ciudad de Chilpancingo, en Guerrero, México. El consentimiento informado fue obtenido de todos los participantes y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital. Se evaluaron 350 adultos en un rango de edad de 18 a 75 años. La población de estudio incluyó personal médico, de enfermería, de laboratorio clínico, administrativo y auxiliar (personal de intendencia, seguridad y cocina). A todos se les realizó somatometría, se les determinó peso y talla empleando una báscula marca Nuevo León, con estadímetro incorporado, con precisión de 100 g y 1 cm, respectivamente. La circunferencia de cintura se determinó en una posición de pie, con los trabajadores rectos y con el abdomen relajado, con los brazos a los lados del cuerpo y los pies juntos; la medida se tomó en un plano horizontal al nivel de la parte más angosta del torso; en los individuos obesos se identificó la línea horizontal más pequeña entre las costillas y la cresta iliaca. La medición se realizó al final de una espiración normal, sin comprimir la piel con la cinta. Las tensiones sistólica y diastólica se determinaron por duplicado con un baumanómetro de tipo aneroide marca Riester en posición sentada y con un reposo previo e intervalos de cinco minutos entre cada medición. La determinación de la glucosa capilar se llevó a cabo empleando un glucómetro One Touch, modelo Select Simple.

Para la clasificación de sobrepeso, obesidad, obesidad abdominal e ICC de riesgo cardiovascular fueron considerados los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los del Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol (NCEP ATP III), modificados para la población asiática; asimismo, los parámetros para definir prehipertensión e hipertensión arterial fueron los establecidos por el JNC 7[7] y la tensión arterial elevada por el ATP III.

El análisis estadístico fue realizado con el *software* STATA, versión 9.2. Las variables de tipo cualitativo nominal fueron expresadas como proporciones y las diferencias fueron calculadas usando la prueba de chi cuadrada. Las variables continuas no mostraron distribución normal, por lo que se expresaron como medianas y percentiles 5 y 95. Las diferencias entre grupos fueron determinadas mediante las pruebas de U de Mann-Whitney. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Se evaluaron parámetros antropométricos y clínicos en 350 trabajadores del Hospital General "Dr. Raymundo Abarca Alarcón" de la ciudad de Chilpancingo. Una mayor proporción de población femenina

Cuadro I Características antropométricas y clínicas del personal laboral del sector salud

Variable	Femenino (*n* = 215)		Masculino (*n* = 135)		Total (*n* = 350)		*p*
	Med	Rango	Med	Rango	Med	Rango	
Edad (en años)	34	22-54	34	21-57	34	22-56	0.76
Talla (en cm)	155	144-168	168	155-179	159	146-176	< 0.001
Peso (en kg)	63	48-86	77.6	57.5-103	67	50-96.5	< 0.001
IMC (en kg/m^2)	26.3	20.4-34.7	27.6	20.6-35.4	26.9	20.5-34.8	0.015
Cintura (en cm)	86	70-105	95	72-111	90	71-109	< 0.001
Cadera (en cm)	100	88-119	103	88-116	101	88-116	0.040
ICC	0.85	0.74-0.97	0.92	0.79-1.0	0.88	0.76-1.0	< 0.001
TAS (en mmHg)	110	90-132	120	100-140	110	90-140	< 0.001
TAD (en mmHg)	70	60-86	79	60-90	70	60-90	0.004
Glucosa (en mg/dL)	100	77-179	99	75-139	99	77-169	0.18

Los datos mostrados son medianas (los rangos son de los percentiles 5 y 95). Para la prueba comparativa entre grupos se usó la prueba de Mann-Whitney. Los valores de $p < 0.05$ son considerados estadísticamente significativos Med = mediana; IMC = índice de masa corporal; ICC = índice cintura-cadera; TAS = tensión arterial sistólica; TAD = tensión arterial diastólica

fue incluida, sin diferencias significativas respecto al rango de edad. En ambos géneros se observó un índice de masa corporal (IMC) representativo de sobrepeso. En la comparación a partir del género, tanto los perímetros corporales como las tensiones arteriales fueron mayores en el género masculino. Por otra parte, los niveles de glucosa no mostraron diferencias significativas (cuadro I).

En el cuadro II se muestra según el género y en función de los criterios establecidos por la OMS y los criterios del ATP III, así como los del JNC 7 para la tensión arterial, la prevalencia de alteraciones antropométricas y clínicas que determinan riesgo cardiovascular. Se observa que, según la OMS, el sobrepeso predominó sobre la obesidad, mientras que, de acuerdo con los criterios del ATP III, la categoría de obesidad fue la predominante. Respecto a la obesidad abdominal, según los criterios de la OMS, esta es más frecuente en la población femenina; sin embargo, con criterios del ATP III el 70% de la población padece obesidad abdominal sin predominio de género. Otro rasgo valorado con ambos criterios (OMS/ATP III) fue el ICC, según el cual la población en mayor riesgo fue la del género femenino. Respecto a la tensión arterial alterada, de acuerdo con ambos criterios el predominio fue masculino, con una elevada prevalencia de prehipertensión. Por otro lado los niveles de glucosa capilar no mostraron diferencias significativas según el género.

Ahora bien, en la evaluación de las alteraciones clínico-antropométricas con base en el área laboral y de acuerdo con los criterios de la OMS, el sobrepeso predominó en el personal administrativo, mientras que la obesidad en el personal auxiliar y la obesidad abdominal en el de enfermería, siendo estas dos últimas poblaciones las de mayor prevalencia de ICC alterado; la prehipertensión y la hipertensión predominaron en el personal auxiliar y médico, respectivamente, y la glucosa alterada en el personal de enfermería y en el auxiliar (cuadro III). De acuerdo con los criterios del ATP III, ninguna alteración predominó significativamente en una población en particular, por lo que todas se vieron afectadas de manera muy similar: aproximadamente 70% de cada población laboral mostró obesidad y un ICC alterado, el 80% de los administrativos y auxiliares presentaron obesidad abdominal, además de que el 50% de la población mostró glucosa capilar alterada (cuadro III).

En las figuras 1 y 2 se muestra la prevalencia del número de alteraciones clínico-antropométricas. De acuerdo con los criterios de la OMS, en el 35% de la población predominó solo una alteración clínico-antropométrica, mientras que según los criterios del ATP III el 33% mostró tres alteraciones y solo el 17% tuvo una alteración. En la evaluación del tipo de alteración más frecuente o su combinación, según criterios de la OMS el 17% no presentó ninguna, el 20% solo tensión arterial alterada y el 12% la combinación obesidad abdominal + ICC alterado y tensión arterial alterada (cuadro IV). Sin embargo, según los criterios del ATP III solo el 10% de la población no presentó ninguna alteración clínico-antropométrica, un 25% la combinación obesidad abdominal + ICC alterado + glucosa alterada y el 21% la combinación obesidad abdominal + ICC alterado (cuadro IV).

Cuadro II Prevalencia de alteraciones clínico-antropométricas del personal laboral del sector salud

Criterios OMS/JNC 7	Total (*n* = 350)		Femenino (*n* = 215)		Masculino (*n* = 135)		*p*	Criterios ATP III*	Total (*n* = 350)		Femenino (*n* = 215)		Masculino (*n* = 135)		*p*
	n	%	*n*	%	*n*	%			*n*	%	*n*	%	*n*	%	
Peso categorizado							0.008	Peso categorizado							0.007
Normopeso	109	31.14	80	37.2	29	21.5		Normopeso	60	17.1	46	21.4	14	10.4	
Sobrepeso	161	46	89	41.4	72	53.3		Sobrepeso	51	14.6	35	16.3	16	11.8	
Obesidad	80	22.86	46	21.4	34	25.2		Obesidad	239	68.3	134	62.3	105	77.8	
TA (JNC 7)							< 0.001	TA (mmHg)							< 0.001
Normotenso	145	41.4	105	48.8	40	29.6		TAS (< 130)	289	82.6	192	89.3	97	71.9	
Prehipertensión	166	47.4	95	44.2	71	52.6		TAS (≥ 130)	61	17.4	23	10.7	38	28.1	
Hipertensión	39	11.2	15	7	24	17.8		TAD (< 85)	322	92.0	204	94.9	118	87.4	0.0012
								TAD (≥ 85)	28	8.0	11	5.1	17	12.6	
Glucosa mg/dL							0.24	Glucosa (mg/dL)							
< 100	252	72	150	69.8	102	75.6		< 100	176	50.3	107	49.8	69	51.1	
≥ 100	98	28	66	30.2	33	24.4		≥ 100	174	49.7	108	50.2	66	48.9	
Obesidad abdominal							< 0.001	Obesidad abdominal							0.24
No (< 88 M, < 102 H)	219	62.6	115	53.5	104	77		No (< 80 M, < 90 H)	99	28.3	56	26.1	43	31.8	
Sí (≥ 88 M, ≥102 H)	131	37.4	100	46.5	31	23		Sí (≥ 80 M, ≥ 90 H)	251	71.7	159	73.9	92	68.2	
ICC categorizado							0.03	ICC categorizado							< 0.001
≤ 0.85 M, < 0.95 H	206	58.9	117	54.4	89	65.9		< 0.80 M, < 0.90 H	102	29.1	47	21.9	55	40.7	
> 0.85 M, ≥ 0.95 H	144	41.1	98	45.6	46	34.1		≥ 0.80 M, ≥ 0.90 H	248	70.9	168	78.1	80	59.3	

Los datos mostrados son proporciones. Los valores de $p < 0.05$ son considerados estadísticamente significativos y para ello se usó chi cuadrada OMS = Organización Mundial de la Salud; JNC 7 = Joint National Committee 7; ATP III = [criterios del] Tercer Panel de Tratamiento para el Adulto, en el cual se considera a la población asiática (del inglés Adult Panel Treatment III); TA = tensión arterial; M = mujeres; H = hombres; ICC = índice cintura-cadera; TAS = tensión arterial sistólica; TAD = tensión arterial diastólica

Discusión

Los parámetros antropométricos relacionados con la obesidad son actualmente los más fáciles de determinar en la evaluación del riesgo cardiovascular (RCV). Se sabe que el tipo de empleo puede condicionar cambios conductuales que favorecen el desarrollo de enfermedades. En este estudio realizado en personal trabajador del sector salud se encontró de manera general un IMC representativo de sobrepeso, mayores presiones alteradas en el género masculino y niveles de glucosa cercanos al valor límite superior recomendado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, American Diabetes Association).[8] Según la OMS, México presentó en 2012 el segundo lugar en obesidad con una prevalencia del 32.7% y una obesidad abdominal del 74.0%, la cual fue mayor en mujeres (82.8%) que en hombres (64.5%).[9] Datos de la Encuesta Nacional de Salud 2012 (ENSANUT 2012) refieren que alrededor del 70% de la población adulta mexicana presenta sobrepeso u obesidad, 31.5% hipertensión arterial y 9.2% diagnóstico previo de diabetes tipo 2 (DT2).[10] La elevación de la tensión arterial se ha atribuido preponderantemente en el género masculino a un componente hormonal: la testosterona, que es un andrógeno que incrementa la presión sanguínea e induce vasodilatación.[11] La ADA ha recomendado como normales los valores de glucosa de menos de 100 mg/dL, por lo que los valores de glucosa reportados en esta población parecen representar un importante factor de riesgo latente para el desarrollo de DT2 y enfermedad cardiovascular (ECV).

En la definición de un factor de RCV se han considerado diferentes valores de corte. Los criterios de la OMS han sido los más empleados epidemiológicamente; sin embargo, se ha descrito que los criterios del ATP III predicen mejor la aparición de complicaciones cardiovasculares. Recientemente en población de origen asiático se ha recomendado el uso de los parámetros ATP III modificados, esto debido a las diferencias antropométricas según el origen étnico, por lo que aplicar estos criterios en poblaciones antro-

Cuadro III Prevalencia de alteraciones clínico-antropométricas según el área laboral del sector salud

Criterios OMS/JNC 7	Médico (*n* = 52)		Enfermería (*n* = 158)		Laboratorio (*n* = 23)		Administrativo (*n* = 36)		Auxiliar (*n* = 81)		*p*
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	
Sobrepeso	24	46.15	70	44.3	11	47.8	20	55.6	36	44.4	0.79
Obesidad	11	21.15	34	21.5	5	21.7	6	16.7	24	29.6	
Obesidad abdominal	11	21.15	69	43.7	9	39.1	10	27.8	32	39.5	0.038
ICC alterado	14	26.92	69	43.6	8	34.8	15	41.7	38	46.9	0.18
Prehipertensión	23	44.23	69	43.7	12	52.2	17	47.2	45	55.6	0.05
Hipertensión	9	17.3	10	6.33	3	13	4	11.1	13	16.05	
Glucosa (≥ 110 mg/dL)	12	23.1	44	27.8	5	21.7	8	22.2	29	35.8	0.39
Criterios ATP III											
Sobrepeso	8	15.4	20	12.66	6	26.1	6	16.7	11	13.6	0.43
Obesidad	35	67.3	104	65.8	16	69.6	26	72.2	58	71.6	
Obesidad abdominal	33	63.5	110	69.6	17	73.9	28	77.8	63	77.8	0.37
ICC alterado	38	73.1	113	71.5	15	65.2	26	72.2	56	69.1	0.95
TAS (≥ 130 mmHg)	10	19.2	21	13.3	3	13	10	27.8	17	21	0.22
TAD (≥ 85 mmHg)	6	11.5	6	3.8	3	13	3	8.3	10	12.3	0.10
Glucosa (≥ 100 mg/dL)	23	44.2	80	50.6	10	43.5	18	50	43	53.1	0.84

El personal auxiliar estuvo conformado por personal de mantenimiento, seguridad, cocina e intendencia
OMS = Organización Mundial de la Salud; JNC 7 = Joint National Committee 7; ATP III = [criterios del] Tercer Panel de Tratamiento para el Adulto, en el cual se considera a la población asiática (del inglés Adult Panel Treatment III); ICC = índice cintura-cadera; TAS = tensión arterial sistólica; TAD = tensión arterial diastólica

pométricamente similares podría evidenciar una estimación real de factores de riesgo cardiovascular. En este estudio se encontró una prevalencia elevada de alteraciones clínicas y antropométricas, específicamente en el género masculino. De acuerdo con los criterios de la OMS se observó que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad predominó en el género masculino, mientras que la obesidad abdominal y el ICC alterado en el femenino (46.5 y 45.6%, respectivamente). La prevalencia de sobrepeso y obesidad fue similar a los datos reportados por la encuesta Nacional de Salud y Nutrición por Entidad Federativa para el estado de Guerrero (ENSANUTEF 2012)[12] y la ENSANUT 2012,[10] encuestas que consideran criterios de la OMS; sin embargo, de acuerdo con los criterios del ATP III, el sobrepeso se observó predominantemente en el género femenino (16.3%) y la obesidad en el género masculino (77.8%); asimismo, la obesidad abdominal y el ICC alterado predominaron en el género femenino (73.9 y 78.1%, respectivamente), por lo que las mujeres representan una población de mayor riesgo cardiovascular. Por otra parte, la prevalencia de prehipertensión e hipertensión arterial (criterios JNC 7) en el actual estudio fue de 47 y 11.2%, respectivamente, y predominó en el género masculino; sin embargo, se observó una prevalencia mayor de tensión arterial alterada (criterios ATP III). Guzmán-Guzmán *et al.* reportaron en una población adulta de 20 a 85 años de edad del estado de Guerrero, México, una prevalencia similar de hipertensión arterial (11.56%) y asociaron el incremento de la tensión arterial con la edad, el género y la grasa corporal; empero, la prevalencia que reportaron para prehipertensión en población general fue menor (26.5%),[13] lo que sugiere que el personal de salud está expuesto a factores causantes de la alteración de la tensión arterial. Montes de Oca-García *et al.* reportaron en el personal médico del servicio de Urgencias del Hospital General 25 de la Ciudad de México, una elevada prevalencia de hipertrigliceridemia y de obesidad abdominal, y establecieron que eran factores de riesgo para hipertensión arterial.[14] Otro estudio realizado en trabajadores pertenecientes a hospitales públicos provinciales de la ciudad de Córdoba, Argentina, reportó prevalencias de alteraciones del sueño en un 14.1% y su relación con la alteración de la tensión arterial (12.4%).[15] Abreu-Dávila, en personal profesional del área de salud de atención en cuidados intensivos de Venezuela, mostró mayor prevalencia de estrés en el personal médico y de enfermería y sugirió que el estrés crónico puede estar relacionado con cambios en los patrones de conducta, de sueño y con ello también con la ganancia de peso; asoció estos cambios con la alteración de la presión arterial y con una mayor prevalencia de alteraciones clínico-antropométricas.[6]

En nuestro estudio y de acuerdo con los criterios de la OMS y el JNC 7, la obesidad abdominal predominó significativamente en el personal de enfermería (43.7%, $p = 0.038$) y la prehipertensión y la hipertensión arterial en el personal auxiliar (55.6 y 16.05%) y médico (44.23 y 17.3%). González-Baltazar *et al.* reportaron, en médicos y enfermeras de una institución pública de salud en Guadalajara (México), una prevalencia de 15% de hipertensión arterial y 63% para sobrepeso y obesidad, de la cual predominó la obesidad grado 2;[16] sin embargo en nuestra población, los médicos, enfermeras, personal de laboratorio, personal auxiliar y administrativo presentaron una mayor prevalencia de obesidad y una alteración de la tensión arterial de acuerdo con los criterios del ATP III, lo que indica que los trabajadores presentan un menor nivel de salud que la población a la que atienden, aunado a que la presencia de enfermos crónicos entre el personal de salud conlleva a una disminución en la calidad de la atención al usuario de los servicios de salud.

De acuerdo con los criterios de la OMS, el personal de enfermería mostró mayor obesidad abdominal y si se toma en cuenta el ATP III, un mayor riesgo cardiovascular asociado a la alteración del ICC. Miller *et al.* reportaron una prevalencia aproximada del 54% de sobrepeso y obesidad en enfermeras de Las Vegas;[17] Mata *et al.*, en personal de enfermería en su mayoría mujeres de 21 a 64 años de edad, de la Clínica Hospital ISSSTE-CALI de Ensenada, Baja California, México, reportaron una prevalencia de 55% de presencia de sobrepeso y obesidad;[18] Zonana Nacach *et al.* reportaron 9.6% de circunferencia de cintura anormal,[19] mientras que Martínez-Hernández *et al.* reportaron en el 2012 una prevalencia de obesidad central del 47.1%.[20] En relación con esto Smith *et al.* reportaron que enfermeras canadienses que trabajan en el turno nocturno o mixto presentan un IMC mayor que aquellas que tienen un horario regular diurno.[21] Por lo tanto, se considera al personal de enfermería como un grupo de riesgo poco estudiado en nuestro país y, desafortunadamente, con alta prevalencia de obesidad, por lo que se deben implementar estrategias de intervención para disminuir su exceso de peso, ya que este personal juega un papel importante en la educación de los pacientes.

Por otra parte de acuerdo con los criterios de la OMS, alrededor del 25% de la población, preferentemente personal auxiliar, mostró niveles de glucosa elevados, mientras que de acuerdo con los criterios ATP III la población afectada es de aproximadamente 50%, cifras superiores a las referidas por otros estudios, en los que el 2.9% de la población laboral del sector salud presentó niveles alterados de glicemia basal,[20] 4.9% de hiperglucemia según los criterios ATP III,[22] e intolerancia a la glucosa en un 4.6%.[23] Se conoce que la grasa corporal localizada a nivel central se asocia con resistencia a la insulina.[24] En población infantil de la misma región en el estudio de Guzmán-Guzmán e*t al.* se reportó la presencia de glucosa alterada en un 33.3%, la cual fue más frecuente en niños con obesidad y uno de los principales componentes del síndrome metabólico.[25] Es importante resaltar que en la población analizada son muy frecuentes la obesidad y la adiposidad central, determinadas por el perímetro de cintura y el ICC, todo esto con base en los criterios de la OMS y del ATP III.

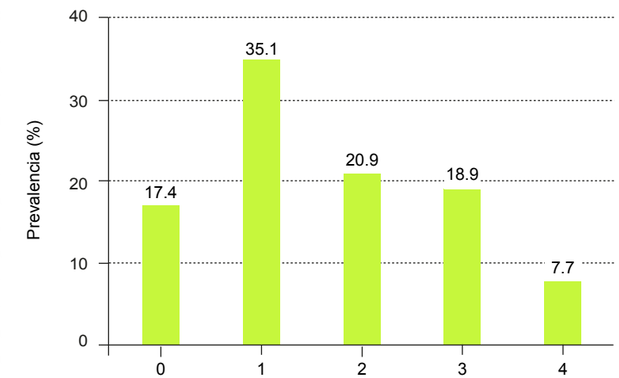


Figura 1 Número de alteraciones clínico-antropométricas que según los criterios OMS/JNC 7 estuvieron presentes en la población trabajadora del Hospital General "Raymundo Abarca Alarcón" (se consideró la presencia de índice cintura-cadera alterado, obesidad abdominal, prehipertensión e hipertensión, glucosa alterada)

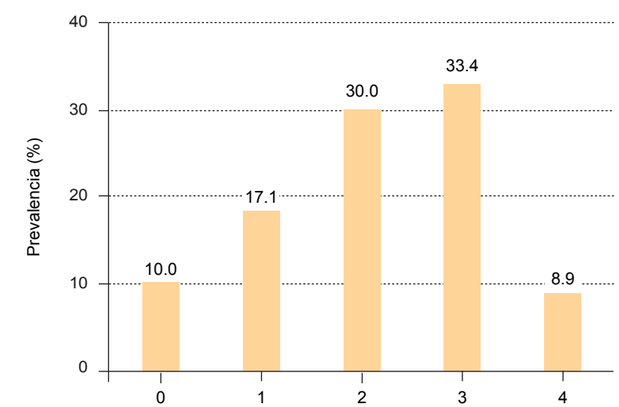


Figura 2 Número de alteraciones clínico-antropométricas en la población trabajadora del Hospital General "Raymundo Abarca Alarcón" según los criterios del ATP III (para esto se tomó en cuenta la presencia de índice cintura-cadera alterado, obesidad abdominal, tensión arterial elevada y glucosa alterada)

Cuadro IV Alteraciones antropométricas y clínicas (y sus combinaciones más frecuentes) del personal laboral del sector salud

Criterios OMS/JNC 7			Criterios ATP III		
Parámetros	*n*	%	Parámetros	*n*	%
Ninguno	61	17.4	Ninguno	35	10
TA*	72	20.6	Ob abdominal + ICC* + glucosa*	87	24.9
Ob abdominal + ICC* + TA*	43	12.29	Ob abdominal + ICC*	74	21.1
Ob abdominal + ICC* + glucosa*	27	7.7	Ob abdominal + ICC* + TA* + glucosa*	31	8.9
Glucosa*	23	6.57	Ob abdominal + ICC* + TA*	24	6.9
Ob abdominal + ICC*	18	5.14	Glucosa*	24	6.9
			ICC* + TA*	19	5.43

*Parámetro alterado. Los datos mostrados son proporciones
OMS = Organización Mundial de la Salud; JNC 7 = Joint National Committee 7; ATP III = [criterios del] Tercer Panel de Tratamiento para el Adulto, en el cual se considera a la población asiática (del inglés Adult Panel Treatment III); TA = tensión arterial; Ob = obesidad; ICC = índice cintura-cadera

En estudios previos que se han realizado en el personal de salud, se ha determinado la prevalencia conjunta de alteraciones clínico-antropométricas, las cuales son consideradas factores de riesgo cardiovascular; en esos estudios se han encontrado factores de riesgo asociados con estas alteraciones, como el antecedente familiar de ECV, hábitos de alimentación no saludables, el consumo de alcohol y tabaco.[19,26,27] En el presente estudio, de acuerdo con los criterios de la OMS y del JNC 7, predominó la presencia de un parámetro metabólico alterado, lo cual estuvo representado principalmente por la tensión arterial alterada, mientras que según los criterios del ATP III predominó la presencia de tres parámetros alterados, representados por la presencia de obesidad abdominal, ICC alterado y glucosa alterada, lo cual demuestra una subestimación importante del riesgo cardiovascular determinada por parámetros clínico-antropométricos con base en los criterios de la OMS, así como por una mayor sensibilidad de los criterios del JNC 7 en la identificación de la alteración de la tensión arterial. Es importante resaltar la variabilidad en cuanto al parámetro alterado, el cual es determinado por ambos criterios. Algunos estudios refieren que solo una minoría de los trabajadores de la salud son conscientes del desarrollo del síndrome metabólico en relación con la presencia de obesidad y obesidad abdominal; de estos, son los médicos los que muestran más sensibilización.[28,29] El desarrollo de síndrome metabólico ha estado íntimamente relacionado con cambios en la antropometría corporal.[30] En un estudio realizado en personal de salud de una unidad de medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social, la presencia de síndrome metabólico fue elevada (40%) y fueron los estomatólogos, los laboratoristas y las trabajadoras sociales los más afectados (62%), seguidos de las enfermeras (42%), los médicos (32%) y las asistentes médicas (30%).[31] También se ha reportado que la población que labora en hospitales, independientemente de la edad y el género, presenta una frecuencia mayor de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles.[32] Un estudio latinoamericano realizado entre 1999 y 2003, el INTERHEART, reportó que la obesidad y la hipertensión son factores de riesgo importantes para el desarrollo de infarto al miocardio.[33] Además, una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en personal joven dedicado al cuidado de la salud (enfermeras y auxiliares) ha sido demostrada, por lo que representa una población con riesgo mayor para presentar una ECV,[34,35] lo que se puede traducir en altos niveles de discapacidad y pensiones con un alto costo para las instituciones.[36] Con base en lo anterior podría considerarse que existe una subestimación del riesgo cardiovascular, pues la OMS establece un riesgo de ECV intermedio, mientras que los criterios ATP III refieren un riesgo de ECV alto.

En 2008 los costos atribuibles a la obesidad en México fueron equivalentes a 13% del gasto total en salud (0.3% del producto interno bruto). De no aplicar intervenciones preventivas o de control que sean costo-efectivas sobre la obesidad y sus comorbilidades, los costos directos podrían ascender para 2017 a 101 000 millones de pesos, 101% más respecto al costo estimado en 2008 y los costos indirectos podrían incrementar hasta 292% entre 2008 y 2017 (de 25 000 a 73 000 millones).[37] Además se sabe que los egresos hospitalarios por enfermedades no transmisibles representan 43.5% de los gastos, mientras que la mortalidad hospitalaria por enfermedades no transmisibles representa 73% del total de muertes.[38]

Conclusiones

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los trabajadores del sector salud es elevada, por lo que se sugieren estrategias de intervención inmediata que reduzcan las comorbilidades y los gastos personales e institucionales en su atención; además, se recomienda implementar los criterios ATP III para disminuir el subdiagnóstico de los factores de RCV en nuestra población.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Ovesity and overweight fact sheet. WHO; updated June 2016. Disponible en http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001 May 16;285(19):2486-97.
3. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med. 2010 Dec 2;363(23):2211-9.
4. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. Eur Heart J. 2009 Apr;30(7):850-6.
5. Haffner SM. Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. Obesity (Silver Spring). 2006 Jun;14 Suppl 3:121S-7S.
6. Abreu-Dávila FJ. Síndrome de agotamiento emocional en profesionales de la unidad de cuidados intensivos. Multiciencias. 2011;11(4):370-7.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003 May 21;289(19):2560-72.
8. American Diabetes Association (ADA). Checking Your Blood Glucose. ADA; last reviewed, March 2015. Disponible en http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/checking-your-blood-glucose.html
9. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernandez-Barrera L, Pedroza-Tobías A, Rivera-Dommarco JA. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. Salud Publica Mex. 2013;55:S151-60. Disponible en http://bvs.insp.mx/rsp/_files/File/2013/vol%2055%20supl%20No%202/10obesidad29jul.pdf
10. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012. p. 113.
11. Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. Endocr Rev. 2003 Apr;24(2):183-217.
12. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Oropeza-Abúndez C, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados por entidad federativa: Guerrero. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2013; p. 84.
13. Guzmán-Guzmán IP, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF, Salgado-Bernabé AB, Quiroz-Vargas I, Parra-Rojas I. Prehypertension in a Mexican population: influence of age, gender, and body fat. Clin Exp Hypertens. 2013;35(1):67-73.
14. Montes de Oca-García E, Loría-Castellanos J, Chavarría-Islas RA. Prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico en personal médico de un servicio de urgencias. Rev Cub Med Int Emerg. 2008;7(3):1260-72.
15. Acevedo GE, Farias MA, Astegiano C, Buffa G, Alvarez-Loyaute G, Demaria MJ, et al. Condiciones y medio ambiente de trabajo en hospitales públicos provinciales de la ciudad de Córdoba, Argentina. Revista de Salud Pública. 2013;XVII(4):8-20. Disponible en http://www.saludpublica.fcm.unc.edu.ar/sites/default/files/RSP13_5_04_art%201.pdf
16. González-Baltazar R, León-Cortés S, Aldrete-Rodríguez G, Contreras-Estrada M, Hidalgo-Santacruz G, Hidalgo-González L. Enfermedades crónico-degenerativas en profesionales de salud en Guadalajara (México). Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2014;30(3):302-10. Disponible en http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/7101/7098
17. Miller SK, Alpert PT, Cross CL. Overweight and obesity in nurses, advanced practice nurses, and nurse educators. J Am Acad Nurse Pract. 2008 May;20(5):259-65.
18. Fong-Mata ER, Zazueta-Castañeda M, Fletes-González D, Pérez-Hernández C. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el personal de enfermería. Med Int Mex. 2006; 22(2):81-4.
19. Zonana-Nacach A, Salinas-Merlos GO, Guerrero-Sauceda FF, Moreno-Cazares MC, Gómez-Naranjo R. Prevalencia de obesidad en trabajadores del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, BC. Salud Publica Mex. 2013;55(3):245-7.
20. Martínez-Hernández LE. Prevalencia de disglicemia y aumento del perímetro abdominal en el personal médico y de enfermería sin antecedentes de facto-

res de riesgo cardiovascular de la Clínica Cartagena del Mar de la ciudad de Cartagena durante el período comprendido entre enero y junio de 2012. Espiga científica. 2012;9(2):7-17.
21. Smith P, Fritschi L, Reid A, Mustard C. The relationship between shift work and body mass index among Canadian nurses. Appl Nurs Res. 2013 Feb;26(1):24-31.
22. Lizarazu-Diazgranados I, Rossi-Trespalacios C, Iglesias-Acosta J, Villanueva-Torregroza D. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y evaluación del riesgo cardiovascular global en trabajadores de la Universidad Libre seccional Barranquilla, 2010 (Colombia). Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2013;29(1):52-63. Disponible en http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v29n1/v29n1a07.pdf
23. Rincón O, Gamarra G, Jerez H, Vera LM. Valoración del riesgo cardiovascular global y prevalencia de síndrome metabólico en trabajadores de la salud del Hospital Universitario Ramón González Valencia. Acta Médica Colombiana. 2004;29(4):312-21.
24. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. Am J Hypertens. 2010 Nov;23(11):1170-8.
25. Guzmán-Guzmán IP, Salgado-Bernabé AB, Muñoz Valle JF, Vences-Velázquez A, Parra-Rojas I. Prevalencia de síndrome metabólico en niños con obesidad y sin ella. Med Clin (Barc). 2015;144(5):198-203.
26. Velasco-Contreras ME. Perfil de salud de los trabajadores del Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(1):12-25.
27. Díaz-Realpe JE, Muñoz-Martínez J, Sierra-Torres CH. Factores de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular en Trabajadores de una Institución Prestadora de Servicios de Salud, Colombia. Rev Salud Pública. 2007;9(1): 64-75. Disponible en http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v9n1/v9n1a08.pdf
28. Oğuz A, Sağun G, Uzunlulu M, Alpaslan B, Yorulmaz E, Tekiner E, et al. Frequency of abdominal obesity and metabolic syndrome in healthcare workers and their awareness levels about these entities. Turk Kardiyol Dern Ars. 2008 Jul;36(5):302-9.
29. Alam MF, Nasreen S, Ullah E, Hussain A. The Awareness and Prevalence of Metabolic Syndrome in Medical Community of Bahawalpur. OMJ 2011 Jan; 26(1):26-28. Disponible en http://www.omjournal.org/fultext_PDF.aspx?DetailsID=57&type=fultext
30. Vidigal Fde C, Ribeiro AQ, Babio N, Salas-Salvadó J, Bressan J. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LATINMETS Brazil study. Diabetol Metab Syndr. 2015 Feb 11;7:6.
31. Palacios-Rodríguez RG, Paulín-Villalpando P, López-Carmona JM, Valerio-Acosta MML, Cabrera-Gaytán DA. Síndrome metabólico en personal de salud de una unidad de medicina familiar. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010;48(3):297-302.
32. Rebaza-Vílchez JC. Nivel de riesgo de comorbilidad de enfermedades crónicas no transmisibles y de actividad física en personal que labora en hospital de Casma, 2012. Cientifi-k. 2013;1(2):32-41.
33. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Díaz R, Luna M, Shofiqul I, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America. The INTERHEART Latin American Study. Circulation 2007;115:1067-74.
34. Alconero-Camarero AR, Casaus-Pérez M, Ceballos-Liaño P, García-Iglesias A, Gómez-Muñoz I, González-Sánchez H, et al. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en el personal de enfermería. Enfermería en Cardiología. 2006; 37:33-36.
35. Fanghänel-Salmón G, Sánchez-Reyes L, Arellano-Montaño S, Valdés-Liaz E, Chavira-López J, Rascón-Pacheco RA. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria en trabajadores del Hospital General de México. Salud Publica Mex. 1997;39(5):427-32. Disponible en http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=000743
36. Vázquez-Martínez JL, Gómez-Dantés H, Gómez-García F, Lara-Rodríguez Mde L, Navarrete-Espinosa J, Pérez-Pérez G. Obesity and overweight in IMSS female workers in Mexico City. Salud Publica Mex. 2005 Jul-Aug;47(4):268-75.
37. Gutiérrez-Delgado C, Guajardo-Barrón V, Álvarez del Río F. Costo de la obesidad: Las fallas del mercado y las políticas públicas de prevención y control de la obesidad en México. En: Rivera-Dommarco, JA, Hernández-Ávila M, Aguilar-Salinas C, Vadillo-Ortega F, Murayama-Rendón C. Obesidad en México: recomendaciones para una política de Estado. México; UNAM; 2012.
38. Organisation for Economic Co-opetarion and Development (OECD). Health at a Glance 2011: OECD Indicators. OECD; 2011. Disponible en http://www.oecd.org/els/health-systems/49105858.pdf

Test FINDRISC: relación con parámetros y escalas de riesgo cardiovascular en población mediterránea española

Ángel Arturo López-González,[a]
Sheila García-Agudo,[a] Matías Tomás-Salvá,[b]
María Teófila Vicente-Herrero,[c]
Milagros Queimadelos-Carmona,[d]
Irene Campos-González[e]

FINDRISC Test: Relationship between cardiovascular risk parameters and scales in Spanish Mediterranean population

Background: The Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) questionnaire has been used to assess the risk of type 2 diabetes and metabolic syndrome. The objetive was to assess the relationship between different scales related to cardiovascular risk and FINDRISC questionnaire.
Methods: Values of different anthropometric and clinical parameters (body mass index, waist circumference, waist to height ratio, blood pressure), analytical parameters (lipid profile, blood glucose) and scales related to cardiovascular risk (atherogenic index, metabolic syndrome, REGICOR, SCORE, heart age and vascular age) were determined on the basis of the value of the FINDRISC questionnaire.
Results: All analyzed parameters related to cardiovascular risk were getting worse at the same time that the value of the FINDRISC questionnaire increased.
Conclusion: There is a close relationship between FINDRISC questionnaire values and those obtained in the different parameters by which cardiovascular risk was measured directly or indirectly.

Introducción: el Finnish Diabetes Risk Score (test de FINDRISC) se ha empleado para valorar el riesgo de padecer diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. El objetivo consistió en valorar la relación entre diferentes escalas relacionadas con el riesgo cardiovascular y el test de FINDRISC.
Métodos: se determinaron los valores de difentes parámetros antropométricos, clínicos (índice de masa corporal, perímetro de cintura, índice cintura altura, tensión arterial), analíticos (perfil lipídico y glucemia) y escalas relacionadas con riesgo cardiovascular (indices aterogénicos, síndrome metabólico, REGICOR, SCORE, edad del corazón y edad vascular) según el valor del test de FINDRISC.
Resultados: todos los parámetros relacionados con riesgo cardiovascular analizados fueron empeorando a medida que aumentaba el valor del test de FINDRISC.
Conclusión: existe una estrecha relación entre los valores del test de FINDRISC y los obtenidos en los diferentes parámetros y escalas que valoran de forma directa o indirecta el riesgo cardiovascular.

Keywords
Metabolic syndrome
Diabetes mellitus

Palabras clave
Síndrome metabólico
Diabetes mellitus

[a]Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Servei de Salut de les Illes Balears, Hospital de Manacor
[b]Jefatura del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Administración del Govern de les Illes Balears
[c]Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Grupo Correos-Valencia y Castellón, Valencia
[d]Jefatura del Servicio de Prevención de la Enfermedad, Dirección General de Salud Pública y Participación, Conselleria de Salut, Govern de les Illes Balears
[e]Servicio de Radiología, Hospital San Llatzer

[a,b,d,e]Palma de Mallorca, Mallorca, Islas Baleares, España

Comunicación con: Ángel Arturo López-González
Correo electrónico: angarturo@gmail.com

Recibido: 24/05/2016 **Aceptado:** 22/08/2016

Aunque la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) en los paises desarrollados va decreciendo, sigue siendo la primera causa de muerte, especialmente por cardiopatía isquémica y por enfermedades cerebrovasculares.[1] En España, un estudio del año 2006[2] indicó que se producían más de 125 000 muertes y más de cinco millones de estancias hospitalarias por enfermedades cardiovasculares al año.

Este mismo estudio indicó que existen muchas personas en situación asintomática que presentan uno o más factores de riesgo cardiovascular que en más de un 60% de los casos no se controlan y que, por lo tanto, presentan altas posibilidades de sufrir un evento cardiovascular. Uno de cada tres pacientes que sufre un infarto agudo de miocardio muere antes de recibir tratamiento médico, y para ellos la prevención llega tarde. Por ello la mejor forma de revertir esta situación es potenciar la prevención primaria o, en su defecto, el diagnóstico precoz de las ECV.

Son muchos los factores de riesgo que inciden en las ECV, entre los cuales destaca la diabetes. Existen diferentes escalas que valoran el riesgo de padecer diabetes y la más utilizada es la FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score). La estrecha relación entre las enfermedades cardiovasculares y la diabetes, así como entre esta y el test de FINDRISC plantea la posible utilidad de emplear este test para valorar el riesgo de ECV; por ello, en un intento de mejorar la prevención primaria de la ECV se plantea este trabajo cuyo objetivo es determinar qué relación existe entre los valores de difentes parámetros antropométricos y clínicos (índice de masa corporal [IMC], perímetro de cintura, índice cintura-altura, tensión arterial), analíticos (perfil lipídico y glucemia), así como escalas relacionadas con riesgo cardiovascular (índices aterogénicos, síndrome metabólico, el Registro Gironí del Cor [REGICOR], el Systematic Coronary Risk Evaluation [SCORE], edad del corazón y edad vascular) y los valores del test de FINDRISC.

Métodos

Tipo de estudio

Estudio descriptivo transversal en 60 798 trabajadores (25 972 mujeres y 34 826 hombres) del área mediterránea española pertenecientes a diferentes sectores productivos. Se excluyeron del trabajo 1757 trabajadores (462 mujeres y 1295 hombres) con diagnóstico previo de diabetes, por lo que la muestra total estuvo conformada por 59 041 trabajadores (25 510 mujeres y 33 531 hombres).

Protocolo de trabajo

La muestra se ha obtenido de los reconocimientos médicos realizados en las diferentes empresas participantes durante el periodo de enero de 2011 a diciembre de 2012. Todos los trabajadores incluidos en este estudio pertenecen al mismo servicio médico, por lo que la metodología empleada ha sido la misma en todos los casos y el laboratorio donde se han realizado las pruebas es el mismo. En las distintas unidades de Salud Laboral participantes se le informó a cada trabajador, y a los comités de seguridad y salud, según marca la legislación vigente, de las características y objetivos del estudio, y tras su aceptación mediante consentimiento informado se procedió a realizar una anamnesis lo más completa posible, la cual incluyó antecedentes personales y familiares, tratamientos seguidos, datos laborales; asimismo, se recogieron los datos clínicos: peso, talla, IMC, perímetro de cintura, tensión arterial, hábitos saludables, y se hizo la analítica correspondiente. En la misma sesión se realizó el test de FINDRISC.

Determinación de variables

El IMC se obtuvo mediante el índice de Quetelet. La altura y el peso se determinaron mediante báscula-tallímetro homologado. El perímetro de cintura abdominal se calculó con una cinta métrica colocada paralela al suelo y al nivel de la última costilla flotante, es decir, se mide el contorno del talle natural tomado entre la parte superior del hueso de la cadera (crestas ilíacas) y la costilla inferior, medido durante la respiración normal con el sujeto de pie y con el abdomen relajado. El colesterol total y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos automatizados, el cHDL se determinó por precipitación con dextrano-sulfato Cl2Mg, el cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald (siempre que los triglicéridos fueron inferiores a 400 mg/dL) y la glucosa por un método enzimático. La extracción de sangre se realizó en la misma sesión del reconocimiento médico y en el mismo lugar, tras un ayuno nocturno de 12 horas. Las muestras se remitieron al laboratorio de referencia y se procesaron en un máximo de 48-72 horas; fueron conservadas a una temperatura de −20 °C.

La tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) se determinaron tras un periodo de reposo del paciente de unos 10 minutos en decúbito supino; para esto se empleó un esfigmomanómetro automático OMRON M3 calibrado.

El cuestionario FINDRISC valora 8 items: edad, IMC, perímetro de cintura, actividad física, alimentación, uso de medicación antihipertensiva, antecedentes personales de cifras elevadas de glucemia e

historia familiar de diabetes. La puntuación del test va de 0 a 26 puntos, a partir de los cuales se establece el nivel de riesgo de padecer diabetes tipo 2 en los próximos 10 años: de 0 a 7 puntos, bajo riesgo; de 7 a 11 puntos, riesgo ligeramente elevado; de 11 a 14 puntos, riesgo moderado; de 15 a 20 puntos, riesgo alto, y más de 20 puntos, riesgo muy alto.

Determinación de escalas relacionadas con riesgo cardiovascular

Para catalogar el IMC se emplearon los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS): bajo peso (menos de 18.5 kg/m^2), normopeso (entre 18.5 y 24.9 kg/m^2), sobrepeso (entre 25 y 29.9 kg/m^2) y obesidad a partir de 30 kg/m^2. El índice cintura-altura se consideró alto a partir de 0.5. Los puntos de corte establecidos para considerar valores analíticos altos fueron colesterol total a partir de 240 mg/dL, LDL a partir de 160 mg/dL y triglicéridos a partir de 150 mg/dL siguiendo los criterios aparecidos en la Fundación Española del Corazón.[3]

Se calcularon tres índices aterogénicos, colesterol total/HDL (índice de Castelli), LDL/HDL (índice de Kannel) y triglicéridos/HDL. Para cada uno de ellos se establecieron diferentes puntos de corte;[4] índice de Castelli bajo (< 4.5% en mujeres y < 5% en hombres), moderado (entre 4.5 y 7% en mujeres, y 5 y 9% en hombres) y alto (mayor de 7% en mujeres y 9% en hombres). El índice de Kannel se considera alto a partir de 3% y el cociente de triglicéridos/HDL elevado también a partir del 3%.

Los criterios NCEP ATP III (National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III) establecen síndrome metabólico cuando tres o más de los siguientes factores están presentes: perímetro de cintura mayor de 88 cm en mujeres y 102 cm en hombres, triglicéridos a partir de 150 mg/dL o tratamiento específico de esta alteración lipídica, presión arterial a partir de 130/85 mm Hg, HDL inferior a 40 mg/dL en mujeres o inferior a 50 mg/dL en hombres o tratamiento específico, glucemia en ayunas a partir de 100 mg/dL o tratamiento específico de glucemia. Los criterios de la International Diabetes Federation (IDF) indican como factor necesario la presencia de obesidad central, definida como un perímetro de cintura a partir de 80 cm en mujeres y 94 cm en hombres, más al menos dos de los otros factores antes señalados para ATP III (triglicéridos, HDL, tensión arterial y glucemia).

REGICOR es el modelo de Framingham calibrado para población española[5,6] que emplea como parámetros el sexo, la edad, el consumo de tabaco, la tensión arterial sistólica y diastólica, el colesterol total, HDL y la diabetes. Los cálculos se pueden hacer en personas entre 35 y 74 años. La catalogación de REGICOR es: bajo (< 5%), moderado (entre 5 y 9.9%), alto (entre 10 y 14.9%) y muy alto (a partir de 15%). El modelo DORICA[7] se construyó a partir de datos de poblaciones de diferentes comunidades autónomas españolas e incluye población entre 25 y 64 años. Los parámetros que utiliza son los mismos del REGICOR. La catalogación es: bajo (< 5%), ligeramente elevado (entre 5 y 9%), moderado (entre 10 y 19%), alto (entre 20 y 39%) y muy alto (a partir de 40%). El modelo SCORE estima la mortalidad cardiovascular a 10 años y existen tablas específicas para España para edades entre 40 y 65 años.[8] Los puntos de corte[9] recomendados son: bajo (menos de 3%), moderado (entre 3 y 4.9%) y alto (a partir de 5%). Las variables que utiliza son edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total, HDL y tabaquismo.

Cuadro I Características clínicas de la muestra

	Mujeres (*n* = 25 510)			Hombres (*n* = 33 531)			
	Media	DT	Mediana	Media	DT	Mediana	*p*
Edad	39.3	10.1	39.0	40.0	10.3	40.0	< 0.0001
IMC	24.9	4.8	23.9	26.8	4.2	26.3	< 0.0001
Perímetro de cintura	75.2	9.7	74.0	88.4	9.5	87.0	< 0.0001
Índice cintura/altura	0.47	0.06	0.46	0.51	0.06	0.50	< 0.0001
TAS	114.4	14.9	110.0	124.9	15.4	120.0	< 0.0001
TAD	70.3	10.3	70.0	75.8	10.7	76.0	< 0.0001
Colesterol	192.8	36.4	190.0	196.7	38.6	195.0	< 0.0001
HDL	55.0	9.2	54.0	50.7	7.5	51.0	< 0.0001
LDL	120.4	36.9	118.9	121.8	37.2	120.8	< 0.0001
Triglicéridos	87.0	43.8	78.0	123.2	85.8	101.0	< 0.0001

DT = desviación típica; TAS = tensión arterial sistólica; TAD = tensión arterial diastólica; HDL = lipoproteína de alta densidad; LDL = lipoproteína de baja densidad

Cuadro II Valores medios de los parámetros relacionados con riesgo cardiovascular en mujeres según los valores del test FINDRISC

FINDRISC	Bajo		Lig. elevado		Moderado		Alto		Muy alto		*p*
	Media	DT	Media	DT	media	DT	Media	DT	Media	DT	
IMC (kg/m²)	23.1	3.1	29.6	4.8	31.2	5.2	33.6	4.9	35.8	5.4	< 0.0001
Perímetro de cintura (cm)	71.6	5.9	85.5	9.9	85.7	10.8	91.3	12.2	91.1	10	< 0.0001
Índice cintura-altura	0.44	0.04	0.53	0.06	0.54	0.07	0.57	0.07	0.58	0.07	< 0.0001
TAS (mm HG)	111.4	13.2	121.7	15.6	125.7	17.3	129.4	17.3	135.9	23.4	< 0.0001
TAD (mm HG)	68.2	9.3	75.6	10.5	77.5	11.5	80.5	10.6	80.4	10.1	< 0.0001
Colesterol (mg/dL)	188	34.4	204.6	38	211.0	38.0	216.9	38.7	236.1	42.4	< 0.0001
HDL (mg/dL)	55.7	9.0	53.6	9.8	52.2	8.4	51.0	8.7	48.8	6.3	< 0.0001
LDL (mg/dL)	116.4	35.8	130.4	37.4	136.3	37.2	139.2	37.7	148.4	44.2	< 0.0001
Triglicéridos (mg/dL)	79.9	35.2	103.1	54.9	113.0	55.4	134.3	69.5	194.5	102.1	< 0.0001
Colesterol/HDL	3.5	1.0	3.9	1.1	4.2	1.1	4.4	1.1	4.9	1.2	< 0.0001
LDL/HDL	2.2	0.9	2.5	1	2.7	1	2.8	1	3.1	1.1	< 0.0001
Triglicéridos/HDL	1.5	0.8	2.0	1.2	2.3	1.3	2.8	1.7	4.1	2.3	< 0.0001
Núm. de factores de RM (ATP III)	0.4	0.6	1.3	1	1.7	1.1	2.6	1.1	3.5	1.3	< 0.0001
REGICOR	1.8	1.2	2.6	1.7	3.4	2	3.8	2	7.8	3.4	< 0.0001
SCORE	0.2	0.5	0.5	0.8	0.6	0.9	0.7	1.1	1.2	1.9	< 0.0001
Años perdidos (EC)	−0.9	8.4	4.4	9.5	7.5	9.7	10.0	9.3	19.8	0.4	< 0.0001
Años perdidos (EV)	1.6	4.1	2.8	4.3	3.5	4.3	3.8	4.4	6.7	5.3	< 0.0001

FINDRISC = Finnish Diabetes Risk Score; Lig. = ligeramente; DT = desviación típica; IMC = índice de masa corporal; TAS = tensión arterial sistólica; TAD = tensión arterial diastólica; HDL = lipoproteína de alta densidad; LDL = lipoproteína de baja densidad; RM = riesgos metabólicos; ATP III = Adult Treatment Panel III; REGICOR = Registro Gironí del Cor; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation; EC = edad corazón; EV = edad vascular

La edad del corazón es una herramienta basada en la escala de Framingham,[10] que emplea para su cálculo edad, sexo, IMC, perímetro de cintura, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, diabetes, consumo de tabaco, colesterol total, HDL y tensión arterial sistólica. Se puede calcular entre 18 y 80 años. Los resultados están comprendidos entre 20 años menos y 20 años más de la edad biológica. En nuestro trabajo hemos considerado como valor alterado cuando la edad del corazón es al menos un año superior a la biológica. Esta herramienta es muy útil para motivar el cambio de hábitos no saludables en la población.[11] La edad vascular es una herramienta basada en la escala SCORE. Esta herramienta, al igual que la edad del corazón, fue introducida por D'Agostino y para él la edad vascular de un sujeto es igual a la edad que tendría una persona con el mismo nivel de riesgo cardiovascular estimado, pero con todos los factores de riesgo en niveles normales. Cabe mencionar que en el 2010 se publicaron unas tablas para calcularla.[12]

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, una vez comprobada la distribución normal mediante el método de Kolmogorov-Smirnov, se utilizaron el valor de la media y desviación estándar. Para el análisis de dos variables paramétricas se usó la diferencia de medias (prueba *t* de Student). Para la comprobación de proporciones se utilizó chi cuadrada con un nivel de confianza del 95%. En todos los casos la significación estadística se estableció con una $p < 0.05$. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS, versión 20.0.

Resultados

Se hizo un estudio para determinar los valores de diferentes variables relacionadas con el riesgo cardiovascular en 59 041 trabajadores no diabéticos del área mediterránea española. Las características clínicas de este colectivo se presentan en el cuadro I.

En ambos sexos los valores medios de prácticamente todos los parámetros y escalas relacionados con riesgo cardiovascular fueron aumentando a medida que aumentaron los valores del test de FINDRISK. En las mujeres los valores de las variables antropométricas y clínicas oscilaron entre un IMC de 23.1 y 35.8 kg/m^2; un perímetro de cintura de 71.6 y 91.1 cm; un índice cintura-altura de 0.44 y 0.58; una

TAS de 111.4 y 135.9 mm Hg y una TAD de 68.2 y 80.4 mm Hg cuando comparamos FINDRISC bajo y muy alto. En los varones estos valores oscilaron entre un IMC de 25 y 34 kg/m^2; un perímetro de cintura de 84.1 y 102.9 cm; un índice cintura-altura de 0.48 y 0.60; una TAS de 121.7 y 142.3 mm Hg, y una TAD de 73.5 y 86.5 mm Hg, respectivamente.

Las variables analíticas en mujeres oscilaron entre un colesterol total de 188 y 236.1 mg/dL; un HDL colesterol de 55.7 y 48.8 mg/dL; un LDL colesterol de 116.4 y 148.4 mg/dL y un valor de triglicéridos de 79.9 y 194.5 mg/dL. En varones los valores fueron de un colesterol total de 190.6 y 221.2 mg/dL; un HDL colesterol de 52.1 y 44 mg/dL; un LDL colesterol de 118.1 134 mg/dL y un valor de triglicéridos de 102.8 y 226.5 mg/dL.

Los índices aterogénicos en mujeres presentaron valores de colesterol/HDL entre 3.5 y 4.9, de LDL/HDL entre 2.2 y 3.1 y de triglicéridos/HDL de 1.2 a 4.1. En los varones los índices oscilaron entre 3.8 y 5.2 para colesterol/HDL; 2.3 y 3.2 para LDL/HDL y 2.1 y 5.5 para triglicéridos/HDL.

En mujeres el REGICOR osciló entre 1.8 y 7.8%, el SCORE entre 0.2 y 1.2%, los años perdidos de edad del corazón fueron de −0.9 a 19.8 años y los años perdidos de edad, de 1.6 a 6.7 años. En los hombres estos valores fueron: REGICOR entre 2.7 y 6.8%, SCORE entre 1 y 2.4%, los años perdidos de edad del corazón entre 4.2 y 16.7 años y los años perdidos de edad fueron de 3.5 a 8.7 años. Los datos completos teniendo en cuenta todos los valores del test de FINDRISC se presentan en los cuadros II y III.

La prevalencia de valores alterados de los distintos parámetros relacionados con riesgo cardiovascular también fue aumentando a medida que lo hizo el test de FINDRISC. En las mujeres la prevalencia de obesidad osciló entre 2.6 y 100%, el índice cintura-altura de riesgo entre 6.6 y 87.5%, la hipertensión arterial entre 5.6 y 56.3%, el colesterol total a partir de 240 mg/dL entre 7.2 y 43.8%, el LDL > 160 mg/dL entre 11.3 y 25%, los triglicéridos > 150 mg/dL entre 3.8 y 56.3%, el índice colesterol/HDL moderado-alto entre 4.5 y 62,5%, el índice LDL/HDL alto entre 18.9 y 62.5%, el índice triglicéridos/HDL > 3 entre 3.9 y 56.3%, el síndrome metabólico con base en el ATP III entre 0.6 y 68.8%, el síndrome metabólico IDF entre 0.3 y 100%, el REGICOR moderado alto entre 0 y 25%, el SCORE medio alto entre 0.3 y 6.3%, los años perdidos de edad

Cuadro III Valores medios de los parámetros relacionados con riesgo cardiovascular en hombres según los valores del test FINDRISC

FINDRISC	Bajo		Lig. elevado		Moderado		Alto		Muy alto		*p*
	Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT	
IMC (kg/m²)	25.0	2.9	29.7	3.8	31.9	3.7	32.6	4.1	34	4.2	< 0.0001
Perímetro de cintura (cm)	84.1	6	95.8	9	100.1	9.6	101.4	9.9	102.9	7.6	< 0.0001
Índice cintura-altura	0.48	0.04	0.55	0.05	0.58	0.06	0.59	0.06	0.60	0.05	< 0.0001
TAS (mm HG)	121.7	13.5	129.7	15.8	135.8	17.3	137	18.3	142.3	21.6	< 0.0001
TAD (mm HG)	73.5	9.9	79.4	10.7	83.1	10.8	83.4	11.1	86.5	13	< 0.0001
Colesterol (mg/dL)	190.6	36.9	208.0	38.6	212.4	40.1	212.2	40.1	221.2	38.6	< 0.0001
HDL (mg/dL)	52.1	7	48.4	7.5	46.7	8	46.1	8	44.0	7.8	< 0.0001
LDL (mg/dL)	118.1	36.6	129.1	38	132	38.8	127.2	40.3	134	41	< 0.0001
Triglicéridos (mg/dL)	102.8	56.2	156.9	108	173.9	116.4	204.8	149.9	226.5	151.2	< 0.0001
Colesterol/HDL	3.8	1	4.4	1.2	4.7	1.3	4.8	1.5	5.2	1.4	< 0.0001
LDL/HDL	2.3	0.9	2.8	1.1	2.9	1.1	2.9	1.2	3.2	1.2	< 0.0001
Triglicéridos/HDL	2.1	1.3	3.4	2.8	4	3.1	4.8	4	5.5	4.1	< 0.0001
Núm. de factores de RM (ATP III)	0.6	0.7	1.6	1.1	2.3	1.1	3.1	1.2	3.4	1.2	< 0.0001
REGICOR	2.7	1.6	3.7	2.2	4.8	2.6	5.1	3.1	6.8	3.8	< 0.0001
SCORE	1	1.1	1.5	1.7	2	1.9	2.1	2	2.4	2.4	< 0.0001
Años perdidos (EC)	4.2	7.2	8.5	7.6	11.5	7.6	13.1	7.3	16.7	5.6	< 0.0001
Años perdidos (EV)	3.1	5.5	4.8	6	6.5	6.2	6.7	6.5	8.7	6.4	< 0.0001

FINDRISC = Finnish Diabetes Risk Score; Lig. = ligeramente; DT = desviación típica; IMC = índice de masa corporal; TAS = tensión arterial sistólica; TAD = tensión arterial diastólica; HDL = lipoproteína de alta densidad; LDL = lipoproteína de baja densidad; RM = riesgos metabólicos; ATP III = Adult Treatment Panel III; REGICOR = Registro Gironí del Cor; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation; EC = edad corazón; EV = edad vascular

Cuadro IV Prevalencia de valores alterados de los parámetros relacionados con riesgo cardiovascular en mujeres según los valores del test de FINDRISC

FINDRISC	Bajo	Lig. elevado	Moderado	Alto	Muy alto	*p*
Obesidad	2.6	40.3	57.6	80.9	100	< 0.0001
Índice cintura-altura > 0.5	6.6	70.8	70.3	85.8	87.5	< 0.0001
Hipertensión arterial	5.6	24.2	39.4	54.6	56.3	< 0.0001
Colesterol > 240 mg/dL	7.2	16.8	20.6	26	43.8	< 0.0001
LDL > 160 mg/dL	11.3	20.5	24.4	27.2	25	< 0.0001
Triglicéridos > 150 mg/dL	3.8	13.4	19.1	33.3	56.3	< 0.0001
Colesterol/HDL moderado-alto	14.5	27.3	33.2	42	62.5	< 0.0001
LDL/HDL alto	18.9	31.4	36.5	41.5	62.5	< 0.0001
Triglicéridos/HDL > 3	3.9	13.9	19.6	33	56.3	< 0.0001
Síndrome metabólico (ATP III)	0.6	10.8	21.5	50.1	68.8	< 0.0001
Síndrome metabólico (IDF)	0.3	14.8	26.9	57.4	100	< 0.0001
REGICOR moderado-alto	0	0.5	1	1.6	25	< 0.0001
SCORE medio-alto	0.3	0.8	1.1	1.6	6.3	< 0.0001
Años perdidos, EC > 0	38.2	61.9	73.7	82.9	100	< 0.0001
Años perdidos, EV > 0	57.3	70.2	77.6	80.6	93.8	< 0.0001

FINDRISC = Finnish Diabetes Risk Score; Lig. = ligeramente; LDL = lipoproteína de baja densidad; HDL = lipoproteína de alta densidad; ATP III = Adult Treatment Panel III; IDF = International Diabetes Federation; REGICOR = Registro Gironí del Cor; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation; EC = edad corazón; EV = edad vascular

del corazón > 0 entre 38.2 y 100% y los años perdidos de edad vascular > 0 entre 57.3 y 93.8%.

En los hombres la obesidad osciló entre 4.2 y 92.5%, el índice cintura-altura de riesgo entre 35 y 100%, la hipertensión arterial entre 15.4 y 73.9%, el colesterol total a partir de 240 mg/dL entre 9.1 y 32.1%, el LDL > 160 mg/dL entre 11.7 y 23.1%, los triglicéridos > 150 mg/dL entre 14.1 y 65.7%, el índice colesterol/HDL moderado-alto entre 9.8 y 50%, el índice LDL/HDL alto entre 9.5 y 35.1%, el índice triglicéridos/HDL > 3 entre 14.4 y 70.9%, el síndrome metabólico con base en el ATP III entre 1.9 y 72.4%, el síndrome metabólico IDF entre 0.2 y 90.3%, el REGICOR moderado alto entre 0.5 y 14.2%, el SCORE medio alto entre 3.2 y 18.2%, los años perdidos de edad del corazón > 0 entre 65.9 y 97.8% y los años perdidos de edad vascular > 0 entre 62.8 y 92.4%. Los datos completos teniendo en cuenta todos los valores del test de FINDRISC se presentan en los cuadros IV y V.

Discusión

Los datos obtenidos en nuestro trabajo muestran que, tanto en mujeres como en hombres, los valores medios y la prevalencia de valores alterados de los diferentes parámetros y escalas relacionados con riesgo cardiovascular que fueron analizados han sido más desfavorables en aquellas personas que presentan valores más elevados del test de FINDRISC; además, se observó un crecimiento progresivo en estos valores paralelo al aumento de la puntuación del test.

No hemos encontrado en la literatura consultada ningún artículo que realice un análisis similar al nuestro, por lo que solo podremos comparar nuestros resultados con los de otros artículos que abordan tangencialmente el tema de la relación del test de FINDRISC con el riesgo cardiovascular.

Un estudio realizado en atención primaria de Madrid,[13] aunque en una población con una edad media superior a la de nuestro estudio, mostró que las personas con valores de FINDRISC a partir de 15 tenían valores superiores en IMC, TAS, TAD y perímetro de cintura, y una prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemia superior a la encontrada en el grupo con FINDRISC inferior a 15. Estos datos concuerdan con los obtenidos por nosotros.

La prevalencia de síndrome metabólico con ambos modelos, NCEP ATP III e IDF, fue aumentando progresivamente en nuestro estudio a medida que lo hacía también la puntuación del test de FINDRISC. Estos datos refuerzan los estudios realizados en Finlandia[14] y Grecia,[15] los cuales mostraron la estrecha relación del test con el síndrome metabólico.

Nuestro trabajo muestra valores más elevados de la escalas de riesgo REGICOR, SCORE, edad del corazón y edad vascular en personas con valores más elevados del test FINDRISC. Estos datos no han podido compararse con otros trabajos anteriores al no haberse encontrado ninguno que aborde esta relación directamente.

Conclusiones

Los datos globales de nuestro estudio sugieren que existe una estrecha relación entre los valores del test

Cuadro V Prevalencia de valores alterados de los parámetros relacionados con riesgo cardiovascular en hombres según los valores del test de FINDRISC

FINDRISC	Bajo	Lig. elevado	Moderado	Alto	Muy alto	*p*
Obesidad	4.2	40	75.1	74.0	92.5	< 0.0001
Índice cintura-altura > 0.5	35	87.2	94.6	95.1	100	< 0.0001
Hipertensión arterial	15.4	39	63.4	65.0	73.9	< 0.0001
Colesterol > 240 mg/dL	9.1	18.9	23.3	24.2	32.1	< 0.0001
LDL > 160 mg/dL	11.7	19.9	22	20.1	23.1	< 0.0001
Triglicéridos > 150 mg/dL	14.1	39.2	47.1	56.7	65.7	< 0.0001
Colesterol/HDL moderado-alto	9.8	25.5	33.3	34.8	50	< 0.0001
LDL/HDL alto	9.5	20.7	26	25.3	35.1	< 0.0001
Triglicéridos/HDL > 3	14.4	41.2	51.4	59.4	70.9	< 0.0001
Síndrome metabólico (ATP III)	1.9	19.4	43.5	63.1	72.4	< 0.0001
Síndrome metabólico (IDF)	0.2	23.5	48.8	70.9	90.3	< 0.0001
REGICOR moderado-alto	0.5	2	3.9	7.9	14.2	< 0.0001
SCORE medio-alto	3.2	8.1	13.7	15.4	18.2	< 0.0001
Años perdidos, EC > 0	65.9	84.5	91.2	93.6	97.8	< 0.0001
Años perdidos, EV > 0	62.8	74.9	84.9	83.4	92.4	< 0.0001

FINDRISC = Finnish Diabetes Risk Score; Lig. = ligeramente; LDL = lipoproteína de baja densidad; HDL = lipoproteína de alta densidad; ATP III = Adult Treatment Panel III; IDF = International Diabetes Federation; REGICOR = Registro Gironí del Cor; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation; EC = edad corazón; EV = edad vascular

de FINDRISC y los valores obtenidos en los diferentes parámetros y escalas que evalúan de forma directa o indirecta el riesgo cardiovascular.

El test de Findrisk es una herramienta que permite evaluar el riesgo de que una persona pueda desarrollar diabetes tipo 2 en los próximos 10 años; sin embargo, la estrecha correlación entre el riesgo de diabetes tipo 2, junto con el riesgo cardiovascular en un porcentaje muy elevado de pacientes, permite plantear posibles concordancias entre ambos, sobre todo porque comparten factores de riesgo que son comunes en ambos métodos de valoración, son modificables (edad elevada, obesidad, sedentarismo, alteraciones dietéticas, tabaquismo) y forman parte de los resultados de este trabajo, lo que nos hace presuponer la potencial relación entre factores de riesgo cardiovascular (todos ellos) y el puntaje FINDRISC; sin embargo, su utilidad en relación con los RCV deberá ser demostrada en el futuro, pues no podemos afirmar en el momento actual que sea equiparable, ni que los resultados sean equivalentes con los índices específicos para enfermedad cardiovascular.

Otros trabajos, en nuestro país y en países diferentes al nuestro, y con base en esta metodología, permitirán confirmar se existe o no esta asociación dentro de un marco preventivo común de riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular que en el mundo del trabajo puede implementar los programas de promoción y prevención en todos sus niveles más extensivos y eficaces.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Baena-Diez JM, del Val-García JL, Tomas-Pelegrina J, Martínez-Martínez JL, Martín-Peñacoba R, González-Tejón I et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. Rev Esp Cardiol. 2005;58(4):367-73.
2. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6(G):3-12.
3. Fundación Española del Corazón (FEC). Colesterol y riesgo cardiovascular. Madrid, España: FEC [sin fecha de actualización]. Disponible en http://www.fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular/colesterol.html
4. Orgaz-Morales MT, Hijano-Villegas S, Martínez-Llamas MS, López-Barba J, Díaz-Portillo J. Guía del paciente con trastornos lipídicos. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto Nacional de Gestión Sanitaria; 2007.

5. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function; the VERIFICA Study. J Epidemiol Community Health. 2007 Jan;61(1):40-7.
6. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. Rev Esp Cardiol. 2011;64(5):385-94.
7. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Foz-Sala M, Mantilla T, Serra-Majem L, Moreno B et al; Grupo colaborativo para el estudio DORICA fase II. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. MedClin (Barc). 2004; 123(18):686-91.
8. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy D, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol. 2007;60(5): 476-85.
9. Buitrago F, Cañón-Barroso L, Díaz-Herrera N, Cruces-Muro E, Escobar-Fernández M, Serrano-Arias JM. Comparación de las tablas REGICOR y SCORE para la clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiante o antihipertensivo. Rev Esp Cardiol. 2007; 60(2):139-47.
10. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. Circulation. 2008 Feb 12;117(6):743-53.
11. Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, Bennasar-Veny M, Campos I, Vicente-Herrero MT, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. Eur J Prev Cardiol. 2015 Mar;22(3):389-96.
12. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE Project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. Eur Heart J. 2010 Oct;31(19):2351-8.
13. Salinero-Fort MA, Carrillo-de Santa Pau E, Abánades-Herranz JC, Dujovne-Kohan I, Cárdenas-Valladolid J; en nombre del grupo MADIABETES. Riesgo basal de Diabetes Mellitus en Atención Primaria según cuestionario FINDRISC, factores asociados y evolución clínica tras 18 meses de seguimiento. Rev Clin Esp. 2010;210(9):448-53.
14. Saaristo T, Peltonen M, Lindström J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. Diab Vasc Dis Res. 2005 May;2(2):67-72.
15. Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligros P, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. Diabetes Metab. 2011 Apr;37(2):144-51.

Sepsis neonatal temprana y factores asociados

Roberto Anaya-Prado,[a,f] Cuauhtémoc Valero-Padilla,[b] Augusto Sarralde-Delgado,[c] Jorge Manuel Sánchez-González,[d] Leonora Montes-Velázquez,[e] Francisco Gil-Villarreal[a]

Early neonatal sepsis and associated factors

Background: Early-onset neonatal sepsis (EONS) is an infectious disease of low incidence but high morbidity and mortality with severe consequences to the newborn prognosis. Identifying the associated factors related to EONS allows to start a timely treatment and to take preventive measures.
Methods: In this case and controls study we identified all the newborns (NB) with and without EONS (cases and controls), diagnosed through blood culture in a period of three years. We studied risk factors such as: low gestational age, gender, weight, maternal infections, and premature rupture of membranes.
Results: Our study consisted of 27 cases and 36 controls, with a mean age of 32.43 and 33.19 weeks of gestation (WOG), respectively ($p > 0.05$). Of these, 22 and 29 of the cases and controls had a gestational age < 37 WOG, ($p > 0.05$). However, maternal infection (odds ratio [OR] 1.76), respiratory distress syndrome (OR 4.72), the need of resuscitation (OR 2.9), intubation (OR 5.1) and ventilation support (OR 2.6) were statistically different between both groups ($p < 0.05$). The most isolated microorganism was *Staphylococcus* coagulase negative (42.3%).
Conclusion: Risk factors associated with EONS were maternal infection, the need of resuscitation, and intubation to ventilation support.

Introducción: la sepsis neonatal es un problema de baja incidencia, pero de elevada morbimortalidad y consecuencias severas para el pronóstico del recién nacido (RN). Conocer los factores asociados a sepsis neonatal temprana (SNT) permite iniciar un tratamiento oportuno y tomar medidas preventivas.
Métodos: en este estudio de casos y controles identificamos a todos los RN con y sin SNT (casos y controles), diagnosticada con hemocultivo, en un periodo de tres años. Estudiamos los factores de riesgo para SNT: baja edad gestacional, peso, sexo, patologías maternas y ruptura prematura de membranas.
Resultados: pudimos captar un total de 27 casos y 36 controles, con una edad promedio de 32.43 y 33.19 semanas de gestación (SDG), respectivamente ($p > 0.05$). Respectivamente 22 y 29 de los casos y controles tuvieron una edad < 37 SDG ($p > 0.05$). Sin embargo, la presencia de enfermedad materna, la necesidad de reanimación, intubación y apoyo ventilatorio fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos ($p < 0.05$). El microorganismo más frecuentemente aislado fue el *Staphylococcus coagulasa* negativo (42.3%).
Conclusión: los factores asociados a SNT fueron la presencia de enfermedad materna, la necesidad de reanimación y la intubación para apoyo ventilatorio.

Keywords
Sepsis
Newborn infant
Gestational age
Risk factors

Palabras clave
Sepsis
Recién nacido
Edad gestacional
Factores de riesgo

[a]Dirección de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Ginecoobstetricia "Lic. Ignacio García Téllez", Centro Médico Nacional de Occidente
[b]Departamento de Urgencias, Unidad de Medicina Familiar 171
[c]Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud, Unidad de Médicina Familiar 1
[d]Dirección General de Salud Pública, Secretaría de Salud de Jalisco
[e]Departamento de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara
[f]Coordinación de Investigación en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG)

[a,b,c]Instituto Mexicano del Seguro Social

Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Roberto Anaya-Prado
Teléfono: (33) 3848 5410
Correo electrónico: robana@prodigy.net.mx

Recibido: 24/05/2016 **Aceptado:** 22/08/2016

La sepsis neonatal es un problema infeccioso de baja incidencia pero con consecuencias severas para el pronóstico tanto funcional como el de la vida del recién nacido (RN). El término sepsis neonatorum describe un síndrome clínico caracterizado por cualquier infección bacteriana sistémica comprobada mediante hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo y que ocurre en el primer mes de vida.[1,2] Se define como sepsis neonatal temprana (SNT) cuando se presenta en los primeros siete días de vida. Por lo general, es adquirida de la madre de manera vertical, es decir, antes y durante el parto. En los neonatos con peso < 1500 g, esta definición se limita a aquellas infecciones que se presentan en las primeras 72 horas de vida, pues refleja más una exposición nosocomial que perinatal.[1]

La incidencia de sepsis en el periodo neonatal es mayor que en cualquier otra etapa de la vida. Es una causa importante de muerte en países en desarrollo, con una incidencia reportada que va de 49 hasta 170 por cada 1000 nacidos vivos.[3] Esto contrasta con las tasas de uno a 5 casos por 1000 nacidos vivos en los países desarrollados. En Estados Unidos se reportan de 1.5 a 3.5 casos por cada 1000 nacidos vivos, mientras que en México se registran de 4 a 15.4 casos por 1000 nacidos vivos.[4,5] Aun cuando la tasa de letalidad ha disminuido debido al uso de antimicrobianos, se estima que de 2 a 3% de los neonatos a término y del 20 a 30% de los neonatos pretérmino morirán a causa de SNT, debido a que prácticamente todos los neonatos de muy bajo peso (< 1000 g) y aproximadamente la mitad de los nacidos a término, requerirán de una unidad de terapia intensiva para el manejo de dificultad respiratoria y el soporte hemodinámico.[6,7,8,9]

Los RN que desarrollarán SNT presentan factores directamente asociados al embarazo y al parto.[2] Entre estos tenemos la edad gestacional, la colonización materna por *Streptococcus del grupo B* (SGB) del tracto genital y urinario, la urosepsis materna, la ruptura prematura o prolongada de membrana, la infección materna periparto, el parto traumático o séptico, el sexo masculino del RN, el bajo peso al nacer, un puntaje de Apgar menor de 7 a los cinco minutos, la hipotermia del RN y la presencia de coriamnionitis.[1] El factor de riesgo predictivo positivo más fuerte para desarrollar SNT es la baja edad gestacional.[10] Una revisión del año 2005 al 2008 reportó una incidencia global de 0.77 por cada 1000 nacidos vivos.[11] Aunque una baja edad gestacional está relacionada e interactúa con el bajo peso, se concluye que el aumento en el riesgo está más relacionado con la baja edad gestacional que con el peso al nacer.[12,13]

Con la introducción de los antibióticos, los bacilos entéricos gram negativos se han convertido en los gérmenes predominantes, de los cuales la *Escherichia coli, Klebsiella, Peusomonas y Salmonella* son los más comunes. Por su parte, los gram positivos prevalecientes son *Staphylococcus aureus, Staphylococcus* coagulasa negativo (SCoN), *S. pneumoniae* y el *S. pyogenes*.[6,14,15,16] Existen datos aparentemente contradictorios con respecto al SGB. Algunos reportan que todos sus serotipos junto con *Escherichia coli* K1 son responsables de aproximadamente el 75% de los casos de SNT.[6] En otras series, el SGB es generalmente raro o incluso está ausente, aunque las tasas de portadoras vaginales de SGB pueden ser similares a las registradas en países desarrollados.[17] No es clara la causa de estas diferencias, pero podrían ser reflejo de diferencias reales en los patógenos alrededor del mundo, o incluso debido a sesgos epidemiológicos ligados al hecho de que la mayoría de neonatos con SNT mueren antes de llegar a un hospital y en muchos casos no se registran.[2]

El diagnóstico de sepsis neonatal basado solo en criterios clínicos es difícil de establecer. Sin embargo, la evaluación previa del riesgo hace más eficaz el manejo del RN en riesgo de sepsis. El hemocultivo es considerado como el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal. La toma seriada del mismo logra un índice de positividad de un 99% al tercer cultivo. A pesar de esto, un resultado negativo, cuando existen factores de riesgo y datos clínicos compatibles con sepsis neonatal, no descarta la infección.[6,18]

La conducta habitual es hospitalizar e iniciar un tratamiento empírico en espera de resultados de cultivo. Este abordaje pretende incluir a todo niño infectado, pero tiene un alto costo y acarrea todos los riesgos de una hospitalización innecesaria.[18] En este escenario clínico se presentan dos extremos: 1) niños con manifestaciones clínicas de un proceso séptico, pero con cultivos negativos y en quienes se prolonga la terapia antimicrobiana debido a la sospecha de un proceso infeccioso subyacente, y 2) niños asintomáticos en las primeras horas de vida que luego desarrollan sepsis severa. Por ello es que decidimos estudiar los posibles factores asociados a sepsis neonatal temprana en nuestro entorno hospitalario.

Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles en el Hospital General Regional 180 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tlajomulco, Jalisco. Tomamos como Universo de estudio a los RN de 0 a 7 días de vida que acudieron a atención médica de urgencia. Se tomó el total de la muestra de pacientes con sepsis neonatal temprana, confirmada mediante hemocultivo, que fueron atendidos en un periodo de tres años. Los casos fueron comparados con controles sin sepsis neonatal hospitalizados por causa no infecciosa, corroborada

mediante hemocultivo negativo, en el mismo periodo y con el mismo rango de vida. En ambos grupos de pacientes evaluamos: variables sociodemográficas y clínicas de la madre, así como información clínica del RN, es decir: semana de gestación por ultima menstruación y por escala de Capurro, estado del RN según escalas de Apgar y Silverman, presencia de complicaciones cardiacas y pulmonares, necesidad de intubación y de alimentación por sonda y necesidad de reanimación, entre otras.

El protocolo fue sometido para evaluación y autorizado por el Comité Local de Investigación y Ética en investigación en salud hospitalaria. Toda la información fue obtenida de los expedientes clínicos. Los resultados los presentamos en números crudos o porcentajes. Establecimos como valor estadísticamente significativo una $p \leq 0.05$. Utilizamos chi cuadrada de Pearson para variables cualitativas y *t* de student para variables cuantitativas, así como la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney cuando falló la prueba de normalidad. De la misma manera hicimos correlación de Pearson para evaluar la correlación entre SNT y prematurez y patología durante el embarazo. El análisis se realizó con SPSS, versión 20.0 y Sigma stat, versión 4.0.

Resultados

Revisamos un total de 63 expedientes de pacientes con criterios para ser incluidos en el estudio; de ellos, 27 cumplieron criterios para estudiarse como casos y 36 como controles. Todos los casos correspondieron a RN con diagnóstico clínico de SNT confirmada mediante hemocultivo. Los controles fueron RN hospitalizados entre los días 0 y 7 de vida por causa no infecciosa. En el grupo de casos la distribución de género fue de 11 pacientes del sexo femenino (40.7%) y 16 del sexo masculino (59.3%), mientras que en los controles fue de 13 del sexo femenino (36.1%) y 23 del masculino (63.9%) (cuadro I). El comparativo entre género y grupo no arrojó una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

El promedio de edad gestacional de los RN por fecha de última menstruación (FUM) fue de 32.43 y 33.19 SDG para casos y controles, respectivamente

Cuadro I Información de recién nacidos según los grupos de estudio

Variable	Grupo de casos		Grupo de controles		*p*
Sexo	*n*	%	*n*	%	
Femenino	11	40.7	13	36.1	> 0.05
Masculino	16	59.3	23	63.9	> 0.05
RN ≤ 37 SDG/FUM	22	81.48	29	80.55	> 0.05
RN ≤ 37 SDG/Capurro	19	70.37	28	77.78	> 0.05
SDR	18	66.7	11	30.6	0.001*
TFI	13	48	5	13.95	< 0.05*
Reanimación	16	59.3	13	36.1	< 0.01*
Intubación endotraqueal	16	59.3	8	22.2	< 0.007*
Apoyo ventilatorio	20	74.1	12	33.3	< 0.001*
Necesidad de intubación	20	74.1	19	52.8	> 0.05
Alimentación por sonda	17	63	8	22.2	0.001*
Malformaciones congénitas	4 o más	–	0	–	< 0.05*
	Media		Media		
SDG según las FUM†	32.43		33.19		> 0.05
SDG según Capurro†	32.52		33.31		> 0.05
	A un minuto	A 5 minutos	A un minuto	A 5 minutos	
Escala de Apgar	6.08	8.04	6.88	8.18	
Escala de Silverman	3.61	–	2.79	–	0.024*

El peso promedio al nacer de los casos fue de 2188.33 y el de los controles de 1909.71 (con una $p > 0.05$). La significación estadística se calculó con *t* de Student
*Hubo una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos
†Se usó la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney y no hubo diferencia estadística al comparar ambos grupos
RN = recién nacidos; SDG = semanas de gestación; FUM = fecha de última menstruación; SDR = síndrome de dificultad respiratoria; TFI = taquicardia fetal inexplicable

($p > 0.05$). Con base en la escala de Capurro, la edad promedio fue de 32.52 y 33.31 SDG para los casos y controles, respectivamente ($p > 0.05$). Si tomamos en cuenta la FUM, tuvimos un total de 22 (81.48%) y 29 (80.55%) RN con ≤ 37 SDG para los casos y controles, respectivamente. De la misma manera, a partir de la escala de Capurro, fueron un total de 19 (70.37%) y 28 (77.78%) RN ≤ 37 SDG. La diferencia entre los dos grupos de estudio en cuanto a edad gestacional, con base en la FUM y en la escala de Capurro, no fue estadísticamente significativa. Por su parte, el peso promedio de los RN fue de 2188.33 y 1909.71 g para los casos y los controles, respectivamente. El Apgar promedio al minuto fue de 6.08 y 6.88, y a los cinco minutos fue de 8.04 y de 8.18 para los casos y controles, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas para estas variables entre los grupos (cuadro I). La media de la puntuación Silverman fue 3.61 y 2.79 para los casos y controles, respectivamente ($p = 0.024$).

La media de la edad materna fue de 25.33 y 24.31 años para los casos y controles, respectivamente ($p > 0.05$). En relación con la escolaridad materna, encontramos entre el grupo de casos solamente tres madres con licenciatura y 19 con primaria o secundaria (70.4%), mientras que para los controles ninguna tenía licenciatura y 24 madres (66.8%) reportaron tener primaria o secundaria. Considerando a todas las pacientes en ambos grupos, 43 (66.8%) reportaron tener primaria o secundaria. La ocupación materna fue el hogar en 14 casos (51.9%) y 11 controles (30.6%), respectivamente, con una diferencia significativa ($p = 0.03$). Se identificó la presencia de patología durante la gestación en 16 de los casos (59.3%) y en 13 de los controles (36.1%) (cuadro II). La patología reportada con mayor frecuencia fueron las infecciones, por un lado de vías urinarias (nueve casos) y por otro de cervicovaginitis (cuatro casos). Todos los casos identificados con patología durante la gestación en el grupo control (13 casos) fueron infección de vías urinarias. Al comparar la presencia de patología durante la gestación, sí encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$). Por su parte, la ruptura prematura de membranas (RPM) se presentó en siete casos y en 15 controles. El tiempo promedio de RPM fue de 10.75 y 12.93 horas para los casos y controles, respectivamente, sin diferencia estadística entre los tiempos ($p > 0.05$).

Para la vía del parto, en 19 casos (70.4%) y en 26 controles (72.2%) fue cesárea. La vía de obtención del RN fue por operación cesárea en 45 de los pacientes de ambos grupos (71.4%). El alumbramiento transvaginal (parto) fue en 19 (70.4%) y en 26 (72.2%) de los casos y controles, respectivamente. La diferencia de alumbramiento no fue estadísticamente significativa. Se identificaron malformaciones congénitas en cuatro RN del grupo de casos (fetopatía diabética, comunicación interauricular en dos casos y un caso de persistencia del conducto arteriovenoso). Ninguno de los controles presentó malformación congénita alguna.

De los 63 pacientes estudiados, requirieron maniobras de reanimación 16 casos (59.3%) y 13 controles (36.1%). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.011$). Por su parte, fueron intubados 16 casos (59.3%) y ocho controles (22.2%). La diferencia en esta maniobra fue estadísticamente significativa ($p = 0.007$). Asimismo, requirieron apoyo ventilatorio 20 casos (74.1%) y 12 controles (33.33%) y se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.001$). Además, requirieron uso de incubadora 20 casos (74%) y 19 controles (52.8%) ($p > 0.05$). En 18 casos (66.7%) y 11 controles (30.6%) se desarrolló síndrome de dificultad respiratoria. La diferencia entre ambos grupos en esta complicación fue significativa ($p = 0.001$). Se presentó taquicardia fetal inexplicable en 13 casos (48%) y en cinco controles (13.9%) ($p < 0.05$). Se colocó sonda para alimentación en 17 casos (63.0%) y en ocho controles (22.2%), con una diferencia entre ambos grupos ($p = 0.001$).

Los microorganismos encontrados más frecuentemente fueron el *Staphylococcus* coagulasa negativo con 11 hemocultivos positivos. La cantidad de repeticiones de este microorganismo fue significativamente mayor que el resto de los cultivados ($p < 0.05$). De ellos, cuatro correspondieron a *Staphylococcus epidermidis*, cuatro a *Staphylococcus hominis* y tres a *Staphylococcus haemolyticus* (figura 1). El segundo germen más frecuentemente aislado fue *Klebsiella pneumoniae* (en cuatro casos). De allí, se aislaron *Enterococcus cloacae complex* (en tres casos), *Candida albicans* (en tres casos) y *Kocuria varians* (en dos casos). Se cultivó además, *Lactococcus garvieae*, *Candida lusitaniae*, *Enterococcus casseliflavus* y *Escherichia coli* (uno en cada caso).

Cuadro II Información sociodemográfica y clínico-quirúrgica de las madres, según los grupos de estudio

Variable	Grupo de casos (n = 27)		Grupo de controles (n = 36)		p
	n	%	n	%	
Escolaridad (de las madres)					
Primaria/secundaria	19	70.4	24	66.8	> 0.05
Licenciatura	3	11.1	0	–	> 0.05
Madres dedicadas al hogar	14	51.9	11	30.6	0.03
Cesárea	19	70.4	26	72.2	< 0.05
Patología en embarazo	16	59.3	13	36.1	< 0.05
IVU	9	33.3	13	36.1	< 0.05
RPM	7		15		< 0.05
	Promedio		Promedio		
Edad materna (en años)	25.33		24.31		> 0.05
Consultas prenatales	6.9		5.33		0.009
Tiempo de RPM (en horas)	10.7		12.9		> 0.05
Ingreso familiar (en MXN al mes)	8212.50		7143.83		> 0.05

Para calcular la significación estadística se usó t de Student
IVU = infección de vías urinarias; RPM = ruptura prematura de membranas; MXN = pesos mexicanos

Discusión

Aunque poco frecuente, la SNT tiene un impacto directo en la morbimortalidad y en el pronóstico del recién nacido. Lo importante para nuestro caso es que sigue siendo más frecuente en los países en desarrollo.[4] Si consideramos que en nuestro país las complicaciones maternas y neonatales siguen siendo un problema importante derivado de un alto índice de operaciones cesáreas y consecuente de morbimortalidad, es de interés fundamental conocer el estado que guarda la atención primaria del RN en los hospitales regionales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).[19] Por ello nos planteamos la necesidad de analizar el estado que guardan los factores asociados a la SNT en el Hospital General Regional 180 del IMSS. Pudimos identificar la enfermedad materna y la necesidad de reanimación con intubación como factores significativos para el desarrollo de SNT.

El factor de riesgo predictivo más fuerte que ha sido reportado para el desarrollo de SNT es la baja

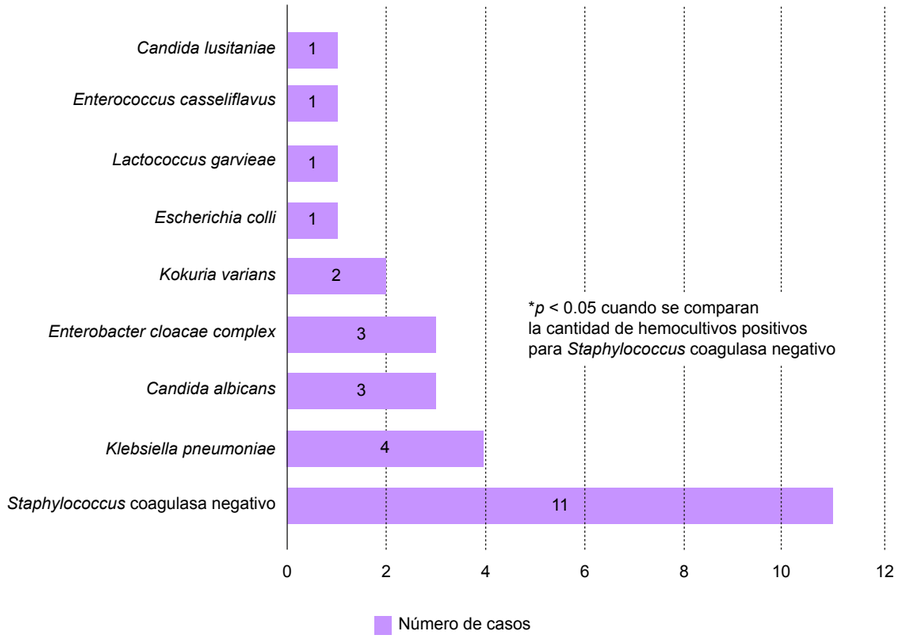


Figura 1 Microorganismos más frecuentemente aislados en los hemocultivos

edad gestacional;[14] sin embargo, con una edad media similar en ambos grupos de nuestra investigación, no encontramos diferencias significativas, incluso entre los RN con edad promedio de menos de 37 SDG. Lo mismo sucede con el peso al nacer, el cual puede relacionarse con la baja edad gestacional. Sin embargo, dado que la prematurez fue un común denominador en ambos grupos de nuestro universo de estudio, sería interesante conocer si el comportamiento es similar para RN de término y que reingresan a la unidad por causas no infecciosas. Es decir, no hubo diferencia significativa entre los dos grupos de estudio en edad gestacional promedio general y en aquellos ≤ 37 semanas de gestación. Pero sí hay otros factores interesantes que contribuyeron de manera positiva en el desarrollo de SNT y en los que el sector salud y la población en general tenemos mucho trabajo preventivo que hacer.

Nosotros exploramos el estado de salud materno a través de la presencia o no de patología durante el embarazo. Interesantemente, sí encontramos diferencias significativas para la presencia de patología materna durante la gestación. La patología reportada con mayor frecuencia fueron las infecciones, específicamente la infección de vías urinarias en nueve casos y la cervicovaginitis/vaginitis en cuatro casos. Sin embargo, también hubo infección de vías urinarias en los pacientes del grupo control. Se sabe que la urosepsis materna, incluida la bacteriuria asintomática materna, es un factor de riesgo para parto prematuro y ruptura prematura de membranas.[2] Es interesante recalcar que aunque los grupos fueron muy similares en edad gestacional, podemos identificar que sí hubo una correlación positiva entre la edad gestacional y la presencia de patología materna, específicamente la presencia de procesos infecciosos, con el desarrollo de sepsis neonatal temprana.

Hasta este punto, enfatizamos la importancia de descartar infección urinaria y del tracto genital, incluida la bacteriruria asintomática durante el control prenatal, en particular la colonización con *Streptococcus* del grupo B. En ese sentido, es fundamental realizar la profilaxis necesaria, toda vez que se ha demostrado que la profilaxis intraparto reduce significativamente el riesgo de desarrollar sepsis neonatal temprana, muy especialmente en el caso de la colonización por SGB.[20] Nos llamaron poderosamente la atención otros factores vinculados con la baja edad gestacional, la presencia de infecciones maternas y el desarrollo de SNT. Es el caso del bajo nivel escolar de las madres en ambos grupos de estudio, hallazgo que se correlaciona con un problema social que a su vez repercute en el estado de salud de los RN. Aunado a ello, ninguno de los dos grupos de estudio alcanzó la meta de siete consultas de atención prenatal durante el embarazo. Tomando en cuenta que las embarazadas de ambos grupos tenían algún factor de riesgo, el número de visitas prenatales debió haber sido mayor. Más aún, creemos que faltó un alto índice de sospecha o, peor aún, hubo un control inadecuado o incompleto en cada visita, pues la mayoría desarrolló alguna forma de infección. Estos resultados enfatizan la necesidad de un mejor control prenatal en todos los niveles de atención, de mejorar los programas de salud en materia de educación poblacional y de apego irrestricto de las pacientes a las indicaciones médicas desde primer nivel de atención.

Llama poderosamente la atención que en ambos grupos de estudio tanto en los casos como en los controles la vía de resolución del embarazo fue la operación cesárea: 70.4% para casos y 72.2% y controles, respectivamente. Esto puede estar determinado principalmente por un elevado riesgo obstétrico en ambos grupos de estudio, ya que los diagnósticos de egreso de los recién nacidos en ambos grupos se relacionaron con trabajo de parto prematuro y algunas condiciones asociadas. Para la ruptura de membranas, por ejemplo, no se presentaron diferencias entre los dos grupos; sin embargo, se requerirá hacer estudios en los que se registre completamente la información respecto al momento y a la duración de la ruptura.

En este estudio encontramos diferencias entre los grupos en lo que a procedimientos invasivos se refiere, por ejemplo, maniobras de reanimación, intubación, soporte ventilatorio, presencia o no de síndrome de dificultad respiratoria, taquicardia fetal, uso de sonda para alimentación y la puntuación de Silverman. Estas diferencias pueden bien reflejar una peor condición general y de la función respiratoria de los RN, condicionados a su vez por un estado séptico. Y está perfectamente documentado que estos procedimientos invasivos, como los catéteres venosos, las maniobras de reanimación y el soporte ventilatorio, favorecen el desarrollo de infecciones nosocomiales.[10,16]

En lo que se refiere a los microorganismos más frecuentemente recuperados, el *Staphylococcus* coagulasa negativo se aisló con más frecuencia, seguido por cultivos con gérmenes gram positivos. La *Klebsiella pneumoniae* y los bacilos entéricos gram aparecieron con menos frecuencia. Estos resultados no son congruentes con lo reportado en la literatura, que apunta a los gérmenes gram negativos como los prevalecientes, sobre todo después de la introducción de los antibióticos en el armamentario farmacológico. Finalmente, resaltamos la presencia de los gérmenes identificados como oportunistas para los pacientes inmunocomprometidos, gérmenes que han sido responsables de infecciones nosocomiales multisistémicas de elevada prevalencia; nos referimos a *Candida albicans, Enterobacter cloacae complex, Kocuria varians, Lactococcus garvieae, Candida lusitaniae y Enterococcus casseliflavus*.[21,22,23,24,25]

Conclusión

De acuerdo con el análisis de nuestra muestra, ni la edad gestacional ni el tiempo de ruptura de membranas fueron factores determinantes en el desarrollo de SNT. Sin embargo, la presencia de patología materna, específicamente infección de vías urinarias, y el uso de maniobras invasivas tuvieron una correlación positiva para el desarrollo de SNT. Será necesario investigar muestras de pacientes con control prenatal dirigido, con embarazos a término y correlacionando la flora microbiana local para la toma de decisiones en el entorno hospitalario de este estudio.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk Assessment in Neonatal Early-Onset Sepsis. Semin Perinatol. 2012;36(6):408-15.
2. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. Turk J Pediatr. 2012 Sep-Oct;54(5):449-57.
3. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. Pediatr Infect Dis J. 2009;28 (Suppl 1):S3-9.
4. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Arredondo-García JL, Gutiérrez-Castrellón P, Sánchez-Arriaga F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. Salud Publica Mex. 2003;45(2):90-5.
5. Segura CE, Arredondo GJL. Sepsis neonatal. En: Arredondo JL, Figueroa DR (eds.). Temas actuales en infectología. México DF: Intersistemas; 2000. pp. 323-335.
6. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev. 2014 Jan;27(1):21-47. doi: 10.1128/CMR.00031-13.
7. Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. Pediatr Crit Care Med. 2008;9(2):186-91.
8. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of Group B Streptococcal and E. coli continues. Pediatrics. 2011;127(5):817-26.
9. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Disease in the United States, 1999-2005. JAMA. 2008;299(17):2056-65.
10. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. Pediatrics. 2011;128(5):e1155-63.
11. Weston EY, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The Burden of Invasive Early-onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005–2008. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(11):937-41.
12. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010;126(3):443-56.
13. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. Pediatr Neonatol. 2016 Aug;57(4):265-73.
14. Huang FK, Chen HL, Yang PH, Lin HC. Bird's Eye View of a Neonatologist: Clinical Approach to Emergency Neonatal Infection. Pediatr Neonatol. 2016; 57(3):167-73.
15. Karthikeyan G, Premkumar K. Neonatal sepsis: Staphylococcus aureus as the predominant pathogen. Indian J Pediatr. 2006;68(8):715-7.
16. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. Pediatrics. 2010;125(5):1031-41.
17. Heath PT. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. Vaccine. 2016 Jun 3;34 (26):2876-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.072.
18. Patiño-Cossio N. Sepsis neonatal. Rev Soc Bol Ped. 2007;46(3):225-33.
19. Anaya-Prado R, Madrigal-Flores S. Reveles-Vázquez JA, Ramírez-Barba EJ, Frías-Terrones G, Godínez-Rubí JM. Morbilidad Materna Asociada a Operación Cesárea. Cir Cir. 2008;76(6):467-72.
20. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS. Evaluation of Universal Antenatal Screening for Group B Streptococcus. N Engl J Med. 2009;360:2626-36.
21. Reid KC, Cockerill III FR, Patel R. Clinical and Epidemiological Features of Enterococcus casseliflavus/flavescens and Enterococcus gallinarum Bacteremia: A Report of 20 Cases. Clin Infect Dis. 2001 Jun 1;32(11):1540-6.
22. Chang-Hua Ch, Chieh-Chen H. Risk factor analysis for extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacter cloacae bloodstream infections in central Taiwan. BMC Infect Dis. 2013 Sep 8;13:417.
23. Blinkhorn R J, Adelstein D, Spagnuolo PJ. Emergence of a New Opportunistic Pathogen, Candida lusitaniae. J Clin Microbiol. 1989;27(2):236-40.
24. Purty S, Saranathan R, Narayanan PK, Asir J, Devi CS, Amarnath SK. The expanding spectrum of human infections caused by Kocuria species: a case report and literature review. Emerg Microbes Infect. 2013 Oct;2(10):e71.
25. Aguado-Urda M, López-Campos GH, Blanco MM, Fernández-Garayzábal JF, Cutuli MT, Aspiroz C, et al. Genome Sequence of Lactococcus garvieae 21881, Isolated in a Case of Human Septicemia. J Bacteriol. 2011;193(15):4033-4.

Factores predictores de hiperglucemia postoperatoria severa en pacientes pediátricos de cirugía cardiaca

Ramón Raúl Marín-Vivas,[a] Cecilio Ernesto Saldívar-Müller,[a] Cecilia Consuelo Sánchez- Bañuelos,[b] Janet Flores-Lujano,[b] Juan Carlos Núñez-Enríquez[b]

Prognostic factors of postoperative severe hyperglycemia after cardiac surgery in pediatric patients

Background: Patients who underwent surgery for congenital heart disease requiring cardiopulmonary bypass (CPB) have metabolic complications, like hyperglycemia, which is associated to a greater postoperative morbidity and mortality. Our objective was to identify predictors of severe postoperative hyperglycemia (≥ 200 mg/dL) in pediatric patients after cardiopulmonary bypass.
Methods: A case-control study was conducted from January 1 to December 31, 2014. We included all pediatric patients undergoing cardiac surgery attended at postoperative care in a pediatric intensive care unit from a third level hospital. The dependent variable was severe postoperative hyperglycemia (≥ 200 mg/dL). An unconditional logistic regression analysis was performed and confidence intervals of 95% (95% CI) were calculated to identify the most important and independent predictors associated with severe postoperative hyperglycemia.
Results: The frequency of severe postoperative hyperglycemia in our sample was 45.9%, being the most important and independent predictors the cyanotic heart disease (p = 0.04), postoperative serum lactate levels of more than 3 mmol/L (p = 0.001) and a level of deep hypothermia (< 25 °C) during perfusion (p = 0.01). The frequency of severe postoperative hyperglycemia was high in the studied population.
Conclusions: It is important to carry out systematic monitoring of postoperative blood glucose in order to timely detect and treat these patients.

Keywords	Palabras clave
Hyperglycemia	Hiperglucemia
Cardiac surgery	Cirugía cardiaca
Child	Niño
Intensive care	Terapia intensiva
Congenital heart defects	Cardiopatías congénitas

Recibido: 22/10/2015 **Aceptado:** 14/02/2017

Las cardiopatías congénitas tienen una prevalencia a nivel mundial que va de 2.1 a 12.3 por 1000 recién nacidos y como causa de muerte infantil se ubica en el sexto lugar en menores de un año y como la tercera causa en los niños entre uno y cuatro años; con base en la tasa de natalidad, se calcula que alrededor de 10 000 a 12 000 niños nacen con algún tipo de malformación cardiaca y entre las cardiopatías congénitas que requieren de circulación extracorpórea se encuentran la comunicación interventricular, la comunicación interauricular, el canal atrio ventricular, la tetralogía de Fallot, la conexión anómala de venas pulmonares, la trasposición de grandes vasos, el ventrículo único y el ventrículo izquierdo hipoplásico, entre otras.[1]

El periodo postoperatorio inmediato de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca se caracteriza por una respuesta intensa al estrés con activación de la cascada inflamatoria y de los sistemas inmunológico y neuroendocrino, lo cual favorece el desarrollo de complicaciones metabólicas como la hiperglucemia.[2] Entre los factores relacionados con la aparición de hiperglucemia en el postoperatorio de estos pacientes se encuentran la elevación de hormonas contrarreguladoras, el uso de productos sanguíneos con contenido de glucosa, la administración de catecolaminas exógenas y el uso de glucocorticoides, entre otros.[3,4]

Se ha referido además que un nivel óptimo de glucemia postoperatoria después de una cirugía cardiaca en pacientes pediátricos debe estar entre 110 y 126 mg/dL y que niveles de más de 126 mg/dL y de 200 mg/dL deben ser considerados como hiperglucemia e hiperglucemia severa postoperatorias, respectivamente.[5]

Desde hace varios años se ha estudiado si existe asociación entre la hiperglucemia postoperatoria y el riesgo de complicaciones graves que pueden comprometer la vida de los niños que fueron intervenidos de cirugía cardiaca;[6,7] sin embargo, los estudios en población pediátrica son escasos o no son lo suficientemente concluyentes, lo cual conlleva a que en muchas ocasiones se extrapole la información obtenida de estudios realizados en adultos.[8,9,10,11,12] Por lo tanto, la identificación de los factores predictores específicos para este desenlace permitirá que se detecte de manera temprana y oportuna a aquellos pacientes en mayor

[a]Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica
[b]Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Juan Carlos Núñez-Enríquez
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22451
Correo electrónico: jcarlos_nu@hotmail.com

Resumen

Introducción: los pacientes postoperados de cardiopatía congénita que requieren circulación extracorpórea (CEC) presentan complicaciones metabólicas, como la hiperglucemia severa, que se asocia a mayor morbilidad y mortalidad postoperatoria. El objetivo fue determinar la frecuencia y los factores asociados a hiperglucemia postoperatoria severa (≥ 200 mg/dL) en pacientes pediátricos sometidos a circulación extracorpórea.
Métodos: se realizó un estudio de casos y controles del 1 de enero al 31 de diciembre de 2014. Se incluyeron todos los pacientes pediátricos de cirugía cardiaca atendidos en el postoperatorio de una unidad de terapia intensiva pediátrica de un hospital de tercer nivel. La variable dependiente fue la hiperglucemia postoperatoria severa (HPS) (≥ 200 mg/dL). Se hizo un análisis de regresión logística no condicional y se obtuvieron intervalos de confianza al 95% (IC 95%) a fin de identificar los predictores más importantes relacionados con HPS.
Resultados: la frecuencia de HPS fue de 45.9% y los predictores independientes más importantes fueron las cardiopatías cianógenas (p = 0.04), el lactato sérico postbomba > 3 mmol/l (p = 0.001) y la hipotermia profunda < 25 °C durante la perfusión (p = 0.01). La frecuencia de HPS fue alta en la población estudiada.
Conclusión: se debe llevar a cabo de forma sistemática la monitorización de la glucemia postoperatoria con la finalidad de detectar y tratar oportunamente a estos pacientes.

riesgo de presentar hiperglucemia postoperatoria tras haber sido sometidos a corrección de su cardiopatía mediante el uso de circulación extracorpórea, con la finalidad de monitorizarlos estrechamente y tratarlos de forma oportuna. El objetivo del presente estudio fue identificar los factores predictores de hiperglucemia postoperatoria severa en pacientes pediátricos sometidos a circulación extracorpórea.

Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles en el grupo de pacientes postoperados de cardiopatía congénita que requirieron de circulación extracorpórea en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2014. Los casos correspondieron a aquellos pacientes que desarrollaron hiperglucemia severa (≥ 200 mg/dL) durante el postoperatorio. Los controles fueron aquellos pacientes que no desarrollaron dicha complicación en ningún momento durante su hospitalización postoperatoria. Se incluyeron pacientes mayores de un mes de edad y menores de 17 años de edad, cumplidos al momento de la cirugía. Se excluyeron aquellos pacientes que tuvieron terapia continua con esteroides inmediatamente antes del momento de la cirugía, así como aquellos con antecedentes previos a la cirugía de diabetes mellitus, sepsis, infección, disfunción hepática o renal. Previa autorización por parte del Comité Local de Ética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de los pacientes registrados y sesionados durante el periodo de estudio por el servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatria del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realizó la revisión de los expedientes clínicos para registrar las variables de estudio. Se elaboró la hoja de recolección de datos y se construyó la base de datos en el programa Excel, en el que se capturó la información obtenida. Las variables de estudio fueron: sexo del paciente, edad al momento de la cirugía, tipo de cardiopatía de acuerdo con la presencia/ausencia de cianosis y de flujo pulmonar aumentado/disminuido, estado nutricional al momento de la cirugía, presencia/ausencia de síndrome de Down, tiempo de circulación extracorpórea, tiempo de pinzamiento aórtico, temperatura mínima y nivel de hipotermia durante la circulacion extracorporea, nivel de lactato sérico postbomba, nivel de glucosa sérica durante las primeras 72 horas después de la cirugía cardiaca, tiempo de ventilación mecánica asistida, tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), tiempo de estancia intrahospitalaria, uso de insulina, tiempo de administración de la insulina, presencia/ausencia de lesiones residuales y complicaciones infecciosas o neurológicas durante el postoperatorio inmediato (primeras 72 horas).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 21. Se realizó inicialmente un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central, dependiendo de la distribución de las variables; posteriormente, se realizó un análisis bivariado mediante chi cuadrada, t de Student y U de Mann Whitney para las variables cualitativas y cuantitativas. Finalmente se realizó un análisis de regresión logística no condicional y se calcularon intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

En el presente estudio se incluyeron un total de 61 pacientes pediátricos atendidos en la UTIP del hospital mencionado, los cuales fueron intervenidos de cirugía cardiaca en el periodo referido y cumplían con los criterios de selección. El 60.7% (n = 37) eran del sexo masculino y 52.5% (n = 32) tenían menos de dos años de edad, con una mediana de edad de 22 meses

(rango 2-104) al momento de la cirugía. En cuanto al estado nutricional de los pacientes, el 55.7% (n = 34) tenía algún grado de desnutrición, calculado este de acuerdo con las tablas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) del año 2000 (cuadro I).

Las cardiopatías estudiadas se clasificaron según la presencia o ausencia de cianosis (saturación < 90%), o si se trataba de una cardiopatía de flujo pulmonar aumentado o disminuido. Cabe mencionar que la mayoría de las cardiopatías (50.8%) con flujo pulmonar aumentado no presentaron cianosis (comunicación interventricular, interauricular, conducto arterioso permeable, etcétera) (figura 1).

Se recolectó la información de la temperatura mínima durante la perfusión. La mediana de temperatura mínima fue de 26 °C (rango de 14-34 °C). Asimismo, se clasificó el nivel de hipotermia de los pacientes en leve (32-34 °C), moderado (26-31 °C), profundo (15-25° C) y profundo con paro cardiorrespiratorio y el 49.2% de los pacientes (n = 30) presentó un nivel de hipotermia profundo. La mediana del tiempo de circulación extracorpórea fue de 105 min (rango 44-240 min) y la de pinzamiento aórtico de 51 min (rango 9-133 min) (cuadro II). Se reportó en el expediente clínico que el 13.1% (n = 8) de los pacientes había presentado alguna complicación durante la cirugía. Las complicaciones reportadas fueron del tipo de bloqueo auriculoventricular completo (n = 3), paro cardiorrespiratorio (n = 2) y fibrilación ventricular (n = 3). Los pacientes que no requirieron de inotrópicos durante o después de la cirugía (n = 3) tenían diagnóstico de atresia pulmonar (n = 1) y de comunicación interauricular (n = 2).

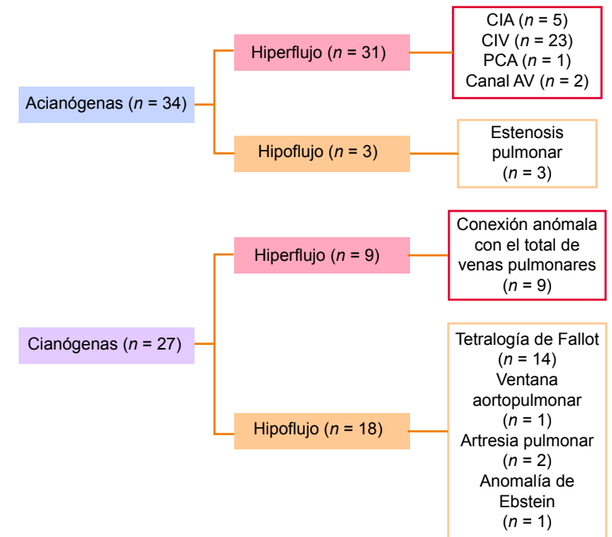
El 45.9% (n = 28) de los pacientes presentó hiperglucemia postoperatoria severa (≥ 200 mg/dL) durante su estancia en la UTIP. Los predictores independientes más importantes para la presencia de hiperglucemia severa postoperatoria en los pacientes estudiados fueron las cardiopatías cianógenas (p = 0.04), el lactato sérico postbomba > 3 mmol/L (p = 0.001) y un nivel de hipotermia profunda (p = 0.01) (cuadro III). Por otra parte, encontramos una frecuencia baja (del 8.2%, n = 5) para crisis convulsivas postoperatorias y del 67.2 % (n = 41) para infección posquirúrgica sin encontrar alguna asociación estadísticamente significativa con hiperglucemia severa (> 200 mg/dL).

Cuadro I Resultados del análisis descriptivo para las variables clínicas de la población estudiada y a partir de estratificar según la presencia o ausencia de hiperglucemia severa posquirúrgica

Variables	Población total (n = 61)		Hiperglucemia severa (≥ 200 mg/dL)				p
			No (controles)		Sí (casos)		
	n	%	n	%	n	(%)	
Sexo							
Masculino	37	60.7	21	50	16	43.3	0.40
Femenino	24	39.3	12		12	50	
Edad							
> 2 años	29	47.5	16	55.1	13	44.9	0.54
< 2 años	32	52.5	17	53.1	15	46.9	
Estado nutricional						44.4	
Normal	27	44.3	15	55.6	12	52.9	0.58
Desnutrición leve	17	27.9	8	47.1	9	46.7	0.89
Desnutrición moderada	15	24.6	8	53.3	7		0.99
Desnutrición severa	2	3.2	2	100	–		0.56
Tipo de cardiopatía							
Hipoflujo con cianosis	18	29.5	8	44.5	10	55.5	0.44
Hipoflujo sin cianosis	3	4.9	3	100	0	---	0.25
Hiperflujo con cianosis	9	14.8	3	33.3	6	66.7	0.58
Hiperflujo sin cianosis	31	50.8	19	61.3	12	38.7	0.99
Nivel de hipotermia (ºC)				63.6		36.4	
Leve (32-34)	11	18	7	75	4	25	–
Moderada (26-31)	20	32.8	15	38.5	5	61.5	0.50
Profunda (15-25)	26	42.6	10	25	16	75	0.16
Profunda con PC (15-25)	4	6.6	1		3		0.20
Hiperglucemia severa postoperatoria							
No	33	54.1	–		–		–
Sí	28	45.9					
Complicaciones durante la cirugía							
No	53	83.9	31	58.5	22	41.5	0.08
Sí	8	13.1	2	25	6	75	
Uno de inotrópicos							
No	3	4.9	2	66.7	1	33.3	0.56
Sí	58	95.1	31	53.5	27	46.5	
Presencia de defecto residual							
No	54	88.5	29	53.7	25	46.3	0.59
Sí	7	11.5	4	57.1	3	42.9	
Uso de insulina							
No	44	72.1	33	75	11	25	
Sí	17	27.9	0		17	100	< 0.01

PC = paro cardiorrespiratorio

Figura 1 Clasificación de las cardiopatías congénitas de acuerdo a presencia/ausencia de cianosis y flujo pulmonar aumentado/disminuido



CIA = comunicación interauricular; CIV = comunicación interventricular; PCA = persistencia de conducto arterioso; AV = atrioventricular

Discusión

La frecuencia de hiperglucemia severa postoperatoria fue alta en la población estudiada. Por esta razón, es importante que se lleve a cabo de forma sistemática la monitorización de la glucemia postoperatoria con la finalidad de detectar y tratar oportunamente a los pacientes con hiperglucemia severa.[8,9,10,11]

El presente estudio permitió identificar factores predictores independientes para hiperglucemia severa postoperatoria en una subpoblación de pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardiaca. Aquellos pacientes con cardiopatías cianógenas, un nivel de lactato sérico postbomba > 3 mmol/L y con un nivel de hipotermia profunda se encuentran en un riesgo elevado para el desarrollo de esta complicación durante el postoperatorio.

Tanto la hiperglucemia como la elevación del lactato sérico (hiperlactatemia) sugieren alteraciones en el

Cuadro II Análisis descriptivo de variables cuantitativas de la población en estudio

Variables	Mediana	Mín-máx	Casos		Controles	
			Mediana	Mín-máx	Mediana	Mín-máx
Antes de la cirugía						
Edad (en meses)	22	2-104	25	2-67	19	4-104
Durante la cirugía						
Tiempo CEC (en min)	105	44-240	117	80-205	108	49.240
Tiempo de pinzamiento aórtico (en min)	51	9-133	60.5	9-101	47	12-133
Temperatura mínima	26	14-34	22	14-33	26	16-34
Tiempo de cirugía (en min)	210	110-480	212	165-480	210	110-325
Durante el postoperatorio						
Lactato postbomba (en mmol/L)	3	1.3-11.5	4.1	1.6-8.3	2.3	1.3-11.5

CEC = circulación extracorpórea; Mín-máx = valores de los rangos mínimo y máximo

Cuadro III Análisis de regresión logística para identificar factores predictores de hiperglucemia postoperatoria severa en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita que requirieron de circulación extracorpórea

Variable	RM	IC 95%	*p*
Edad (< 2 años)	1.59	0.32-7.76	0.56
Sexo masculino	2.87	0.61-13.55	0.18
Cardiopatía cianógena	6.32	1.03-38.7	0.04
Tiempo de circulación extracorpórea (> 90 minutos)	0.64	0.08-4.66	0.65
Tiempo de pinzamiento aórtico (> 60 minutos)	0.41	0.07-2.36	0.32
Lactato postbomba (≥ 3mmol/L)	12.21	2.61-57.08	< 0.01
Hipotermia profunda (≤ 25 °C)	9.49	1.54-58.55	< 0.01

RM = razón de momios; IC 95% = intervalo de confianza al 95%

metabolismo celular y se observan frecuentemente en pacientes graves.[13] La acidosis láctica ha sido reportada como un indicador de mal pronóstico en pacientes pediátricos, incluidos aquellos que se encuentran en recuperación postoperatoria por un *bypass* cardiopulmonar, lo cual se encuentra relacionado posiblemente con la falla circulatoria y con una alteración en la entrega de oxígeno a nivel tisular.[14] El lactato es un producto final de la glucólisis anaerobia. Cuando el oxígeno se encuentra disponible el piruvato entra a la mitocondria y sufre descarboxilación oxidativa, la cual no sería posible en condiciones de anaerobiosis y lleva a la formación de lactato, el cual puede también entrar al ciclo de Cori y ser convertido a glucosa.[15]

Recientemente se ha reportado que el subgrupo de pacientes con hiperglucemia postoperatoria que además presentan niveles elevados de lactato sérico postoperatorios se benefician con el tratamiento a base de insulina. En nuestro estudio un total de 20 pacientes (32.8%) presentaron hiperglucemia e hiperlactatemia > 3 mmol/L, de los cuales la mayoría (70%) recibió tratamiento con insulina.[2,16] Sin embargo, entre los pacientes que no recibieron insulina dentro del subgrupo hiperlactatemia-hiperglucemia, el 83.3% (n = 5) presentaron infección postquirúrgica y el 66.7% (n = 2) tuvieron un tiempo de ventilación mecánica > 72 horas. Lo anterior nos permitió identificar un área de oportunidad importante para iniciar de manera oportuna el tratamiento con insulina en pacientes con hiperglucemia severa/hiperlactatemia postoperatorias en pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardiaca con la finalidad de evitar en la medida de lo posible complicaciones como las infecciones o un tiempo de ventilación prolongado. Esto, sin dejar de hacer notar que el tratamiento con insulina conlleva el riesgo de hipoglucemia en hasta el 25% de los pacientes críticamente enfermos con hiperglucemia.[17]

Conclusión

La hiperglucemia severa postoperatoria fue una complicación metabólica altamente frecuente en los pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardiaca que requirieron el uso de circulación extracorpórea. Además, con el presente estudio se pudieron identificar factores predictores independientes, los cuales estuvieron asociados a un mayor riesgo de hiperglucemia severa, como un nivel de lactato sérico de más de 3 mmol/L, las cardiopatías cianógenas y un nivel de hipotermia profunda. Esto permite detectar subgrupos de pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardiaca con alto riesgo de presentar hiperglucemia postoperatoria severa.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Samánek M. Congenital heart malformations: prevalence, severity, survival and quality of life. Cardiol Young. 2000 May;10(3):179-85.
2. Madhok AB, Ojamaa K, Haridas V, Parnell VA, Pahwa S, Chowdhury D. Cytokine response in children undergoing surgery for congenital heart disease. Pediatr Cardiol. 2006 Jul-Aug;27(4):408-13.
3. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. Pediatrics. 2006 Jul;118(1):173-9.
4. Vanhorebeek I, Langouche L, van den Berghe G. Tight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies. Chest. 2007 Jul;132(1):268-78.

5. Polito A, Thiagarajan RR, Laussen PC, Gauvreau K, Agus MS, Scheurer MA, et al. Association between intraoperative and early postoperative glucose levels and adverse outcomes after complex congenital heart surgery. Circulation. 2008 Nov 25; 118(22):2235-42.
6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
7. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. CMAJ. 2009 Apr 14;180(8):821-7.
8. Rossano JW, Taylor MD, Smith EO, Fraser CD Jr, McKenzie ED, Price JF, et al. Glycemic profile in infants who have undergone the arterial switch operation: hyperglycemia is not associated with adverse events. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Apr;135(4):739-45.
9. Yates AR, Dyke PC 2nd, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF, et al. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. Pediatr Crit Care Med. 2006 Jul;7 (4):351-5.
10. De Ferranti S, Gauvreau K, Hickey PR, Jonas RA, Wypij D, du Plessis A, et al. Intraoperative hyperglycemia during infant cardiac surgery is not associated with adverse neurodevelopmental outcomes at 1, 4, and 8 years. Anesthesiology. 2004 Jun;100(6):1345-52.
11. Ballweg JA, Wernovsky G, Ittenbach RF, Bernbaum J, Gerdes M, Gallagher PR, et al. Hyperglycemia after infant cardiac surgery does not adversely impact neurodevelopmental outcome. Ann Thorac Surg. 2007 Dec;84(6):2052-8.
12. Nicolson SC, Jobes DR, Zucker HA, Steven JM, Schreiner MS, Betts EK. The effect of administering or withholding dextrose in pre-bypass intravenous fluids on intraoperative blood glucose concentrations in infants undergoing hypothermic circulatory arrest. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1992 Jun;6(3):316-8.
13. Hatherill M, Waggie Z, Purves L, Reynolds L, Argent A. Mortality and the nature of metabolic acidosis in children with shock. Intensive Care Med. 2003 Feb; 29(2):286-91.
14. Park R, Arieff AI. Lactic acidosis: current concepts. Clin Endocrinol Metab. 1983 Jul;12(2):339-58.
15. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. J Intensive Care Med. 2005 Sep-Oct;20(5):255-71.
16. Cabrera AG, Prodhan P, Bhutta AT. Nutritional challenges and outcomes after surgery for congenital heart disease. Curr Opin Cardiol. 2010 Mar;25(2):88-94.
17. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. Lancet. 2009 Feb 14;373(9663):547-56.

Tumores del sistema nervioso central

Marco Antonio Alegría-Loyola,[a] Javier Andrés Galnares-Olalde,[a] Moisés Mercado[a]

Tumors of the central nervous system

Central nervous system (CNS) tumors constitute a heterogeneous group of neoplasms that share a considerable morbidity and mortality rate. Recent advances in the underlying oncogenic mechanisms of these tumors have led to new classification systems, which, in turn, allow for a better diagnostic approach and therapeutic planning. Most of these neoplasms occur sporadically and several risk factors have been found to be associated with their development, such as exposure to ionizing radiation or electromagnetic fields and the concomitant presence of conditions like diabetes, hypertension and Parkinson's disease. A relatively minor proportion of primary CNS tumors occur in the context of hereditary syndromes. The purpose of this review is to analyze the etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis and therapy of CNS tumors with particular emphasis in the putative risk factors mentioned above.

Keywords	Palabras clave
Central nervous neoplasms	Neoplasias del sistema nervioso
Glioma	Glioma
Glioblastoma	Glioblastoma
Astrocytoma	Astrocitoma
Meningioma	Meningioma

Recibido: 04/01/2017 **Aceptado:** : 18/01/2017

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) representan el 2% de todas las neoplasias.[1] Parecen ser cada vez más frecuentes, no tanto por un verdadero incremento en su incidencia, sino por el incremento en la expectativa de vida de la población en general y por los avances tecnológicos que permiten un diagnóstico más oportuno. Estos tumores constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que incluye desde lesiones bien diferenciadas y relativamente benignas, como los meningiomas, hasta lesiones altamente invasivas y poco diferenciadas, como el glioblastoma multiforme (GBM).[2] El conocimiento cada vez más profundo de la citodiferenciación del sistema nervioso y los avances recientes en genómica y proteómica nos han permitido un mejor entendimiento de la biología de estos tumores, lo cual tiene el potencial de mejorar el pronóstico de los pacientes, pues nos permite diseñar tratamientos cada vez más específicos y eficaces.

Actualmente, la tasa de incidencia global de los tumores primarios del SNC es de 10.82 por cada 100 000 personas al año.[1] La epidemiología de estos tumores es compleja y varios metaanálisis que evalúan sus características demográficas y clínicas básicas encuentran una heterogeneidad considerable en la información.[2] La mortalidad por estos tumores aumenta a medida que incrementa la edad en la que son diagnosticados. En países desarrollados solamente el 14% de los pacientes diagnosticados con tumores del SNC tienen una supervivencia de más de 10 años y solo el 1% de ellos es prevenible.[3] Algunas variedades de tumores son particularmente frecuentes en ciertos grupos de edad; por ejemplo, el astrocitoma pilocítico es más común en niños mientras que el GBM es más común en adultos.

Los meningiomas son los tumores cerebrales primarios más comunes y representan el 36.4% de todos los casos, seguidos por los gliomas, que constituyen el 27%. Los gliomas son más frecuentes en adultos, con una incidencia de 14.07 por 100 000 personas al año frente a 0.18 casos por cada 100 000 personas al año en los niños. Por otro lado, el meduloblastoma se presenta más en los niños, con una incidencia de 0.49 casos por cada 100 000 personas al año, comparado con 0.05 casos por cada 100 000 personas al año en adultos.[4]

Por otro lado, sabemos que el grupo más importante de tumores cerebrales son las metástasis, ya que

[a]Centro Neurológico y Comité de Neuro-oncología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

Comunicación con: Marco Antonio Alegría-Loyola
Correo electrónico: alegriamarco@yahoo.com.mx

Resumen

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que tienen en común una morbimortalidad considerable. Los avances recientes en los mecanismos oncogénicos responsables del desarrollo de estos tumores han dado lugar a nuevos sistemas de clasificación, los cuales, a su vez, permiten un mejor abordaje diagnóstico y una mejor planificación terapéutica. La mayoría de estos tumores ocurren en forma esporádica y son varios los factores de riesgo que se han asociado a su desarrollo, tales como la exposición a radiaciones ionizantes o a ondas electromagnéticas, y la presencia de enfermedades como la diabetes, la hipertensión arterial y la enfermedad de Parkinson. Una proporción menor de casos de tumores primarios del SNC es causada debido a síndromes hereditarios. El propósito de esta revisión es resumir de manera integral la etiopatogenia, la presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento de los tumores del SNC y analizar objetivamente el papel que juegan en su desarrollo los factores de riesgo anteriormente mencionados.

constituyen el 50% de todas las neoplasias intracraneales. A diferencia de los tumores cerebrales primarios, las metástasis tienen una incidencia entre 9 y 17% de complicaciones neurológicas con base en varios estudios, aunque se piensa que es más alta. Las neoplasias malignas que presentan metástasis cerebrales con mayor frecuencia son los cánceres de pulmón, mama y los melanomas (cuadro I). En ocasiones, las metástasis cerebrales son el primer indicio de la existencia de estos tumores.[5]

Clasificación

El sistema de clasificación de tumores del SNC más completo y actualizado es el de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cual fue revisado y modificado en 2016.[6] Este sistema de clasificación divide los tumores del SNC de acuerdo no solamente con el tipo histológico, sino que también utiliza marcadores moleculares de citodiferenciación (cuadro II)[6]

Recientemente, investigadores del *Atlas del Genoma del Cáncer* (TCGA por sus siglas en inglés: *The Cancer Genome Atlas*) establecieron la existencia de cuatro subtipos de glioblastoma. La clasificación propuesta por el TCGA está basada en características demográficas básicas (como la edad) y en aspectos genómicos y de citodiferenciación, pero también incluye aspectos terapéuticos (la respuesta al tratamiento) y pronósticos (la duración de la supervivencia). Esta nueva propuesta pretende agrupar a los pacientes con base en los distintos subtipos de glioblastomas y constituye un paso importante hacia el desarrollo de tratamientos personalizados, el cual tiene como blanco las alteraciones genéticas específicas de cada tumor.[7]

Factores de riesgo

Factores ambientales y ocupacionales

La exposición a radiación ionizante, en la forma de rayos X o rayos gamma, es el único factor que la Agencia Internacional de la Investigación para el cáncer (IARC, por sus siglas en inglés: *International Agency for Research on Cancer*) establece como causa de tumores del SNC.[8] Los estudios realizados en personas expuestas a la radiación atómica muestran un aumento del número de casos de glioma

Cuadro I Principales tumores primarios con metástasis al sistema nervioso central, su frecuencia y factores de riesgo para metástasis

Tumor primario	Frecuencia (%)	Factores de riesgo para metástasis
En pulmón	50	Ser joven, que el tumor sea de gran tamaño, que haya invasión angiolinfática, que haya involucro de ganglios hiliares
No microcítico	42-44	
Microcítico	8	
De mama	15-30	Que haya mutación de *BRCA1*, que se trate de mujeres jóvenes, que haya la presencia de cáncer de mama triple negativo
Melanoma	6-7	Melanoma de cabeza y cuello; que haya invasión leptomeníngea
Renal	3-6	No hay factores de riesgo asociados
Gastrointestinal	6-9	No hay factores de riesgo asociados
Colorrectal	3-8	No hay factores de riesgo asociados
Desconocido	2-14	–

en comparación con personas que no estuvieron expuestas. Asimismo, hay un aumento de tumores en pacientes expuestos a radiación por el uso de tomografía computarizada, donde más de dos tomografías implican un riesgo por una exposición de 60 miligrays por cada estudio.[9] El uso de radioterapia como tratamiento para algún tumor primario de SNC aumenta el riesgo un 55% de un tumor secundario de SNC, en comparación con aquellos pacientes que no reciben radioterapia.[10]

Aún se debate si el uso del teléfono celular constituye un factor de riesgo para el desarrollo de tumores cerebrales, esto debido a que el cerebro es el órgano que recibe mayores cantidades de radiofrecuencia con el uso de estos equipos. Los estudios epidemiológicos realizados a la fecha no encuentran una asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, algunas autoridades opinan que se requiere de seguimientos a más largo plazo para establecer si el uso de teléfonos celulares juega un papel importante en la génesis de los tumores del SNC.[11,12] Si bien no se ha encontrado una asociación significativa entre el desarrollo de gliomas o glioblastomas y la exposición a campos magnéticos de baja intensidad, al parecer la exposición a campos magnéticos de muy baja frecuencia (< 3 mG) está vinculada a glioblastomas en hombres, pero no en mujeres.[13]

Se postula que existe un mayor riesgo de desarrollar gliomas en mujeres que emplean productos agrícolas, textiles y eléctricos, así como en aquellas que laboran en tiendas departamentales o se dedican a la venta de menudeo. Por otro lado, se ha visto que los trabajadores forestales y los pescadores poseen un riesgo disminuido para gliomas.

La exposición ocupacional a productos de combustión da lugar a un incremento en el riesgo de presentación de tumores primarios de SNC de un 8 a un 20% y los productos diésel se asocian con un mayor riesgo para gliomas. El polvo y el dióxido de azufre, de acuerdo con el estudio INTEROCC de factores de riesgo de exposición ocupacional, no muestran ninguna asociación significativa con el desarrollo de tumores primarios de SNC.[14]

Factores alérgicos, nutricionales y tabaquismo

En estudios de casos y controles, la incidencia de gliomas está disminuida en pacientes que padecen asma, fiebre del heno y eczema atópico, con una reducción de riesgo que oscila entre 20 y 40%.[15] De manera similar, el riesgo de desarrollar tumores oligodendrogliales y neurinomas del acústico está disminuido en un 50 y 36%, respectivamente, en pacientes con condiciones alérgicas, mientras que en pacientes con eczema atópico,[16] el riesgo de meningiomas está disminuido en un 23%.[17] El mecanismo mediante el cual estos pacientes con condiciones alérgicas se encuentran relativamente protegidos de desarrollar tumores cerebrales no se conoce con precisión, pero parece estar relacionado con una disminución en la expresión de la cadena alfa del receptor de interleucina 2 en las células *T* reguladoras, conocida como *CD25*. Esta observación abre una nueva perspectiva terapéutica en la modulación inmunológica de los tumores del SNC.[15,18]

Los compuestos de N-nitroso, encontrados en varios alimentos de origen animal y frutas y verduras, han sido vinculados recientemente al desarrollo de tumores cerebrales, particularmente gliomas.[19] En el caso del consumo de tabaco, el riesgo de meningioma se redujo en un 18% en mujeres que nunca fumaron, pero aumentó en un 39% en varones fumadores, en comparación con sus homólogos no fumadores.[20]

Factores antropométricos, metabólicos y cardiovasculares

El riesgo de glioma es 70% mayor en los hombres de 1.90 cm de estatura, si bien dicha asociación no se encuentra en las mujeres.[21] La incidencia de meningiomas es 46% mayor en mujeres obesas (pero no en hombres) que en mujeres no obesas.[22] Asimismo, en neonatos con macrosomía (peso al nacer mayor de 4 kg) el riesgo de desarrollar meduloblastoma y astrocitoma se incrementa en un 27 y 38%, respectivamente.[23]

La diabetes mellitus es un factor de riesgo para el desarrollo de tumores cerebrales primarios en las mujeres, con un riesgo 24% mayor en comparación con la población general; esta asociación no se ha encontrado en hombres con diabetes.[24] La hipertrigliceridemia se ha visto asociada con el desarrollo de gliomas de alto grado. Los pacientes con hipertensión arterial sistémica tienen mayor riesgo de desarrollar gliomas de alto grado.[25]

Asociación con otras enfermedades neurológicas e infecciones virales

También se ha demostrado que la enfermedad de Parkinson es un factor de riesgo, puesto que aumenta la probabilidad de un tumor cerebral primario en un 50%, en comparación con la población general.[26] Los pacientes con diagnóstico de VIH/sida tienen de dos a cinco veces el riesgo de desarrollar un tumor primario de SNC en comparación con la población general. El tumor más frecuente en estos pacientes es el linfoma de células *B* asociado a VIH.[27] De la misma manera, la infección por virus Epstein-Barr (VEB) se asocia con un riesgo incrementado de linfoma de células *B* asociado a VEB.[27]

Factores hormonales y reproductivos

El riesgo de meningioma es un 19% más alto en mujeres que están recibiendo terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica (TRH) en comparación con aquellas que no la han recibido. El riesgo de glioma es 29% menor en usuarias regulares de anticonceptivos en comparación con aquellas que nunca los han utilizado. No se ha asociado la edad, menarca, menopausia o edad de primer parto con el desarrollo de tumores.[28,29]

Síndromes de predisposición genética

Estos síndromes de baja prevalencia constituyen solamente una pequeña proporción de todos los casos de tumores primarios del sistema nervioso central. Los más conocidos son la neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2, el complejo de esclerosis tuberosa, la enfermedad de Cowden, la enfermedad de Von-Hippel Lindau, el síndrome de Turcot, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Gorlin y los síndromes de predisposición asociados a tumores rabdoides.[30,31,32] La mayoría de estos síndromes tienen herencia autosómico-dominante, excepto en el caso del síndrome de Turcot tipo 1, el cual tiene un patrón de herencia autosómico-recesivo. Sus características clínicas y genéticas se resumen en el cuadro III.

Tener historia de un padre con un tumor primario de SNC incrementa el riesgo de padecer un tumor de SNC en el hijo en un 70%, en comparación con la población general. Asimismo, tener un hermano con un tumor en el SNC, se asocia con el doble de riesgo.[33,34]

Fisiopatología

Los gliomas juegan un papel importante en los tumores cerebrales primarios. Los nuevos avances en la patogénesis y asociaciones genéticas han permitido establecer algunas teorías que conducen a los mecanismos de producción de la enfermedad en gliomas. Estudios recientes muestran que las células cancerosas se originan a partir de células madre tumorales, que son células neurales indiferenciadas. Se han descrito diferentes mutaciones que conducen a la desdiferenciación histológica, la cual culmina con el establecimiento de clonas de células neurales cancerosas, como se muestra en la figura 1.[35]

Cuadro II Clasificación adaptada de la OMS de los tumores primarios del SNC (2016)

Tumores difusos astrocíticos y oligodendrogliales	Tumores de la región pineal	Linfomas
Astrocitoma difuso	Pineocitoma	Linfoma difuso de células *B* del SNC
Astrocitoma anaplásico	Tumor parenquimatoso pineal de diferenciación intermedia	Linfoma de células *T* y *NK*
Glioblastoma	Pineoblastoma	Linfoma anaplásico
Oligondendroglioma	Tumor papilar de la región pineal	Linfoma MALT de la dura
Oligondendrioglioma anaplásico		
Oligoastrocitoma	Tumores embrionarios	Tumores de células germinales
Oligoastrocitoma anaplásico	Meduloblastoma	Germinoma
	Tumor embrionario	Carcinoma embrionario
Otros tumores astrocíticos	Meduloepitelioma	Coriocarcinoma
Astrocitoma pilocítico	Neuroblastoma del SNC	Teratoma
Astrocitoma de células gigantes subependimario	Ganglioneuroblastoma del SNC	
	Tumor rabdoide teratoide atípico	Tumores de la región selar
Tumores ependimarios		Craniofaringioma
Subependimoma	Tumores de los nervios craneales y paraespinales	Tumor granular de la región selar
Ependimoma	Schwannoma	Oncocitoma de células en huso
Ependimoma anaplásico	Schwannoma melanocítico	
	Neurofibroma	Otras clasificaciones
Otros gliomas	Tumores malignos periféricos de la vaina nerviosa (MPNST)	Tumores neuronales y mixtos gliales-neuronales
		Tumores melanocíticos
Tumores del plexo coroideo	Meningiomas	Tumores histiocíticos
Papiloma del plexo coroideo		Tumores mesenquimales
Papiloma atípico del plexo coroideo		
Carcinoma del plexo coroideo		Tumores metastásicos

OMS = Organización Mundial de la Salud; SNC = sistema nervioso central; MPNST = *malignant peripheral nerve sheath tumor*; MALT = *mucosa-associated lymphoid tissue*

Cuadro III Síndromes de predisposición genética para tumores del SNC y sus características

Síndrome	Gen	Tipo de herencia	Características clínicas	Tumores asociados del SNC
Neurofibromatosis tipo 1	*NF 1 (17q11.2)*	Dominante	Manchas café con leche, neurofibromas y schwannomas	Astrocitoma, glioma de nervio óptico
Neurofibromatosis tipo 2	*NF 2 (22q12.2)*	Dominante	Meningiomas, neurofibromatosis, lesiones oculares, neuromas acústicos	Ependimoma, neurinoma bilateral del VIII par, meningiomas
Esclerosis tuberosa	*TSC1, TSC2 (9q34)* y *(14)*	Dominante	Tumores benignos multisistémicos	Astrocitoma de células gigantes subependimario
Síndrome de Li-Fraumeni	*TP53 (17p13.1)*	Dominante	Cáncer de mama, cerebral y de tejidos blandos	Glioblastoma, astrocitoma, meduloblastoma y carcinoma del plexo coroideo
Síndrome de Turcot (tipo 1 y 2)	*1 (APC), 2 (MMR)*	1 (recesivo), 2 (dominante)	Poliposis adenomatosa y glioblastoma	Astrocitoma anaplásico (tipo 1) y meduloblastoma (tipo 2)
Síndrome de Cowden	*PTEN*	Dominante	Hamartomas múltiples	Gangliocitoma displásico del cerebelo
Síndrome de Lynch	*MSH2, MLH1*	Dominante	Cáncer gastrointestinal y endometrial	Glioblastoma
Síndrome de Gorlin	*PCTH*	Dominante	Carcinoma basocelular y calcificaciones intracraneales	Meduloblastoma
Von-Hippel Lindau	*VHL (3p25-26)*	Dominante	Hemangioblastoma, feocromocitoma y desórdenes neuroendocrinos del páncreas	Hemangioblastomas del SNC y de retina

SNC = sistema nervioso central

Conocer las mutaciones y las distintas alteraciones puede permitirnos descubrir las nuevas dianas de tratamiento y establecer el pronóstico de los pacientes.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas provocados por un tumor primario de sistema nervioso central se dividen en dos grupos: síntomas focales y síntomas generalizados. Los síntomas focales se relacionan con la localización del tumor y con su extensión (cuadro IV)[36] y los síntomas generalizados son aquellos que se relacionan con el crecimiento y la compresión generada de forma secundaria, lo cual da lugar a cefalea, náusea, papiledema y crisis convulsivas, entre otros (cuadro V).[37]

Los síntomas más frecuentes en la presentación de un tumor de rápido crecimiento son cefalea, náusea o vómito, así como crisis convulsivas. La cefalea es más severa en la noche o temprano en la mañana y empeora con maniobras de Valsalva. Es generalmente constante, con tendencia a ser progresiva y a mejorar parcialmente con el uso de analgésicos, y dependiendo de la localización, se asocia con síntomas focales, así como con náusea y vómito. La intensidad de la cefalea es mayor cuando está asociada a hidrocefalia obstructiva o a irritación meníngea. El tipo de cefalea referida por los pacientes en un 77% es de características tensionales, 9% de tipo migrañoso y 14% de otros tipos.[38]

Ciertas características de la náusea y el vómito sugieren la presencia de tumores del SNC, como el hecho de que estén desencadenadas por cambios abruptos en la posición y que estén asociadas con signos neurológicos focales y cefalea.[39]

Las crisis convulsivas asociadas a un proceso tumoral en el SNC generalmente se asocian a gliomas o a metástasis, de los cuales son más frecuentes los primeros. Estas crisis pueden ser el síntoma inicial o desarrollarse posteriormente y su presentación depende de la localización de la lesión. Por lo general, las lesiones en el lóbulo frontal causan crisis tónicas o clónicas focales; las del lóbulo occipital dan lugar a alteraciones visuales, y las del lóbulo temporal generan crisis sensitivas (gustativas, auditivas, olfatorias, etcétera) o autonómicas.[40] Cuando las crisis convulsivas son el síntoma inicial, generalmente se trata de lesiones de menor tamaño que aquellas que presentan cefalea. Los pacientes con tumores primarios del SNC pueden presentar parálisis de Todd asociada.

Las alteraciones cognitivas que se pueden presentar en el contexto de tumores del SNC son alteraciones en la memoria, así como cambios en la personalidad. Los pacientes generalmente se quejan de fatiga, cansancio, pérdida de interés por actividades placenteras y falta de energía, por lo que se puede confundir la presencia de uno de estos tumores con un síndrome depresivo.[41]

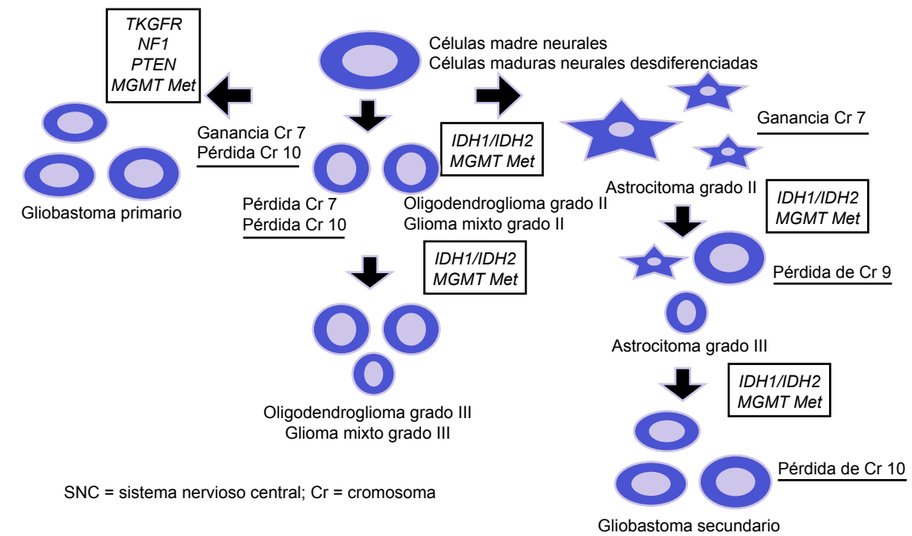


Figura 1 Diferenciación histológica de células madre neurales y desdiferenciadas en tumores primarios del SNC en glioblastoma primario o secundario por pérdida o ganancia cromosómica o alteraciones génicas

Estudios de imagen

El abordaje diagnóstico requiere de la sospecha clínica combinada forzosamente con evaluación por neuroimagen. Estos estudios además son fundamentales porque proporcionan información para la planeación preoperatoria, así como de la probable etiología, aunque finalmente el diagnóstico definitivo lo da el estudio histopatológico.[42]

Tomografía axial computarizada

La también conocida como TAC, por sus siglas, es útil como estudio de abordaje inicial, en el que generalmente se identifica una lesión, su localización y su morfología. Sin embargo, tiene menor sensibilidad y especificad que la resonancia magnética para evaluar las características del tumor. Es útil cuando el tumor

Cuadro IV Síntomas y signos en pacientes con tumores primarios del sistema nervioso central

Localización	Signos y síntomas
Lóbulo frontal	Cambios de la personalidad, alteraciones de la marcha, demencia, afasia motora, debilidad contralateral
Lóbulo parietal	Afasia sensitiva, alteraciones sensitivas, hemianopsia, desorientación espacial
Lóbulo temporal	Crisis convulsivas de focal a bilateral o generalizadas, alteraciones en la memoria, cuadrantopsia
Lóbulo occipital	Hemianopsia contralateral
Tálamo	Alteraciones sensitivas contralaterales, cambios en el comportamiento, alteraciones del lenguaje
Cerebelo	Ataxia, dismetría, disdiadococinesia, nistagmo
Tallo cerebral	Ataxia, alteraciones pupilares, hemiparesia, disfunción autonómica, cambios en el patrón de la respiración

Cuadro V Síntomas y signos generalizados en pacientes con tumores primarios del sistema nervioso central

Signo o síntoma	Frecuencia (%)
Cefalea	56
Crisis convulsivas	50
Alteraciones de la memoria	35.5
Cambios cognitivos	34.4
Déficit motor	33
Alteraciones del lenguaje	32.5
Cambios en la personalidad	23.1
Alteraciones visuales	22
Alteraciones en el estado de despierto	16
Náusea o vómito	13.1
Déficit sensitivo	13
Papiledema	4.6

infiltra hueso, cuando el paciente tiene contraindicaciones para una resonancia magnética, o cuando la obtención de imagen sea urgente.[43]

Resonancia magnética nuclear

Las resonancias magnéticas nucleares están constituidas por seis tipos distintos, los cuales presentamos a continuación:

- Resonancia magnética (RM) con gadolinio: es el estudio de elección para el diagnóstico de un tumor del SNC, así como de las características que pueden orientar a la etiología. Por ejemplo, los gliomas de alto grado son típicamente hipointensos en T1 y se refuerzan de forma heterogénea con el gadolinio. Los gliomas de bajo grado se presentan como una lesión hemisférica infiltrante que produce poco efecto de masa. Por otro lado, los astrocitomas tienen un aumento de la intensidad de señal en T2 y FLAIR, aunque no siempre se refuerzan con contraste. Además, la RM tiene la ventaja sobre la tomografía axial computarizada (TAC) en que se visualizan mejor las meninges, el espacio subaracnoideo, la fosa posterior y la distribución vascular de la neoplasia.[44]
- Resonancia magnética con espectroscopía (RMe): se ha convertido en una herramienta muy útil en la evaluación de tumores del SNC, ya que permite mejorar la diferenciación de tumores infiltrantes de otras lesiones por medio del análisis de la composición química del área de interés seleccionada por el radiólogo. Las señales químicas medidas por espectroscopía son el N-acetilaspartato (NAA), la colina, el lactato y el 2-hidroxiglutarato. El NAA se encarga de la señalización de las neuronas y se encuentra disminuido en gliomas. Por otro lado, la colina, que es un componente de las membranas celulares, aumenta en tumores del SNC; el lactato se eleva cuando existe necrosis, y el 2-hidroxiglutarato se eleva cuando existen mutaciones en los genes IDH1 e IDH2. La RMe no sustituye el diagnóstico histopatológico: su objetivo debe limitarse a diferenciar entre una neoplasia y otro proceso no neoplásico.[45,46,47]
- Imagen por difusión (DWI, por sus siglas en inglés: *diffusion, weighted imaging*): sirve para determinar la densidad celular de la lesión. Cuando hay un incremento en el tamaño o el número de células, se restringe la difusión y se observa una imagen con incremento en la señal de captación. Esta secuencia es útil en la detección de un tumor recidivante por el aumento en la permeabilidad vascular, en especial si el paciente fue previamente tratado con Bevacizumab.[48]
- Tractografía (o imagen ponderada por difusión): utiliza el mismo concepto de la imagen por difusión, con la excepción de que permite la distinguir la relación espacial entre el límite del tumor y la sustancia blanca a través de la visualización de las fibras. Es muy útil para la planeación preoperatoria, a fin de que se evite comprometer tejido funcional y tractos nerviosos.[49]
- Resonancia magnética con perfusión (RMp): se utiliza para visualizar el flujo sanguíneo de los tumores del SNC. Se puede utilizar de igual manera la perfusión por tomografía axial computarizada. Permite la detección por medio de la pulsación de las moléculas de agua mientras pasan por las arterias carótidas y vertebrales. Es útil en tumores recién diagnosticados o recurrentes, ya que se observa perfusión incrementada por la presencia de hipervascularidad.[50,51]
- Resonancia magnética funcional (RMf): esta variante de las resonancias permite medir la diferencia del flujo sanguíneo en regiones específicas del cerebro cuando estas se activan. Es útil para la planeación preoperatoria cuando el tumor se encuentra adyacente a áreas elocuentes del cerebro, permitiendo la diferenciación entre el tejido tumoral y el tejido funcional. Además, tiene mayor resolución para la detección de edema en los límites tumorales.[52]

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés: *positron emission tomography*) con fluorodeoxiglucosa (FDG) se utiliza para detectar tumores malignos con altos índices metabólicos,

ya que capta una mayor cantidad de glucosa. Esto puede ayudar al neurocirujano a detectar las regiones con comportamiento biológico más agresivo, y permite localizar áreas funcionales antes de la cirugía o radiación si se complementa con una RMf. Además, la PET es útil para determinar si un paciente se puede beneficiar más con radioterapia o quimioterapia.[53,54]

SPECT

La tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés *single photon emission computed tomography*) es útil para distinguir las lesiones benignas de las malignas y predecir el grado histológico de los tumores para seleccionar el área para biopsia. Tiene la ventaja de que la captación del talio no se ve afectada por el uso de esteroides. Se ha utilizado también para diferenciar gliomas de bajo y alto grado.[55]

Tratamiento

Las tres líneas de tratamiento específico para tumores primarios del SNC son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. El manejo depende de la localización, la histopatología y las características del tumor. Un esquema general de tratamiento lo podemos observar en el cuadro VI.[56]

Cuadro VI Tratamiento general de tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso central

Tumor	Tratamiento
Astrocitoma no infiltrante	Qx + (Rt)
Astrocitoma anaplásico	Qx + Rt
Astrocitoma de alto grado	Qx + Rt + (Qt)
Glioblastoma multiforme	Qx + Rt + Qt
Glioma del tallo cerebral	Rt
Ependimoma no especificado	Qx + (Rt)
Ependimoma anaplásico	Qx + Rt
Glioma mixto	Qx + Rt + (Qt)
Meduloblastoma	Qx + (Rt)
Tumor parenquimatoso pineal	Qx + Rt + (Qt)
Tumor de células germinales del SNC	Qx + (Rt)
Craniofaringioma	Qx + (Rt)
Meningioma no especificado	Qx + (Rt)
Meningioma anaplásico	Qx + Rt

Qx = cirugía; Rt = radioterapia; Qt = quimioterapia; ( ) = tratamiento opcional

Tratamiento médico

Generalmente los tumores primarios del SNC se acompañan de edema vasogénico y su tratamiento es el uso de glucocorticoides de larga acción como la dexametasona. La dosis y la duración del tratamiento dependerán del tamaño y localización de la lesión y de la respuesta individual. En la mayoría de los casos se utilizan dosis altas que pueden acompañarse de efectos adversos, como la hiperglucemia, las alteraciones cognitivas, la miopatía y la susceptibilidad a infecciones.[57] Los anticonvulsivantes como la difenilhidantoina y la carbamacepina son de uso común y se puede disminuir la dosis inicial, dependiendo del grado de estabilidad que el paciente muestre. Recientemente ha resultado muy eficaz el uso de levetiracetam y la lacosamida para la prevención y el tratamiento de crisis convulsivas en tumores del SNC.[58]

Cirugía

La cirugía tiene como objeto no solamente reducir la masa tumoral, sino que, más importantemente, su función es obtener tejido para establecer un diagnóstico más preciso que permita definir un plan de tratamiento. El tratamiento quirúrgico es el de elección para aquellos tumores primarios del SNC en los que se busca la resección completa. En algunos casos, la cirugía es suficiente como terapia curativa, en especial en aquellos tumores benignos sin infiltración a otros tejidos. Solo se contraindica el tratamiento quirúrgico cuando el tumor es inaccesible o se encuentra en un área elocuente, como el lenguaje, la visión o la corteza motora.[59,60]

Radioterapia

La radioterapia es el tratamiento estándar como manejo adyuvante para los gliomas de alto grado. Se han descrito tres tipos: la radioterapia convencional, la radiocirugía estereotáctica y la braquiterapia. La radioterapia convencional generalmente está constituida por un rango de tratamientos diarios que va de 25 a 35 por un lapso de 5 a 7 semanas; se ajusta a la histopatología y a la localización del tumor. Por otro lado, la radiocirugía estereotáctica consta de una sesión de un solo día y se puede extender a dos o tres días más. Generalmente se utiliza como medida paliativa en tumores recurrentes. Finalmente, la braquiterapia consiste en la colocación de un implante radioactivo directamente dentro del tumor.[61,62]

Quimioterapia

Actualmente, el fármaco estándar de tratamiento para tumores del SNC es la temozolamida, el cual es un

medicamento que actúa directamente sobre la metilación del ADN, rompiendo la doble cadena y generando apoptosis celular. La combinación de temozolamida con radioterapia aumenta la sobrevida a cinco años en pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado de un 10% de radioterapia individual a un 27%.[63,64]

Actualmente se encuentran en estudio el bevacizumab, el imatinib y el irinotecan, los cuales han mostrado resultados prometedores por su efecto de antifactores de crecimiento.[65]

Pronóstico

El pronóstico de un paciente con un tumor del SNC depende de varios factores. Los principales factores asociados son los siguientes:[66,67]

- Histopatología del tumor: cuanto mayor sea el grado de diferenciación tumoral, peor es el pronóstico del paciente.
- Edad del paciente: en general los pacientes más jóvenes tienen mejor pronóstico. Los pacientes de menos de 60 años son los que tienen mayor supervivencia.
- Extensión del tumor residual: cuanto mayor es la extensión de un tumor removido, mejor es el pronóstico del paciente.
- Localización: cuanto más cercano esté el tumor al tallo o cuanto más infiltrativo sea, será peor el pronóstico. Los tumores frontales son los de mejor pronóstico.
- Estatus funcional neurológico: se mide por medio de la escala de Karnofsky; un resultado > 70 indica un mejor pronóstico.
- Metástasis: estas indican un mal pronóstico a corto plazo.
- Recurrencia: esta generalmente indica un mal pronóstico.
- Ausencia de necrosis tumoral: generalmente indica un buen pronóstico.
- Hipermetilación del gen *MGMT:* indica un buen pronóstico.

Conclusiones

El futuro de los tumores primarios del sistema nervioso central se basa en el diagnóstico temprano, así como en la incidencia oportuna sobre los factores de riesgo conocidos y aquellos nuevos que se han evidenciado, principalmente los que implican el estilo de vida. El conocimiento de esto es vital para facilitar al profesional de la salud el establecimiento de un diagnóstico y referir a un paciente para ofrecerle una mejor supervivencia, así como un mejor tratamiento. Existen varios factores que continuarán en estudio, como el uso de teléfonos celulares y las exposiciones ocupacionales. Hay todavía factores que no se conocen y se espera que el continuo conocimiento acerca de las características biológicas de los tumores permita mejorar el pronóstico de los mismos.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS). CBTRUS Fact sheet 2016. CBTRUS; 2016. Disponible en http://www.cbtrus.org/factsheet/factsheet.html
2. De Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St Germaine-Smith C, et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. Neuro Oncol. 2015 Jun;17(6):776-83.
3. Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, Finlay JL, Gurney JG, McKean-Cowdin R, et al. American Brain Tumor Association Adolescent and Young Adult Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro Oncol. 2016 Jan;18 Suppl 1:i1-i50.
4. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro Oncol. 2015 Oct;17 Suppl 4:iv1-iv62.
5. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. Curr Oncol Rep. 2012 Feb;14(1):48-54.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016 Jun;131(6):803-20.
7. Verhaak RG1, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al; Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. Cancer Cell. 2010 Jan 19;17(1): 98-110.
8. Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst. 2011 Dec 21;103(24):1827-39.

9. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. Lancet. 2012 Aug 4;380(9840):499-505.
10. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. Lancet Oncol. 2011; 12(4):353-60.
11. The INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case–control study. Int J Epidemiol. 2010; 39(3):675-94.
12. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH. Case-control study of the association between malignant brain tumors diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use. Int Jour Onc. 2013; 43: 1833-45.
13. Benson VS, Pirie K, Schüz J, Reeves GK, Beral V, Green J, et al. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. Int Jour Epidemiol. 2013; 1-11.
14. Lacourt A, Cardis E, Pintos J, Richardson L, Kincl L, Benke G, et al. INTEROCC case-control study: lack of association between glioma tumors and occupational exposure to selected combustion products, dusts and other chemical agents. BMC Public Health. 2013;13:340.
15. Ricard D, Idbaih A, Ducray F, Lahutte M, Hoang-Xuan K, Delattre JY., et al. Primary brain tumors in adults. Lancet. 2012;379:1984-96.
16. McCarthy BJ, Rankin KM, Aldape K, Bondy ML, Brännström T, Broholm H, et al. Risk factors for oligodendroglial tumors: a pooled international study. Neuro Oncol. 2011; 13(2):242-50.
17. Wang PF, Ji WJ, Zhang XH, Li SW, Yan CX. Inverse association between eczema and meningioma: a meta-analysis. Cancer Cause Control. 2011;22(10):1355-63.
18. Triplett TA, Curti BD, Bonafede PR, Miller WL, Walker EB, Weinberg AD. Defining a functionally distinct subset of human memory CD4 T cells that are CD-25pos and FOXP3neg. Eur J Immunol. 2012;42: 1893-905.
19. Xie L, Mo M, Jia HX, Liang F, Yuan J, Zhu J. Association between dietary nitrate and nitrite intake and sitespecific cancer risk: evidence from observational studies. Oncotarget. 2016 Aug 30;7(35):56915-32.
20. Mandelzweig L, Novikov I, Sadetzki S. Smoking and risk of glioma: a meta-analysis. Cancer Cause Control. 2009; 20(10):1927-38.
21. Kitahara CM, Wang SS, Melin BS, Wang Z, Braganza M, Inskip PD, et al. Association between adult height, genetic susceptibility and risk of glioma. Int J Epidemiol. 2012;41(4):1075-85.
22. Shao C, Bai LP, Qi ZY, Hui GZ, Wang Z. Overweight, obesity and meningioma risk: a meta-analysis. PLoS One. 2014;9(2): e90167.
23. Harder T, Plagemann A, Harder A. Birth Weight and Subsequent Risk of Childhood Primary Brain Tumors: A Meta-Analysis. Am J Epidemiol. 2008;168 (4):366-73.
24. Tong JJ, Tao H, Hui OT, Jian C. Diabetes mellitus and risk of brain tumors: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2012;4(5):877-82.
25. Edlinger M, Strohmaier S, Jonsson H, Bjørge T, Manjer J, Borena WT, et al. Blood pressure and other metabolic syndrome factors and risk of brain tumour in the large population-based Me-Can cohort study. J Hypertens. 2012; 30(2):290-6.
26. Ong EL, Goldacre R, Goldacre M. Differential risks of cancer types in people with Parkinson's disease: a national record-linkage study. Eur J Cancer. 2014; 50(14):2456-62.
27. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;52(5):611-22.
28. Qi ZY, Shao C, Huang YL, Hui GZ, Zhou YX, Wang Z. Reproductive and exogenous hormone factors in relation to risk of meningioma in women: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(12): e83261.
29. Qi ZY, Shao C, Zhang X, Hui GZ, Wang Z. Exogenous and endogenous hormones in relation to glioma in women: a meta-analysis of 11 case-control studies. PLoS One. 2013;8(7): e68695.
30. Johansson G, Andersson A, Melin B. Recent developments in genetic predisposition syndromes. Acta Oncol. 2015; 1-11.
31. Stefanaki K, Alexiou G, Stefanaki C, Prodromou N. Tumors of central and peripheral nervous system associated with inherited genetic syndromes. Pediatr Neurosurg. 2012; (48): 271-85.
32. Farrel C, Plotkin S. Genetic cause of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. Neurol Clin. 2007;(25):926-46.
33. Hemminki K, Tretli S, Olsen JH, Tryggvadottir L, Pukkala E, Sundquist J. Familial risks in nervous system tumours: joint Nordic study. Br J Cancer. 2010;102 (12):1786-90.
34. Hemminki K, Tretli S, Sundquist J, Johannesen TB, Granström C. Familial risks in nervous-system tumours: a histology-specific analysis from Sweden and Norway. Lancet Oncol. 2009;10(5):481-8.
35. Masui K, Cloughesy TF, Mischel PS. Molecular pathology in adult high-grade gliomas: from molecular diagnostics to target therapies. Neuropathol Appl Neurobiol. 2012; 38(3):271-91.
36. Chandana SR, Movva S, Arora M, Singh T. Primary Brain tumors in adults. Am Fam Physician. 2008;77(10):1423-30.
37. Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA Jr, Asher AL, Bernstein M, et al; For the Glioma Outcomes Project Investigators. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. JAMA. 2005;293(5):557-64.
38. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. Neurology. 1993; 43:1678.
39. Keane JR. Neurologic symptoms mistaken for gastrointestinal disease. Neurology. 1998;50:1189.
40. Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, Hirschberg H. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. Eur J Cancer. 1998;34:98.

41. Gutin PH, Posner JB. Neuro-oncology: diagnosis and management of cerebral gliomas--past, present, and future. Neurosurgery. 2000;47:1.
42. Anderson MD, Colen RR, Tremont-Lukats IW. Imaging mimics of primary malignant tumors of the central nervous system (CNS). Curr Oncol Rep. 2014;16:399.
43. Chourmouzi D, Papadopoulou E, Marias K, Drevelegas A. Imaging of Brain tumors. Surg Oncol Clin N Am. 2014;23(4):629-84.
44. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. Neurology. 2002;59:947.
45. Pope WB, Prins RM, Albert Thomas M, Nagarajan R, Yen KE, Bittinger MA, et al. Non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate and other metabolites in IDH1 mutant glioma patients using magnetic resonance spectroscopy. J Neurooncol 2012; 107(1):197-205.
46. Burtscher IM, Skagerberg G, Geijer B, Englund E, Ståhlberg F, Holtås S. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21:84-93.
47. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, Hatanpaa KJ, Rakheja D, Kovacs Z, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. Nat Med. 2012 Jan 26;18(4):624-9.
48. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang WT, Duda DG, Cohen KS , et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. Cancer Cell. 2007 Jan;11(1):83-95.
49. Ma J, Su S, Yue S, Zhao Y, Li Y, Chen X, Ma H, et al. Preoperative Visualization of Cranial Nerves in Skull Base Tumor Surgery Using Diffusion Tensor Imaging Technology. Turk Neurosurg. 2016;26(6):805-12.
50. Elder JB, Lonser RR. Computed tomography perfusion imaging for the assessment of brain tumors. World Neurosurg. 2014;82(6):e723-4.
51. Wong ET, Jackson EF, Hess KR, Schomer DF, Hazle JD, Kyritsis AP, et al. Correlation between dynamic MRI and outcome in patients with malignant gliomas. Neurology.1998; 50:777-81.
52. Panigrahi M, Chandrasekhar YB, Vooturi S, Ram GA, Rammohan VS. Surgical Resection of Insular Gliomas and the Role of Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging Tractography-Single Surgeon Experience. World Neurosurg. 2017 Feb;98:587-593.
53. Segtnan EA, Hess S, Grupe P, Høilund-Carlsen PF. ^{18}F-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography for primary brain tumors. PET Clin. 2015;10(1):59-73.
54. Kim MM, Parolia A, Dunphy MP, Venneti S. Non-invasive metabolic imaging of brain tumours in the era of precision medicine. Nat Rev Clin Oncol. 2016 Dec;13(12):725-39.
55. Sun D, Liu Q, Liu W, Hu W. Clinical application of 201Tl SPECT imaging of brain tumors. J Nucl Med. 2000;41(1):5-10.
56. National Cancer Institute. SEER Training Modules, Module Name. U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Disponible en https://training.seer.cancer.gov/
57. Pruit A. Medical management of patients with Brain tumors. Continuum (Minneap Minn). 2015; 21(2 Neuro-oncology):314-31.
58. Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with Brain tumors. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(8):CD008586
59. Prabhu VC, Khaldi A, Barton KP, Melian E, Schneck MJ, Primeau MJ, et al. Management of diffuse low-grade cerebral gliomas. Neurol Clin. 2010;28(4): 1037-59.
60. Bauman GS, Cairncross JG. Multidisciplinary management of adult anaplastic oligodendrogliomas and anaplastic mixed oligo-astrocytomas. Semin Radiat Oncol. 2001;11(2):170-80.
61. Deekonda P, Bernstein M. Decision making, bias, and low grade glioma. Can J Neurol Sci. 2011; 38 (2):193-4.
62. Ryu S, Buatti JM, Morris A, Kalkanis SN, Ryken TC, Olson JJ, et al. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol. 2014; 118 (3):489-99.
63. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010; 21 Suppl 5:v190-3.
64. Herbert C, Williams M, Sawyer H, Greenslade M, Cornes P, Hopkins K. Treatment of Glioblastoma Multiforme with Radiotherapy and Concomitant and Adjuvant Temozolomide: Translation of Randomised Controlled Trial Evidence into Routine Clinical Practice. Clin Oncol. 2011;23(5):372-3.
65. Rinne ML, Lee EQ, Nayak L. Update on bevacizumab and other angiogenesis inhibitors for brain cancer. Expert Opin Emerg Drugs. 2013;18(2):137-53.
66. Pogorzala M, Styczynski J, Wysocki M. Survival and prognostic factors in children with brain tumors: long-term follow-up single center study in Poland. Anticancer Res. 2014; 34(1):323-6.
67. Lv S, Dai C, Liu Y, Shi R, Tang Z, Han M, et al. The impact of surviving on prognosis and clinicopathology of glioma patients: a systematic meta-analysis. Mol Neurobiol. 2015; 51(3):1462-7.

¿Qué tan segura es la hormona de crecimiento humana recombinante?

Raúl Calzada-León[a]

How safe is the recombinant human growth hormone?

In this paper, several aspects related to the safety of the use of biosynthetic human growth hormone are reviewed. For example, its classification as a biosynthetic drug, the phases that need to be performed in Mexico to verify its safety (obtaining, purification, preclinical studies, clinical trials, and finally observational clinical studies), as well as the evidence that exists in relation to the association of intracranial hypertension, muscular events, scoliosis, slipped capital femoral epiphysis, obstructive sleep apnea, pancreatitis, alterations in cortisol, thyroid hormones alterations, cardiovascular disease, metabolic risk, mortality and cancer, adverse events not related to its use, and finally dosing and safety.

Se revisan diferentes aspectos relacionados con la seguridad del uso de la hormona de crecimiento humana recombinante en niños, tales como su tipificación como un medicamento biosintético, las fases que es necesario realizar en nuestro país para verificar su seguridad (obtención, purificación, etapa preclínica, estudios clínicos experimentales y finalmente estudios clínicos observacionales) y se expone la evidencia que existe en relación con la asociación de hipertensión intracraneana, eventos musculares, escoliosis, deslizamiento de la cabeza femoral, apnea obstructiva del sueño, pancreatitis, alteraciones en cortisol, modificaciones de las hormonas tiroideas, enfermedad cardiovascular, riesgo metabólico, mortalidad y cáncer, eventos adversos no relacionados con su uso, y finalmente dosificación y seguridad.

Keywords
Growth hormone
Security
/Adverse effects

Palabras clave
Hormona del crecimiento
Seguridad
/Efectos adversos

[a]Jefatura del Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Comunicación con: Raúl Calzada-León
Correo electrónico: raulcalzada@yahoo.com

Recibido:22/11/2016 **Aceptado:** 07/12/2016

La hormona de crecimiento (HC) es una proteína producida en los somatotropos de la adenohipófisis que interviene en la regulación del crecimiento y del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, tanto en forma directa como a través de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF-1 e IGF-2) y de sus proteínas transportadoras (las IGFBP).[1,2,3,4]

Si bien la HC producida por la hipófisis se considera un producto natural y fisiológico del organismo, la hormona de crecimiento obtenida por técnicas de DNA recombinante (disponible en forma comercial desde 1985), se conceptualiza desde el punto de vista legal como un medicamento y, por lo tanto, debe estar sujeta a las mismas regulaciones que otros tipos de agentes terapéuticos.[5,6]

Lo anterior se basa en que no solo existen indicaciones formales para su uso en niños y adultos con deficiencia de hormona de crecimiento (genética, congénita o adquirida), sino también en una serie de condiciones que no cursan con deficiencia de hormona de crecimiento, como la insuficiencia renal crónica, el síndrome de Turner, el síndrome de Noonan, el síndrome de Prader-Willi, la deficiencia de SHOX, el retraso de crecimiento intrauterino (se deba o no al síndrome de Silver-Russell) o la talla baja idiopática.[6,7,8,9,10]

Un medicamento, agente terapéutico o fármaco es cualquier sustancia que recupera el equilibrio funcional y que en muchos casos se utiliza para curar o prevenir una enfermedad, para reducir sus efectos nocivos en el organismo o para aliviar el sufrimiento o el dolor físico.[11,12,13,14]

Sus acciones pueden ser iguales (por ejemplo, vasoconstricción o vasodilatación) o contrarias (por ejemplo, citotoxicidad, inmunosupresión) de aquellas que se observan en el organismo.

Las fuentes de las que se obtienen pueden ser:[15,16]

- Naturales: aquellas que se encuentran en la naturaleza y no necesitan modificarse, aunque algunas necesitan extraerse de su fuente natural y su concentración se puede alterar o cambiar.
- Sintéticas: aquellas que no existen en la naturaleza y se crean mediante un proceso químico para que tengan un efecto específico.
- Biosintéticas: las que son iguales o análogas a compuestos que existen de manera fisiológica en el organismo (por ejemplo, hormonas, inmunoglobulinas, etcétera), pero que se obtienen mediante técnicas de DNA recombinante en las que se inserta el gen que codifica su síntesis en el organismo en cultivos de células bacterianas o de mamíferos, para después solo aislarlas y purificarlas.

La hormona de crecimiento humana recombinante (HChr) o somatropina, de acuerdo con el nombre científico que se le proporciona en la Denominación Común Internacional de la Organización Mundial de Salud, es un medicamento que pertenece a esta última categoría, ya que para obtenerla se inserta el gen contenido en el cromosoma 17 de los humanos en el genoma de una *Escherichia coli* o de células de sarcoma renal de rata, y se induce un proceso de síntesis dirigida, de tal manera que la bacteria o la célula animal terminan produciendo una hormona que es idéntica en configuración y estructura espacial a la hormona de crecimiento producida en los somatotropos de la hipófisis y sus acciones son, por lo tanto, idénticas a esta. Sin embargo, no está sujeta a los procesos de regulación circadiana ni funcional de los que depende la producción hipofisiaria y, por lo tanto, se debe vigilar que sus efectos se encuentren dentro del rango de seguridad.[17,18,19,20]

Un fármaco seguro es aquel en el que no se observan efectos adversos durante su uso y, por ende:[21,22]

- No produce daño por acción directa.
- Durante su uso se observa una cantidad igual o menor de eventos adversos que la observada en una población sana no tratada.
- En el periodo de observación tiene una incidencia igual o menor de eventos adversos en pacientes con uno o más riesgos específicos que en aquellos con la misma patología que no fueron tratados.

Procedimientos para verificar la seguridad de la HChr

La hormona de crecimiento es específica de especie, lo que significa que la obtenida de hipófisis de otras especies animales no es útil en los humanos. En 1958 Raben pudo aislar la hormona de crecimiento de la hipófisis de cadáveres y administrarla en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.[23]

Sin embargo, el procedimiento de obtención era, además de laborioso, limitado, pues no era fácil obtener hipófisis humanas y, por lo tanto, no era posible tratar un número significativo de pacientes ni mantener un tiempo prolongado de tratamiento, a pesar de que en Estados Unidos y otros países se crearon agencias nacionales para la obtención de hipófisis.

En 1985 se demostró que un lote contaminado con priones había causado una enfermedad neurodegenerativa llamada Creutzfeldt-Jakob en 11 pacientes y posteriormente todos los que recibieron hormona de crecimiento de ese lote desarrollaron la enfermedad, con periodos de latencia de hasta 40 años.[24]

Coincidentemente también en 1985 la Food and Drug Administration de los Estados Unidos aprobó

en ese mismo país el uso de hormona de crecimiento humana recombinante y desde hace 31 años se han realizado estudios específicos de escrutinio para analizar su eficacia y su seguridad, tanto en niños como en adultos.

Obtención

Independientemente de la marca comercial, en todos los casos se sigue el siguiente proceso:[25,26,27]

- Banco de células: a partir de una o más células manipuladas mediante técnica de recombinación de DNA para que expresen el gen *GH-1* contenido en el cromosoma 17 de los humanos, se crea una cantidad determinada de células que permanecen en condiciones adecuadas durante décadas.
- Fermentación: una muestra de este banco de células es puesta en un medio de cultivo que permita su reproducción y función.
- Recolección: se produce lisis de las células de *Escherichia coli* para que se tenga acceso a la HChr (este paso no es necesario cuando se utilizan células de mamífero, pues estas secretan al medio de cultivo la HChr).
- Extracción: se recupera la HChr (este paso tampoco es necesario cuando se utilizan células de mamífero, pues estas secretan al medio de cultivo la HChr).
- Aislamiento: mediante cromatografía.
- Purificación: hasta tener la seguridad de que existe menos de una parte por millón de otras proteínas de origen bacteriano o de las células de mamífero.
- Verificación de la composición y calidad.
- Formulación analítica: se hacen estudios para verificar que el producto es estable y tiene una actividad biológica definida.
- Producto terminado y listo para la evaluación biológica y físico-química.

Estudios preclínicos

Una vez que se ha obtenido una HChr, se procede a verificar sus acciones en estudios previos a la utilización en seres humanos.

Se lleva a cabo la siguiente secuencia de estudios:[28,29,30,31,32]

- En 10 generaciones de células en cultivo se verifica:
  - La velocidad de crecimiento celular.
  - La existencia de mutagénesis y genotoxicidad al nivel del núcleo de las células.
  - Las características de reproducción celular.
  - La existencia de toxicidad celular.
- En tres generaciones de tejidos en cultivo se verifica:
  - La velocidad de crecimiento tisular.
  - La mutagénesis y oncogénesis de los diferentes constituyentes celulares del tejido.
  - La existencia de cambios funcionales en el tejido.
  - La existencia de toxicidad tisular.
- En tres modelos animales (dos roedores y uno no roedor) se verifica:
  - El crecimiento, la oncogénesis y la teratogénesis.
  - La toxicidad subaguda y crónica.
  - La farmacocinética y farmacodinámica.

Estudios clínicos

El producto terminado (la única forma farmacéutica de encontrar la HChr en el mercado es en solución para aplicación subcutánea o intramuscular) y libre de mutagénesis, oncogénesis, teratogénesis y efectos tóxicos en estudios de células, cultivos y modelos animales, pasa por las siguientes etapas clínicas:[33,34]

- Estudios en voluntarios sanos en los que se analizan, mediante protocolos de investigación aprobados por un comité de ética y un comité de investigación, los siguientes aspectos:
  - Velocidad de crecimiento.
  - Genotoxicidad y mutagénesis.
  - Oncogénesis y, en su caso, reproducción.
  - Farmacocinética (absorción, eliminación).
  - Farmacodinámica (mecanismos de acción).
  - Toxicidad aguda, subaguda y crónica del producto o de subproductos.
  - Perfil inmunogénico y teratogénico.
  - Tolerancia local.
  - Seguridad y eficacia.
- Estudios de seguridad y eficacia en pacientes seleccionados, mediante protocolos de investigación aprobados por un comité de ética y un comité de investigación, y en los que se analizan todos los aspectos de la etapa clínica I.
- Estudios de seguridad y eficacia en pacientes seleccionados, mediante protocolos de investigación aprobados por un comité de ética y un comité de investigación, con el fin de cumplir con los procedimientos regulatorios de cada país, y en los que se analizan algunos aspectos de la etapa clínica I.
- Estudios de seguridad y eficacia en grupos poblacionales, una vez que ha sido autorizada su venta, en muchas ocasiones mediante protocolos de investigación aprobados por un comité de ética y un comité de investigación, y en otras ocasiones mediante estudios de farmacovigilancia, en los que

se buscan todos los aspectos de la etapa clínica I con la excepción de farmacocinética y farmacodinámica.

En el caso de los productos biosintéticos, cuando ha pasado el plazo de exclusividad que se le otorga al laboratorio de investigación primaria, se pueden producir medicamentos "biosimilares" que no corresponden a la denominación ni características de los "productos genéricos". En estas condiciones las diferencias son:

- No se tienen que crear las células mediante técnica de recombinación de DNA, puesto que estas se le compran al laboratorio que ya las había fabricado.
- Se tienen que seguir las etapas 2 a 9 de obtención y demostrar que las propiedades físico-químicas, la actividad biológica y el perfil de impurezas son iguales a las del producto original.
- Se tienen que realizar todos los estudios preclínicos y clínicos antes de autorizar la venta del producto.

Cómo se determina la seguridad y la eficacia

Existen dos modelos para estudiar las fisiológicas y los efectos adversos de la HChr: los estudios experimentales y los estudios observacionales:[35,36,37,38,39,40,41,42]

- Estudios experimentales
  - Deben ser aprobados mediante estudios de seguridad y eficacia.
  - Se consideran el estándar de oro.
  - Son estudios a corto plazo (por lo general de uno a dos años).
  - Son llevados a cabo con una población seleccionada y controlada mediante criterios de inclusión, exclusión y eliminación.
  - La aplicación del medicamento es controlada y verificada durante todo el estudio.
  - La decisión de quién recibe el medicamento y quién el placebo se toma con base en una aleatorización.
  - Se tiene control de todas las variables confusoras.
  - Se evita el uso concomitante de otros medicamentos, de tal manera que no existen interacciones.
  - Los riesgos están dados de manera exclusiva por el tratamiento.
  - En términos reales, estos estudios generan respuestas sobre la eficacia y la seguridad, pero no sobre la eficiencia.
- Estudios observacionales
  - No requieren aprobación y son estudios de fármaco-vigilancia posteriores a la comercialización.
  - Muestran lo que sucede en la práctica diaria.
  - Son estudios a largo plazo (hasta el término del crecimiento o incluso de por vida).
  - La HChr se aplica en una población no controlada.
  - La aplicación es solo sugerida, pero no está controlada y es difícil su verificación.
  - No existe aleatorización y en cambio la dosis ponderal puede ser diferente a la óptima.
  - Existen múltiples variables confusoras, las cuales además no están controladas.
  - Es frecuente que existan interacciones con otros medicamentos.
  - Además de los riesgos específicos de la enfermedad, se agregan riesgos biológicos y ambientales.
  - En términos reales generan nuevas hipótesis y se puede analizar su eficiencia.

Efectos adversos de la HChr

En 2001, tras 16 años de vigilancia en estudios clínicos experimentales y en estudios clínicos observacionales, la GH Research Society (GRS) afirmó que la HChr era un medicamento seguro para las indicaciones que estaban aprobadas, pero estableció la necesidad de mantener una vigilancia durante más tiempo, en particular sobre la posibilidad de desarrollar cáncer, enfermedades cardiovasculares y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, así como sobre el hecho de que no se tenían estudios suficientes para garantizar la seguridad de dosis superiores a 0.35 mg/k a la semana.[43]

En 2015 se reunieron endocrinólogos pediátricos pertenecientes a la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE), la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de Estados Unidos (PES) y la GRS, y analizaron en conjunto con representantes de la industria farmacéutica (que había elaborado desde 1987 su propia base de datos, el Consejo de Asesores o Advisory Board, así como reuniones de expertos) la evidencia existente sobre la seguridad y la eficacia de la HChr. Como preparación para esta reunión se elaboraron dos metaanálisis sobre la seguridad y eficacia de esta hormona.[44,45,46,47]

Durante la reunión se discutieron todas las evidencias de cada punto en particular y al final los especialistas, pero no los representantes de la industria farmacéutica, elaboraron un manuscrito con las conclusiones en el que aclaraban que cuando no había unanimidad se realizaba una votación y se aceptaba la decisión de la mayoría. Este manuscrito fue presentado después de su revisión final a los representantes de la industria farmacéutica.[48]

Hipertensión intracraneana

Aunque se han reportado casos en los que la sintomatología es sugestiva de aumento de la presión intracraneana (cefalea, borramiento de los bordes de la papila), no solo es difícil confirmar su existencia sino que las manifestaciones desaparecen en las primeras horas después de suspender la aplicación de HChr. Si pasadas de 24 a 48 horas de la suspensión, se reanuda la administración a dosis ligeramente más bajas y luego se incrementa paulatinamente, no vuelven a presentarse datos de hipertensión intracraneana.[49]

Eventos musculares y esqueléticos

Al inicio del tratamiento con HChr, puede presentarse acumulación de líquidos, que tiende a resolverse espontáneamente en un rango que va de tres a cinco días.

Si la retención de líquidos es de moderada a severa, es frecuente que en los niños, pero no en adultos, se presente edema distal de extremidades, dolor muscular o esquelético e incluso síndrome del túnel carpiano.[50]

Los llamados "dolores de crecimiento" que se presentan entre los cinco años y el inicio de la pubertad, y que se deben a laxitud tendinosa periarticular o a defectos de postura, se presentan en las noches, cuando el niño o niña se pone en reposo, particularmente después de haber realizado un ejercicio intenso o sostenido en la tarde. Estos dolores no se modifican con el uso de HChr.

Escoliosis

La escoliosis torácica y lumbar es un problema visto con mucha frecuencia en los pacientes con síndrome de Prader-Willi y con mucha menor incidencia en las niñas con síndrome de Turner.[51]

Si bien el uso de la HChr no aumenta la incidencia, la prevalencia, la severidad ni la velocidad de progresión de la escoliosis, tampoco la evita, y por lo tanto los pacientes con estas patologías deben ser valorados antes de iniciar el tratamiento y estar constantemente vigilados por un ortopedista durante el manejo.

La existencia de escoliosis no es una contraindicación para iniciar ni para continuar el tratamiento con HChr.

Deslizamiento de la cabeza femoral

El deslizamiento de la epífisis femoral proximal se ha reportado en pacientes que reciben tratamiento con HChr.[52]

Si bien los casos son escasos, todos corresponden a pacientes que ya han sido trasplantados de riñón, que utilizan esteroides en dosis altas y también a aquellos que han sufrido un traumatismo directo o indirecto a nivel de la cadera.

La incidencia de deslizamiento de la cabeza femoral se presenta con la misma incidencia en este tipo de pacientes, reciban o no manejo con HChr.

Otro grupo de riesgo serían los pacientes con displasias esqueléticas que afectan las epífisis.

Apnea obstructiva del sueño

La HChr puede producir un aumento en el tamaño de las adenoides y, por lo tanto, exacerbar los episodios y la severidad de la apnea obstructiva durante el sueño, particularmente en los pacientes con síndrome de Prader-Willi.[53]

Por ello se recomienda que los niños y niñas con este síndrome sean evaluados por un otorrinolaringólogo y se les realice un estudio polisomnográfico antes de iniciar el manejo con hormona de crecimiento.

Estos mismos procedimientos son recomendables en pacientes con obesidad que vayan a iniciar manejo con HChr, independientemente del diagnóstico de base

Pancreatitis

Si bien son muy raros los casos de pacientes que desarrollan un proceso inflamatorio severo del páncreas en las primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento con HChr, y se desconoce el mecanismo fisiopatogénico que puede subyacer, es obligatorio descartar esta condición en todo paciente que manifieste dolor abdominal asociado al uso de HChr.[54,55]

Alteraciones en cortisol

La HChr, al igual que la hormona de crecimiento hipofisiaria, aumenta la conversión de cortisol activo en cortisona, por lo que antes de iniciar el manejo debe descartarse la existencia de un hipocortisolismo subclínico, sobre todo en pacientes con hipoplasia hipofisiaria con o sin alteraciones de la línea media, en aquellos con antecedentes de tumores o neoplasias malignas que hayan afectado a la hipófisis, en aquellos que hayan recibido radioterapia o en aquellos que hayan sufrido un traumatismo craneoencefálico.

En estas condiciones se debe iniciar el manejo con esteroides a dosis sustitutivas y diferir el inicio del uso de HChr en un periodo que va de una a dos semanas.[56]

Esto es también aplicable a pacientes que antes del inicio del tratamiento con somatropina utilizaban dosis sustitutiva o inhibitoria de esteroides, y a los que se les debe aumentar la dosis para evitar que desarrollen un hipocortisolismo relativo.[57]

En pacientes sin agenesia/hipoplasia y que tampoco tengan antecedentes de tumores intracraneanos, traumatismo craneoencefálico o radioterapia, no es necesaria la valoración de la función suprarrenal antes de iniciar manejo con HChr.[58]

Alteraciones en hormonas tiroideas

La HChr aumenta la conversión periférica de tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) y, por lo tanto, puede enmascarar un hipotiroidismo de origen central, particularmente en pacientes con agenesia/hipoplasia de la hipófisis, antecedentes de tumores suprasellares, antecedentes de radioterapia y los que hayan sufrido un traumatismo craneal severo.

Por lo tanto, antes y en forma periódica durante la administración de somatropina, se debe vigilar que las concentraciones de T4 y T4 libre permanezcan normales o, en su defecto, iniciar o ajustar la dosis de L-tiroxina que recibe el paciente.[59]

En pacientes sin agenesia/hipoplasia ni antecedentes de tumores intracraneanos, radioterapia ni traumatismo craneal, no es necesaria la valoración de la función tiroidea antes de iniciar manejo con HChr.

Enfermedad cardiovascular

A pesar de que en un estudio francés (con reporte independiente del resto de los países que integran el estudio SAGhE) se señaló que 11 de 6874 pacientes que habían recibido HChr durante la infancia (entre 1985 y 1996 y con diagnósticos de deficiencia aislada de hormona de crecimiento, retraso de crecimiento intrauterino o talla baja idiopática) presentaron en la vida adulta hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral o accidente vascular cerebral por isquemia, a una edad promedio de 24 ± 7 años de edad, el resto del grupo SAGhE, la ESPE y la PES consideraron que el riesgo absoluto de tener una enfermedad vascular cerebral era muy bajo (de 1.6 cada 1000 individuos). Además, mencionaron que existían factores confusores al no haberse analizado los antecedentes familiares, el uso de medicamentos concomitantes o si había tabaquismo, hipertensión (o ambos), así como las circunstancias tras las cuales se presentó el evento y, sobre todo, el hecho de que se desconoce la incidencia de estas alteraciones vasculares en la población general. Adicionalmente, el mismo análisis, llevado a cabo en el resto de los países del estudio SAGhE, no demostró esta condición. Por lo anterior se dio poca relevancia a este reporte y de hecho se consideró que no debía ser tomado en consideración a la hora de analizar efectos adversos asociados con el uso de HChr.[60,61,62,63,64,65,66]

En adultos deficientes de hormona de crecimiento y que no se encuentran en manejo, existe un aumento significativo de la progresión de dislipidemia, ateroesclerosis y enfermedad cardiovascular, con el consiguiente aumento en la tasa de mortalidad, así como una disminución en el desarrollo de neoplasias, por lo que cuando el tratamiento se suspendió hace pocos o muchos años, de manera transitoria, intermitente y permanente, o cuando existen otros riesgos como dislipidemia familiar, hipertensión arterial, alteraciones de homocisteína, quimioterapia, radioterapia, etcétera, es prácticamente imposible encontrar una población con la cual comparar a estos pacientes.[67,68]

Lo que sí es claro es que mantener el tratamiento con HChr en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento produce una disminución significativa del riesgo de enfermedad cardiovascular al disminuir las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, disminuir los triglicéridos, el colesterol total, el colesterol LDL, aumentar el colesterol HDL y disminuir el grosor de la íntima de la carótida.[69,70,71]

Riesgo metabólico

A pesar de que el uso de HChr eleva de inmediato las concentraciones de insulina, múltiples estudios realizados no han evidenciado modificaciones significativas en las concentraciones de glucemia en ayunas (± 9 mg/dL) ni dos horas postprandial (± 13 mg/dL), y las concentraciones de hemoglobina glucosilada A1C (HbA1c) permanecen por debajo de 5.8%, aun tras seis años de tratamiento ininterrumpido.[72]

Incluso en pacientes con sobrepeso u obesidad, pero cuya patología de base no se asocia a un riesgo incrementado de presentar alteraciones en el metabolismo de carbohidratos (talla baja idiopática, deficiencia de hormona de crecimiento), el uso de HChr no modifica las concentraciones de glucosa ni las de HbA1c.[73]

Por otro lado, en pacientes cuya patología de base se asocia a un riesgo aumentado de presentar intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, posterior a trasplante renal con dosis elevadas de glucocorticoides, o retraso de crecimiento intrauterino), si bien el uso de HChr no produce modificaciones en las concentraciones de glucosa pre ni postprandial ni en las de HbA1c, tampoco protege contra el desarrollo de estas alteraciones del metabolismo de carbohidratos, ni contra el papel que desempeña la ganancia excesiva de peso, a pesar de que en la mayoría de los pacientes aumenta la masa muscular y disminuye la masa grasa.[74,75]

Mortalidad y cáncer

La deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a tumores intracraneales, a leucemia y a otras enfermedades que cursan con infiltración, no solo tiene una mortalidad elevada, sino que el riesgo de recurrencia es alto y la radioterapia se asocia a un riesgo elevado para el desarrollo de una segunda neoplasia, por lo que puede ser difícil determinar el papel que juega la HChr.[76,77]

En este sentido es conveniente analizar lo que significan los términos utilizados:

- Riesgo relativo se basa en el riesgo que tienen los pacientes tratados con HChr en comparación con el que presenta un grupo de pacientes con el mismo padecimiento pero que no recibió este tratamiento.
- La tasa estandarizada de mortalidad es el número de casos esperados en los pacientes tratados con HChr en comparación con lo esperado en la población general.
- El riesgo absoluto se expresa en casos por 1000, 10 000 o 100 000 personas por año.

Los múltiples estudios prospectivos y los comparativos realizados de manera independiente (con un nivel de evidencia robusto) con poblaciones no tratadas no han mostrado un aumento en la incidencia ni en el riesgo relativo de mortalidad ni en el desarrollo de neoplasias malignas cuando no existían previo al inicio del tratamiento. Tampoco han mostrado un aumento de la mortalidad ni del riesgo absoluto de recurrencia ni una aparición de segundas neoplasias en aquellos que iniciaron el tratamiento con HChr al controlarse la neoplasia primaria. Sin embargo, hay que considerar que en muchas ocasiones no existe una cohorte sin tratamiento que se pueda comparar de manera adecuada, que muchas veces los datos sobre el periodo de aplicación y la dosis de HChr son incompletos, que puede haber una caracterización inadecuada de algunos pacientes y que en la mayoría de los estudios no se buscan ni analizan otros factores de riesgo, motivo por lo que los resultados no pueden considerarse definitivos hasta tener un mayor número de pacientes y un seguimiento por más años.[78-93]

El estudio SAGhE (por sus cifras en inglés: Safety and Appropriateness of Growth hormone treatment in Europe) está diseñado para buscar y analizar la mortalidad en adultos que habían recibido HChr durante la infancia, aunque algunos de los pacientes recibieron previamente hormona de crecimiento de hipófisis de cadáveres, particularmente en Francia.[94]

Ni en la base de datos de los laboratorios farmacéuticos ni en el estudio SAGhE han podido demostrar que la mortalidad aumenta en adultos sin deficiencia de hormona de crecimiento que recibieron tratamiento durante la infancia (síndrome de Turner, síndrome de Noonan, deficiencia de SHOX, retraso de crecimiento intrauterino, etcétera), ni en los adultos con deficiencia de hormona de crecimiento que continúan en tratamiento.[95,96,97]

Existen muy pocos estudios que permiten analizar el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre el control completo de una neoplasia maligna y el inicio de tratamiento con HChr, tanto en niños como en adultos. Por lo tanto, la decisión debe tomarse de manera individual, teniendo en consideración las características del paciente, los factores relacionados con la neoplasia y la necesidad metabólica de iniciar el manejo con HChr.

Lo mismo sucede con pacientes que tienen un riesgo intrínseco elevado para desarrollar neoplasias malignas (síndrome de Down, anemia de Fanconi, neurofibromatosis tipo I, etcétera), por lo que se aconseja platicar extensamente con el paciente y su familia antes de tomar una decisión definitiva.[98,99]

Efectos adversos no relacionados con el uso de HChr

Tanto en los estudios experimentales como en los observacionales se deben reportar todas las incidencias, accidentes y enfermedades que se presenten en cada paciente y durante el periodo completo de observación.

De esta manera existe un gran número de eventos que claramente no se deben al uso de HChr y cuya incidencia y prevalencia son iguales o menores que las observadas en la población general.

Por ejemplo, los reportes de una marca comercial muestran que tras un año de tratamiento:

> Hay un aumento en la hemoglobina de 0.2 g/L, en la glucosa en suero de 4.1 mg/dL, en la HbA1c en 0.2%, en el fósforo de 0.5 mg/dL y en los triglicéridos de 7.6 mg/dL.
> El calcio y la alaninoaminotransferasa (ALT) permanecen sin cambios.
> Se observa una disminución en el colesterol de 2mg/dL y en la AST 3 UI/dL.

Todo lo anterior se considera como cambios no significativos desde el punto de vista funcional.

El número de eventos intercurrentes que se presenta en un año es similar o menor a lo que se observa en una población general (cuadro I)[100]

Cuadro I Número de eventos intercurrentes que se presentan en un año en pacientes que usan la hormona de crecimiento

Evento	*n*
IVAS	1391
Cefalea	793
Otitis media	611
Faringitis	439
Infección viral	389
Influenza	344
Fracturas	326
Convulsiones	311
Fiebre	303
Gastroenteritis	293

IVAS = infección de vías aéreas superiores

Dosis y seguridad

Aún cuando no existe evidencia contundente al respecto, el análisis de las concentraciones de IGF-1 en sujetos no tratados con HChr ha mostrado un aumento en el riesgo cardiovascular cuando se encuentran en rangos bajos, en tanto que el riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas es mayor cuando se encuentran en los límites altos.

Si bien en niños con deficiencia de hormona de crecimiento el objetivo del tratamiento no es solo normalizar sino mantener las concentraciones de IGF-1 por arriba de la media para la edad y género, no existe evidencia contundente de que niveles constantes de IGF-1 entre + 2 y + 3 DE se asocien a riesgo alguno y, por otro lado, particularmente en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino, como en aquellos con insuficiencia renal crónica, se ha demostrado que dosis de hasta 0.8 mg/k a la semana son seguras en los primeros seis años de tratamiento.

Tampoco se ha demostrado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento que mantener el tratamiento con HChr durante el embarazo produzca riesgo alguno en la madre ni en el producto, si bien los casos son pocos.

Si se produce una enfermedad crítica durante el uso de HChr, se debe mantener la dosis sin cambio en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, en tanto que su uso en estas condiciones en pacientes que no tienen hormona de crecimiento deficiente es controversial, pues hay quien considera que mantienen concentraciones suprafisiológicas de hormona de crecimiento en suero.

No se tienen datos de seguridad del uso de HChr en indicaciones no autorizadas, como, por ejemplo, en jóvenes o adultos que la usan con el objetivo de aumentar masa muscular o mejorar el rendimiento deportivo, para las que no existe ningún protocolo de estudio. En otras patologías que tienen un periodo de estudio relativamente reducido y que por lo tanto todavía no se consideran como indicaciones formales (fibrosis quística del páncreas; enfermedad intestinal inflamatoria crónica; artritis juvenil idiopática; displasias esqueléticas, como la hipocondroplasia, displasias metafisiarias y displasias epifisiarias; y ciertos síndromes genéticos, como disgenesia gonadal mixta, síndrome de Ellis van Creveld, síndrome trico-rino-falángico, etcétera), no se han demostrado efectos adversos ajenos a la patología de base, pero se requiere de un mayor tiempo de observación para llegar a elaborar opiniones concluyentes.[101,102,103,104,105,106]

Finalmente, el uso de HChr se ha asociado con un aumento en los cambios de la transcripción en varios tejidos, particularmente en los linfocitos mononucleares que se encuentran en la sangre periférica, en los receptores para esteroides sexuales y en las vías que dependen de STAT/MAP. Estos cambios se deben a modificaciones epigenéticas, particularmente por metilación de DNA, pero estudios prospectivos específicos han demostrado que aunque más de 162 genes se metilaron con el uso de HChr, existe una gran variación individual y que esta obedece predominantemente a las características de la función inmune que ocasiona que los patrones de metilación del DNA no sean homogéneos ni en el corto ni en el largo plazo.[107,108,109,110,111,112]

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

Referencias

1. Ross RJ, Buchanan CR. Growth hormone secretion: its regulation and the influence of nutritional factors. Nutr Res Rev. 1990 Jan;3(1):143-62.
2. Perrini S, Carreira MC, Conserva A, Laviola L, Giorgino F. Metabolic implications of growth hormone therapy. J Endocrinol Invest. 2008 Sep;31(9 Suppl):79-84.
3. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. Endocr Rev. 2008 Aug;29(5):535-59.
4. Perrini S, Laviola L, Carreira MC, Cignarelli A, Natalicchio A, Giorgino F. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. J Endocrinol. 2010 Jun;205(3):201-10.

5. Lindholm J. Growth hormone: historical notes. Pituitary. 2006;9(1):5-10.
6. Ayyar VS. History of growth hormone therapy. Indian J Endocrinol Metab. 2011 Sep;15 Suppl 3:S162-5.
7. Calzada-León R, Dorantes AL, Barrientos M. Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, A.C., para el uso de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. Bol Med Hosp Infant Mex. 2005;62:362-74.
8. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv.
9. Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. Endocr Dev. 2010;18:92-108.
10. Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014 Mar;19(1):1-7.
11. Pfäffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun;29(3):339-52.
12. Collegi de Farmacèutics de Barcelona. Medicamento. ¿Qué es? Girona, Barcelona, España; 2017. Disponible en http://www.farmaceuticonline.com/es/el-medicamento/630-medicamento-ique-es?showall=1
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Human growth hormone (Somatotropin) for the treatment of growth failure in children. NICE technology appraisal guidance 188. Disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12992/48715/48715.pdf
14. Cabral de Barros A. Las Políticas Farmacéuticas: ¿Al servicio de los sistemas de salud?. UNESCO; 2004. pp. 21-36.
15. Vernengo M, Pérez J. Análisis de legislación comparada de medicamentos. Revisión y análisis de la legislación vigente en los países objeto de estudio.1992. Disponible en www.trantor.sisib.uchile.cl/bdigital
16. Universidad Nacional de Córdoba. Escuela de Salud Pública. Facultad de Ciencias Médicas. Legislación y Regulación de Medicamentos. Córdoba, Argentina. Disponible en www.cfe-fcm.unc.edu.ar
17. Organización Panamericana de la Salud. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana; 2005.
18. Mills JL1, Schonberger LB, Wysowski DK, Brown P, Durako SJ, Cox C, et al. Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. J Pediatr. 2004 Apr;144(4):430-6.
19. Glasbrenner K. Technology spurt resolves growth hormone problem, ends shortage (Medical News). JAMA. 1986 Feb 7;255(5):581-4, 587.
20. Collett-Solberg PF1, Misra M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jan;93(1):10-8.
21. Bakke OI, Carné Cladellas X, Garcia Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Investigación y desarrollo de nuevos fármacos. Primera Edición. Barcelona: DOYMA; 1994.; 1994.
22. Organización Panamericana de la Salud. Regulación de Productos Biológicos y Biotecnológicos en Latinoamérica y el Caribe. Junio de 2008.
23. Angell M. The truth about the drug companies. The New York Review of Books. 2004:52-57.
24. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Nov;85(11):3990-3.
25. Rudge P, Jaumuktane Z, Adlard P, Bjurstrom N, Caine D, Lowe J, et al. Iatrogenic CJD due to pituitary-derived growth hormone with genetically determined incubation times of up to 40 years. Brain. 2015 Nov;138(Pt 11):3386-99.
26. Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. Richmond E1, Rogol AD. Endocr Dev. 2010;18:92-108.
27. Téllez-Pérez A. Analisis de la normatividad nacional e internacional en estudios de estabilidad de medicamentos [Tesis]. México: UNAM; 2004.
28. Yahni ZC, Segú Tolsa L, Font Pous M, Rovira J. La regulación de los medicamentos: teoría y práctica. Gac Sanit. 1998;12:39-49.
29. World Health Organization (WHO). Technical Report Series, No. 992. Annex 4. General guidance on hold-time studies. WHO; 2015.
30. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar;96(3):573-9.
31. Ramírez-Herrera R, Soto Ruíz NE; Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Estudios Pre-clínicos y clínicos. Disponible en www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/estructura de expedientes/11 estudios pre y clinicos.pdf
32. Ley General de Salud. Artículo 167 de Fracción I inciso C del Reglamento de Insumos Para la Salud. Distrito Federal, México: Diario Oficial de la Federación: 7 de febrero de 1984. Disponible en http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/ref/lgs.htm
33. Ley General de Salud. Artículos 62, 65, 66, 67. Capítulo II: De la investigación Farmacológica del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Materia de Salud. Disponible en http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/ref/lgs.htm
34. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jan;95(1):167-77.
35. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Medicamentos biotecnológicos de referencia. [Última fecha de actualización:16 de Marzo de 2016] Disponible en http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Relación de Medicamentos Biotecnológicos de Referencia.pdf
36. U.S. Department of Health and Human Services/Food and Drug Administration. International Confer-

ence on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline Q1D. Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Dug Products. February 2002.
37. U.S. Department of Health and Human Services/ Food and Drug Administration. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline Q5C Stability testing of biotechnological / biological products. February 2002.
38. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. Lancet. 2002 Jul 27;360(9329):273-7.
39. Pedrajo-Zenteno CA. Farmacovigilancia. Comisión de evidencia y manejo de riesgos. Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). 14 Septiembre de 2012. Disponible en ww.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/estructura de expedientes/16FV.pdf
40. World Health Organization (WHO). Technical Report Series, No. 992. Annex 4. General guidance on holdtime studies; 2015.
41. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Informe de Seguridad. México: COFEPRIS. Disponible en http://www.cofepris.gob.mx/informedeseguridad
42. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Lineamientos que establecen los requisitos que se deben cumplir para la Acreditación de los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación para la solicitud de Modificaciones, Prórrogas y Registros Sanitarios de Medicamentos. Ciudad de México, México; 2016.
43. Secretaría de Salud. NOM 059-SSA1-2015: Buenas prácticas de fabricación de medicamentos: Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 5 de febrero de 2016.
44. [No authors listed]. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):1868-70.
45. Deodati A, Ferroli BB, Cianfarani S. Association between growth hormone therapy and mortality, cancer and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis. Growth Horm IGF Res. 2014 Aug;24 (4):105-11.
46. Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. Growth Horm IGF Res. 2015;25:149-57.
47. Hou L, Luo XP, Du ML, Ma HM, Gong CX, et al. Efficacy and safety of recombinant human growth hormone solution in children with growth hormone deficiency in China: a multicenter trial. Zhonghua Er KeZaZhi. 2009;47:48-52.
48. Chae HW, Kim DH, Kim HS. Growth hormone treatment and risk of malignancy.Korean J Pediatr. 2015;58:41-6.
49. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. Eur J Endocrinol. 2016 Feb;174(2):P1-9.
50. Wilton P. Adverse Events reported in KIGS, en Ranke MB, Price DA, Reitere EO. Growth hormone therapy in pediatrics. 20 Years of KIGA. Switzerland: Karger; 2007. pp. 432-41.
51. Follin C, Thilen U, Osterberg K, Bjork J, Erfurth EM. Cardiovascular risk, cardiac function, physical activity, and quality of life with and without long-term growth hormone therapy in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:3726-35.
52. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. 2011 Growth Hormone in Prader–Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader–Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:E1072-87.
53. Wilson TA, Rose SR, Cohen P. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr. 2003;143: 415-21.
54. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS;. 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader–Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:E1072-87.
55. Food and Drug Administration. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Last Updated: 02/16/2017. Disponible en www.fda.gov/medwatch
56. Genotropin. Efectos secundarios. Pfizer: 2007-2017. Disponible en www.genotropin.com/es/efectos-secundarios
57. Ross J, Czernichow P, Biller BM. Growth hormone: health considerations beyond height gain. Pediatrics. 2010;125:e906-e918.
58. The Magic Foundation. Growth Hormone Deficiency in Children. Disponible en https://www.magicfoundation.org/Growth-Disorders/Growth-Hormone-Deficiency-in-Children/
59. Somatropin. ¿Cuáles son los efectos positivos y negativos de la hormona del crecimiento humano? Disponible en http://www.somatropin.cn/es/effects.html
60. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. Growth Horm IGF Res. 2002;12:323-41.
61. Carel JC, Ecosse E, Landier F. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE Study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:416-25.

62. Poidvin A, Touze E, Ecosse E, Landier F, Bejot Y, Giroud M, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. Neurology. 2014;83:780-6.
63. Rosenfeld RG, Cohen P, Robison LL. Long-term surveillance of growth hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:68-72.
64. Malozowski S. Reports of increased mortality and GH: will this affect current clinical practice? J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:380-3.
65. Sperling MA. Long-term therapy with growth hormone: bringing sagacity to SAGHE. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:81-3.
66. Lanes R. Cardiovascular Risk in Growth Hormone Deficiency: Beneficial Effects of Growth Hormone Replacement Therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016;45:405-18.
67. Cappa M, Iughetti L, Loche S, Maghnie M, Vottero A; GeNeSIS National Board on behalf of the GeNeSIS Italian Investigators Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with short stature: the Italian cohort of the GeNeSIS clinical study. J Endocrinol Invest. 2016;39:667-77.
68. Abrams P, Boquete H, Fideleff H. GH replacement in hypopituitarism improves lipid profile and quality of life independently of changes in obesity variables. Eur J Endocrinol. 2008;159:825-32.
69. Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, Landier F, Béjot Y, Giroud M, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. Neurology. 2014 Aug 26;83(9):780-6.
70. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? J Clin Endocrinol Metab.1999;84:4307-16.
71. Kim Y, Hong JW, Chung YS, Kim SW, Cho YW, Kim JH, et al. Efficacy and safety of sustained-release recombinant human growth hormone in Korean adults with growth hormone deficiency. Yonsei Med J. 2014;55:1042-8.
72. Cittadini A, Marra AM, Arcopinto M, Bobbio E, Salzano A, Sirico D, et al. Growth hormone replacement delays the progression of chronic heart failure combined with growth hormone deficiency: an extension of a randomized controlled single-blind study. JACC Heart Fail. 2013;1:325-30.
73. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:804-10.
74. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al.; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4210-7.
75. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:167-77.
76. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. Drug Saf. 2015;38:1153-68.
77. Raman S, Grimberg A, Waguespack SG, Miller BS, Sklar CA, Meacham LR. Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy – a report from the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:2192-203.
78. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007;157:695-700.
79. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91: 3494-8.
80. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. Eur J Endocrinol. 2005;152:165-70.
81. Wang ZF, Chen HL. Growth hormone treatment and risk of recurrence or development of secondary neoplasms in survivors of pediatric brain tumors. J Clin Neurosci. 2014;21:2155-9.
82. Hwang IT. Efficacy and safety of growth hormone treatment for children born small for gestational age. Korean J Pediatr. 2014;57:379-83.
83. Losa M, Beck-Peccoz P, Aimaretti G, Di Somma C, Ambrosio MR, Ferone D, et al. Characteristics and outcomes of Italian patients from the observational, multicentre, hypopituitary control and complications study (HypoCCS) according to tertiles of growth hormone peak concentration following stimulation testing at study entry. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83: 527-35.
84. Borrás PV, López SJP, Martínez G, Corripio R, Fernández JM, Labarta JI, et al. A follow-up study to monitor adult height among Spanish children with growth hormone deficiency who received biosimilar human recombinant growth hormone (Omnitrope®) during a phase III clinical trial. Adv Ther. 2015 Feb; 32(2):148-56.
85. Höybye C, Christiansen JS. Growth hormone replacement in adults - current standards and new perspectives. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29:115-23.
86. Van Varsseveld NC, van Bunderen CC, Ubachs DH, Franken AA, Koppeschaar HP, van der Lely AJ, et al. Cerebrovascular events, secondary intracranial tumors, and mortality after radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: a subanalysis from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in Adults. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:1104-12.

87. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane SU, Sharma A, Donegan D, et al. The effect of growth hormone replacement in patients with hypopituitarism on pituitary tumor recurrence, secondary cancer, and stroke. Endocrine. 2016 Nov 4. [Epub ahead of print]
88. Iughetti L, Tornese G, Street ME, Napoli F, Giavoli C, Antoniazzi F, et al. Long-term safety and efficacy of Omnitrope®, a somatropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study. Ital J Pediatr. 2016;42(1):93-7.
89. Jeong I, Kang E, Cho JH, Kim GH, Lee BH, Choi JH, et al. Long-term efficacy of recombinant human growth hormone therapy in short-statured patients with Noonan syndrome. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016;21:26-30.
90. Qie D, Yang F. Efficacy of different doses of recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in children born small for gestational age. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2016;18:247-53.
91. Sävendahl L, Pournara E, Pedersen BT, Blankenstein O. Is safety of childhood growth hormone therapy related to dose? Data from a large observational study. Eur J Endocrinol. 2016;174:681-91.
92. Schwarz HP, Walczak M, Birkholz-Walerzak D, Szalecki M, Nanu M, Woehling H, et al. Two-Year Data from a Long-Term Phase IV Study of Recombinant Human Growth Hormone in Short Children Born Small for Gestational Age. Adv Ther. 2016;33:423-34.
93. Luzuriaga-Tomás C, Oyarzabal-Irigoyen M, Caveda-Cepas E, Vázquez-Salvi LA, García-Pérez LE. Safety and efficacy of growth hormone treatment: GeNeSIS study in Spain. An Pediatr (Barc). 2016;84:139-44.
94. Lanes R, Boguszewski CL, Calzada R, Cassorla F, Fideleff H, Boquete H. Growth Hormone Deficiency: Transition from Adolescence to Adulthood. Highlights from a Latin-American Serono Symposia International Foundation Conference. J Pediatric Endocrinol Metab. 2010;23:225-33.
95. Swerdlow AJ, Cooke R, Albertsson-Wikland K, Borgstrom B, Butler G, Cianfarani S. Description of the SAGhE Cohort: a large European study of mortality and cancer incidence risks after childhood treatment with recombinant growth hormone. Horm Res Paediatr. 2015;84:172-83.
96. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:3136-41.
97. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3494-8.
98. Patterson BC, Chen Y, Sklar CA, Neglia J, Yasui Y, Mertens A, et al. Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the childhood cancer survivor study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:2030-7.
99. Carel JC, Butler G. Safety of recombinant human growth hormone. Endocr Dev. 2010;18:40-54.
100. Lindboe JB, Langkilde A, Eugen-Olsen J, Hansen BR, Haupt TH, Petersen J, et al. Low-dose growth hormone therapy reduces inflammation in HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled study. Infect Dis (Lond). 2016;48:829-37.
101. Ranke MB. Growth Hormone Therapy in Pediatrics.20 Years of KIKG. Alemania: Karger; 2006.
102. Pinto G, Cormier-Daire V, Le Merrer M, Samara-Boustani D, Baujat G, Fresneau L, et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with hypochondroplasia: comparison with an historical cohort. Horm Res Paediatr. 2014;82:355-63.
103. Breederveld RS, Tuinebreijer WE. Recombinant human growth hormone for treating burns and donor sites. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 15;(9):CD008990.
104. Hou L, Chen ZH, Liu D, Cheng YG, Luo XP. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of a PEGylated recombinant human growth hormone and daily recombinant human growth hormone in growth hormone-deficient children. Drug Des Devel Ther. 2015;10:13-22.
105. Massart F, Miccoli M, Baggiani A, Bertelloni S. Height outcome of short children with hypochondroplasia after recombinant human growth hormone treatment: a meta-analysis. Pharmacogenomics. 2015;16:1965-73.
106. Ng LL, Bhandari SS, Sandhu JK, Quinn PA, Squire IB, Davies JE, et al. Growth hormone for risk stratification and effects of therapy in acute myocardial infarction. Biomarkers. 2015;20:371-5.
107. Censani M, Oberfield SE. Using Growth Hormone Therapy in Children: Indications, Safety, and Efficacy. Medscape Education Diabetes & Endocrinology. 2016;oct 27.
108. Kolarova J, Ammerpohl O, Gutwein J, Welzel M, Baus I, Riepe FG, et al. In vivo investigations of the effect of short- and long-term recombinant growth hormone treatment on DNA-methylation in humans. PLoS One. 2015;10(3):e0120463.
109. Fernández-Pérez L, Nóvoa J, Stahlberg N, Santana-Farré R, Boronat M, Marrero D. The effect of in vivo growth hormone treatment on blood gene expression in adults with growth hormone deficiency reveals potential biomarkers to monitor growth hormone therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72:800-6.
110. Welzel M, Appari M, Brämswig N, Riepe FG, Holterhus PM. Transcriptional response of peripheral blood mononuclear cells to recombinant human growth hormone in a routine four-days IGF-1 generation test. Growth Horm IGF Res. 2011;21:336-42.
111. Gut P, Verdin E. The nexus of chromatin regulation and intermediary metabolism. Nature. 2013;502:489-98.
112. Ahrens M, Ammerpohl O, von Schönfels W, Kolarova J, Bens S, Itzel T. DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery. Cell Metab. 2013;18:296-302.

Abordaje diagnóstico de la eritrodermia en el adulto

César Alfonso Maldonado-García,[a]
Ana Paula Orozco-Anahuati[b]

Diagnostic approach of erythroderma in the adult

Erythroderma consists on erythema and scaling that covers more than 90% of the cutaneous surface. It has multiple causes and for the most common we can use the acronym PALM (psoriasis, atopic dermatitis, lymphoproliferative disease and medication). It is important to diagnose the cause in order to get a prognosis and a targeted treatment. In 30% of the cases the cause is not evident and the patient requires periodic assessment to rule out evolution to a lymphoproliferative disease. In many cases, erythroderma is a chronic disease but it can also be a life-threatening dermatologic urgency that requires hospitalization.

La eritrodermia se caracteriza por eritema y escama en más del 90% de la superficie cutánea. Tiene muchas causas y es un reto para el dermatólogo identificarlas. Las más comunes se engloban en el acrónimo derivado de sus siglas en inglés PALM (psoriasis, dermatitis atópica, proceso linfoproliferativo y medicamentos). La importancia del diagnóstico certero es el tratamiento dirigido y el pronóstico. En los casos idiopáticos que llegan a ser de hasta el 30%, el paciente requiere de valoraciones periódicas por probable evolución a un proceso linfoproliferativo. Aunque en muchas ocasiones la eritrodermia es un cuadro crónico, también puede presentarse como una urgencia dermatológica que pone en riesgo la vida del paciente y requiere hospitalización.

Keywords
Erythroderma

Palabras clave
Eritrodermia

[a]Médico Internista y Dermatólogo
[b]Médico Residente del Tercer Año de Dermatología
Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", Secretaría de Salud de la Ciudad de México, Ciudad de México, México-

Comunicación con: César Alfonso Maldonado-García
Teléfono: (55) 5634 9919
Correo electrónico: docmaldonado1@hotmail.com

Recibido: 17/08/2015 **Aceptado:** 01/08/2016

La eritrodermia fue descrita por primera vez en 1868 por Hebra.[1]

Se caracteriza por eritema y escama en más del 90% de la superficie cutánea y es más común en hombres de 40 a 60 años.

Se divide en primaria y secundaria; la primera es menos común, suele iniciar en el tronco y se generaliza en un lapso que va de días a semanas. La secundaria habitualmente se presenta por diseminación de una dermatosis previa; sin embargo, sus características usualmente se pierden, ya que la eritrodermia las enmascara.

La causa del reclutamiento masivo de células inflamatorias en la piel es de origen desconocido y el mecanismo fisiopatológico es diferente, dependiendo de la causa. También se han demostrado células inflamatorias en la circulación. Este infiltrado inflamatorio provoca un aumento en el recambio epidérmico con la consecuente dermatosis eritematoescamosa que provoca pérdida de proteínas, líquidos, electrolitos y ácidos nucleicos.[2]

La eritrodermia tiene múltiples etiologías y es un reto para el dermatólogo identificarlas. Las más comunes se engloban en el acrónimo PALM (psoriasis, dermatitis atópica, linfoproliferativa —la mayoría por linfoma— y medicamentos).

En la fase eritrodérmica, algunas de las dermatosis parecen compartir mecanismos inmunológicos; por ejemplo, a pesar de que la psoriasis está mediada por una respuesta inmunológica Th1 y la dermatitis atópica por Th2, en un estudio retrospectivo realizado por Moy *et al.* en biopsias de pacientes con eritrodermia, en los que usaron un análisis inmunohistoquímico para factores de transcripción específicos Th1 o Th2, no se detectaron diferencias significativas en el porcentaje de las poblaciones celulares Th1, Th2, Th17 y Th22 entre psoriasis y dermatitis atópica.[3]

El inicio puede ser gradual o súbito y las manifestaciones pueden ser crónicas y graves con requerimiento de hospitalización, por lo que se debe realizar una exploración clínica inicial completa con toma de signos vitales. Se debe monitorizar el estado hidroelectrolítico y proteínico (hipoalbuminemia) del paciente, con especial interés en las alteraciones de la termorregulación, la frecuencia cardiaca, la tensión arterial y el estado edematoso, que pueden alertar de una potencial insuficiencia cardiaca y respiratoria (cuadro I).

Las adenomegalias se asocian con frecuencia y no siempre indican un trastorno linfoproliferativo subyacente, por lo que no está indicada la biopsia ganglionar de manera inicial y mucho menos si la causa de la eritrodermia se pudo atribuir a una dermatosis previa, como la psoriasis o la dermatitis atópica.

Algunos pacientes pueden presentar, asociadas a las adenomegalias, hepatomegalia y esplenomegalia como parte del proceso inflamatorio sistémico de la eritrodermia; sin embargo, en otros pacientes un evidente síndrome infiltrativo puede sugerir un proceso neoplásico que requiere un abordaje inicial con estudios de imagen.

Independientemente de la causa, se puede encontrar afección de anexos de manera concomitante, como el efluvio telógeno y alteraciones ungueales inespecíficas, así como datos de cronicidad que incluyen liquenificación, alopecia difusa y ectropión.

Los estudios de laboratorio en muchas ocasiones son inespecíficos. Inicialmente se debe solicitar biometría hemática completa, química sanguínea con electrolitos séricos, albúmina y pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica y velocidad de sedimentación globular. En caso de ser idiopática se deben considerar factores de riesgo para VIH y cultivos en caso de sospecha de infección sobreagregada.

Muchos de estos parámetros pueden estar alterados; por ejemplo, se puede encontrar leucocitosis sin que haya infección.

En cuanto a los estudios de gabinete, una radiografía de tórax ayudaría en caso de sospecha de infección o para documentar radiológicamente datos de insuficiencia cardiaca o algún otro hallazgo como adenopatía parahiliar. El resto de los estudios de gabinete se solicitan acorde con la sospecha clínica.[4]

Si después de realizar la historia clínica completa y la exploración física detallada no se pudo identificar la causa (psoriasis, dermatitis atópica o medicamentos, etcétera), la biopsia de piel será útil en el abordaje diagnóstico y se deben considerar interconsultas con especialistas de otras áreas, como oftalmología por blefaritis o ectropión como consecuencia.

Cuadro I Elementos en los que el médico debe poner énfasis al hacer una exploración física completa

Signos vitales	Tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura
Cardiovascular	Plétora yugular, estado edematoso
Gastrointestinal	Hepatomegalia o esplenomegalia
Musculoesquelético	Fuerza muscular (dermatomiositis), artritis (psoriasis)
Linfático	Adenopatías (pueden orientar a un proceso linfoproliferativo)
Oftálmico	Ectropión

Figura 1 Rasgos que caracterizan al eritema

Psoriasis

En algunas series la psoriasis es la causa más común de eritrodermia (30.5%).[5]

Usualmente esta se presenta como psoriasis de larga evolución o psoriasis refractaria a terapia.

Se debe interrogar de manera dirigida por la presencia previa de placas psoriáticas (piel cabelluda con "caspa seca y escamas gruesas" de difícil control, etcétera), artritis inflamatoria y antecedentes familiares de psoriasis. En caso de diagnóstico de psoriasis ya establecido, se debe hacer énfasis en los tratamientos previos para psoriasis. Es común que la eritrodermia se desencadene por el retiro de esteroides (de uso tópico o sistémico) o metotrexato.

Se le debe preguntar al paciente qué fármacos ha utilizado para otra afección; por ejemplo, si ha utilizado esteroides sistémicos, cloroquinas, litio o terbinafina, que son fármacos que pueden desencadenar una eritrodermia psoriática.[6]

Otros desencadenantes son la quemadura solar o por fototerapia, las afecciones sistémicas, como las infecciones, y de estas, se debe hacer énfasis en factores de riesgo para VIH.

A la exploración física el eritema es generalmente rojo obscuro y la escama puede ser más prominente que en el resto de las causas; en muchos casos no se presentan lesiones en la cara (figura 1).[4]

Se ha establecido que la paquioniquia y la queratodermia palmoplantar pueden ser predictivos de psoriasis; esta última también se puede encontrar en pitiriasis rubra pilaris y síndrome de Sézary. Otros hallazgos que pueden orientar el diagnóstico clínico son los *pits* ungueales, oncolisis, gotas de aceite y las pústulas subcorneales.[6]

A la histopatología se puede encontrar hiperplasia epidérmica leve, paraqueratosis focal, microabscesos de Munro, capa granulosa adelgazada y un infiltrado linfocitario perivascular e intersticial.

Se debe individualizar el tratamiento y es preferible no tratar la psoriasis con esteroides sistémicos por el riesgo de deterioro o rebote al suspenderlos. Este rebote puede ser de tipo pustular y poner en riesgo la vida del paciente.

Los fármacos de primera línea para el tratamiento son la ciclosporina y el infliximab, esto si se toma en cuenta su inicio de acción más rápido; sin embargo, previo al uso de inmunosupresores es importante descartar que la eritrodermia sea secundaria a un proceso infeccioso o neoplásico. El metotrexato y la acitretina, aunque de inicio de acción más lento, son una eficaz alternativa terapéutica.[7]

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica es otra de las causas más comunes de eritrodermia.

Se debe interrogar sobre antecedentes personales y familiares de dermatitis atópica o de fondo atópico (rinitis o conjuntivitis alérgica o asma). En caso de diagnóstico previo de dermatitis atópica, se debe indagar sobre factores desencadenantes que incluyen la sudoración excesiva y la exposición a alergenos o irritantes.

Con el antecedente de atopia, se puede encontrar liquenificación, pliegue de Dennie Morgan e hiperlinearidad de las palmas (figuras 2 y 3).

Si la eritrodermia es de comienzo reciente se pueden encontrar lesiones características; sin embargo, estas se pierden cuando la eritrodermia está completamente establecida. Datos que pueden orientar al diagnóstico son la escama fina, la liquenificación prominente y el prurito intenso; la asociación con infecciones cutáneas es frecuente. En uñas se pueden encontrar líneas horizontales.[8]

En los estudios de laboratorio el aumento de inmunoglobina E (IgE) y eosinofilia son importantes. Estos pacientes en muchas ocasiones son portadores de *Staphylococcus aureus*, el cual actúa como superantígeno, con lo que se incrementan aún más los niveles de IgE.[8]

A la histopatología se puede encontrar hiperqueratosis, espongiosis, acantosis e infiltrado linfocítico perivascular; sin embargo, no son hallazgos específicos. En ocasiones se han encontrado numerosos eosinófilos.

Cambios histopatológicos más específicos se pueden identificar durante el transcurso de la enfermedad, por lo que se pueden requerir nuevas biopsias de piel.

Para el tratamiento se deben indicar emolientes, esteroides sistémicos e inhibidores de leucotrienos. Se pueden considerar ahorradores de esteroides y otros

Figuras 2 y 3, las cuales muestran pliegue de Dennie Morgan y liquenificación, respectivamente

inmunosupresores, como la ciclosporina. Una vez que disminuye la inflamación, la fototerapia está indicada.

Desorden linfoproliferativo

El linfoma cutáneo de células *T* es la malignidad más común asociada con eritrodermia.

El síndrome de Sézary es una forma agresiva del linfoma cutáneo de células *T* y se caracteriza por la triada de eritrodermia, linfadenopatía y linfocitos atípicos circulantes con núcleo cerebriforme (células Sézary).

Es importante saber que en cualquier causa de eritrodermia se pueden encontrar células de Sézary sin que cumplan con los criterios para síndrome de Sézary; sin embargo, > 20% de estas células circulantes sí constituyen parte de la triada diagnóstica y < 10% es un hallazgo inespecífico.

La administración de esteroides puede reducir el número de células de Sézary circulantes.

Los criterios para el síndrome de Sézary son más de 1000 células de Sézary por litro de sangre, radio CD4:CD8 > 10 o inmunofenotipo anormal (> 40% de CD4+CD7- o > 30% de CD4+CD26-). En la eritrodermia no asociada a malignidad usualmente predomina un perfil Th1 (CD8).[8,9]

En el linfoma cutáneo, la evaluación de ganglios linfáticos es una parte importante para el estadiaje, pronóstico y seguimiento. La afección ganglionar marca la evolución a enfermedad sistémica y la evidencia de adenopatía clínica determina la evolución de N0 a N1 en el caso del linfoma cutáneo de células *T*.

En esta enfermedad el curso clínico es prolongado y las adenopatías pueden suceder por múltiples razones, entre las que se incluyen algunas inespecíficas como la linfadenitis dermatopática o la hiperplasia reactiva benigna inespecífica.

Se ha informado que en las etapas iniciales de la eritrodermia secundaria a linfoma cutáneo de células *T* (LCCT) el estudio histológico de los ganglios no revela alteraciones específicas;[10] además, se debe considerar que la realización de la biopsia ganglionar en pacientes con eritrodermia se puede complicar con sepsis; sin embargo, se deben tener presentes las indicaciones para la toma de biopsia de un ganglio con base en la clínica y con estudios de imagen (ultrasonido, tomografía o FDG-PET):

- Ganglio de más de 1.5 cm en el diámetro transverso mayor.
- Ganglio periférico palpable firme, irregular, aglomerado o adherido a planos profundos.

En caso de múltiples adenopatías, las guías sugieren tomar primeramente la biopsia de los ganglios cervicales o axilares.[11,12,13]

A la exploración física, se pueden advertir placas de aspecto infiltrado que en la cara condicionan facies leonina con ectropión (figura 4).

Al igual que en la dermatitis atópica, en estos pacientes el prurito es intenso.

En el resto de la exploración física se encuentra hiperqueratosis ungueal y lesiones similares a queratosis pilar por involucro perifolicular; la alopecia puede ser prominente y la queratodermia palmoplantar usualmente es dolorosa y con fisuras.

La histopatología en etapas iniciales solo demuestra hallazgos inespecíficos; sin embargo, en muestras subsecuentes se puede encontrar pleomorfismo con atipia celular, células mononucleares cerebriformes y microabscesos de Pautrier, mismos que justifican la realización del estudio de inmunohistoquímica.

La dificultad del diagnóstico en etapas iniciales se debe a que las células neoplásicas son escasas y se mezclan con un abundante infiltrado inflamatorio. Por esto, recientemente ha tomado importancia para el diagnóstico el rearreglo de genes. Este consiste en el análisis de una secuencia de genes por PCR o electroforesis para la detección específica de la clona maligna; sin embargo, una limitante es su disponibilidad.[14]

El tratamiento consiste en esteroides y posteriormente fototerapia acorde con estadificación y quimioterapia.

Figura 4 Facies leonina con ectropión

Reacción a fármacos

En algunas series la reacción a fármacos se describe como la segunda causa más frecuente de eritrodermia. Muchos fármacos han sido implicados, por lo que se debe realizar un interrogatorio exhaustivo. Dentro de los más comunes destacan: la carbamazepina, el alopurinol y la penicilina; también algunas hierbas medicinales se han asociado como causantes.

El inicio de la dermatosis es súbito y la coloración se describe como rosa brillante con escama en grandes áreas de la piel.

Los pacientes pueden presentar edema facial y lesiones purpúricas en regiones con estasis. En el síndrome de DRESS (del inglés *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms:* reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos) la mitad de los pacientes presenta afección discreta de mucosas y la oral es la que más comúnmente se afecta.[1,15]

La fiebre es muy común y muchos casos se han asociado a hepatomegalia.

Se debe evaluar el involucro orgánico (hepatitis, neumonitis o nefritis) a partir de estudios de laboratorio para descartar DRESS, con cuenta de eosinófilos totales > 700. En este síndrome, la hipersensibilidad puede iniciar de dos a ocho semanas después de la exposición al agente farmacológico.[9]

Para el diagnóstico se requiere de por lo menos tres de los siguientes criterios:[16]

- Relación causal entre la administración del medicamento y la manifestación de la reacción adversa.
- *Rash* cutáneo agudo.
- Involucro de al menos un órgano interno.
- Linfadenopatías en al menos dos sitios diferentes.
- Linfocitosis o eosinofilia o trombocitopenia.
- Fiebre de más de 38 grados.

La eritrodermia por fármacos se resuelve en un lapso que va de dos a seis semanas después de suspender el agente causal; sin embargo, en el síndrome DRESS puede requerir meses.

Este síndrome se debe diferenciar del síndrome de Stevens-Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica, dado que estos últimos usualmente inician en un lapso que va de cuatro días a un mes después de la exposición al fármaco causal, presentan necrosis epidérmica, signo de Nikolsky y en el 90% de los casos se encuentra involucro de mucosas con erosión de estas en al menos dos sitios. Un hallazgo común es la presencia de leucopenia y linfopenia; en caso de afección orgánica el mecanismo es diferente.[17]

Dermatomiositis

Existen escasos reportes de casos de dermatomiositis como causa de eritrodermia y esta se considera como una urgencia dermatológica.

En el interrogatorio dirigido se debe preguntar por las características cutáneas previas, si ha habido debilidad muscular (subir escaleras, levantarse de una silla), mialgias, disfagia, disfonía, disnea, fenómeno de Raynaud, datos de superposición con lupus o esclerodermia o enfermedad mixta del tejido conectivo.

A la exploración física se advierten cambios psoriasiformes en la piel cabelluda, fotosensibilidad, halo heliotropo, eritema facial que involucra el pliegue nasogeniano, signo y pápulas de Gottron, poiquilodermia (en piel cabelluda, signo del Chal y signo de Holster en la cara lateral de muslos), calcinosis y manos de mecánico en caso de síndrome antisintetasa.

Se pueden encontrar alteraciones ungueales como eritema periungueal, hipertrofia cuticular y capilaroscopía anormal.

Algunos autores han planteado que la presencia de áreas de hipopigmentación en un paciente con eritema generalizado nos debe hacer considerar la posibilidad de dermatomiositis. La hipopigmentación se atribuye a la poiquilodermia que se observa en estos pacientes.[18]

Para el diagnóstico se debe solicitar creatinfosfocinasa (CPK), aldolasa, PFH, anticuerpos antinucleares, anti Jo-1 y otros antisintetasa, anti-Mi2, anti-SRP y anti-PM/Scl, según la sospecha clínica. Los estudios de gabinete que se deben considerar son la electromiografía y la resonancia magnética.

Se han encontrado hasta la mitad de los casos de eritrodermia por dermatomiositis asociados con neoplasias malignas, por lo que se le debe preguntar al paciente si ha tenido síntomas consuntivos como pérdida de peso, además de que hay que realizar estudios en búsqueda de neoplasia, incluido el tamizaje normal por edad (Papanicolaou, mastografía, APE, US pros-

Cuadro II Características de la eritrodermia secundaria

	Psoriasis	DA	LP	Med	DM	PRP
Dermatosis previa	+++	+++	+	-	+++	+
Antecedentes familiares	++	+++	-	-	+	-
Fármacos	++ Exacerba	-	-	+++	-	-
Inicio súbito	-	-	-	+++	-	-
Prurito	+	+++	+++	+	+	+
Eritema	Rojo obscuro	Rojo	Rojo	Rojo brillante	Rojo	Rosa asalmonado Naranja
Cara	Respeta	Párpados	Facies leonina	Edema	Involucra pliegue nasogeniano Heliotropo	Inicio
Uñas	Pits, onicolisis	Líneas horizontales	Hiperqueratosis subungueal	+	Capilaroscopía anormal	Engrosamiento subungueal, hemorragias en astilla
QPP	+++	+	+++	+	±	+++
Artritis	+++	-	-	-	+ Superposición	-
Linfadenopatía	+	±	+++	+	+	±
Eosinofilia, IgE	+	+++	++	+	+	±
Células de Sézary	+	±	+++	+	+	±
Asociación a neoplasia	-	-	+++	-	++	-

DA = dermatitis atópica; LP = linfoproliferativo; Med = medicamentos; DM = dermatomiositis; PRP = pitiriasis rubra pilaris; QPP = queratodermia palmoplantar

tático y colonoscopía en mayores de 50 años, así como radiografía de tórax). La dermatomiositis se ha asociado más a neoplasia del tubo digestivo, por lo que se debe considerar tomografía axial computarizada (TAC) con contraste o incluso PET.

Asimismo, la dermatomiositis se debe considerar una urgencia dermatológica y se debe indicar al paciente que duerma a 30 grados (semisentado). El tratamiento de primera elección son los esteroides sistémicos y por el hecho de que se utilizarán por largos periodos de tiempo, se emplean de manera concomitante con agentes ahorradores o inmunosupresores como la azatioprina y el metotrexato.[19]

Pitiriasis rubra pilaris

La pitiriasis rubra pilaris es otra causa poco habitual de eritrodermia. Es un trastorno de la queratinización caracterizado por eritema rosa asalmonado o naranja, escama y pápulas foliculares que confluyen en placas con islas respetadas ("de piel sana").

Suele iniciar en la piel cabelluda o en la cara y posteriormente se extiende al resto de la superficie corporal. Está acompañada de queratosis amarillenta y gruesa en palmas y plantas. En el resto de la exploración física se puede encontrar engrosamiento subungueal y hemorragias en astilla. Se puede resolver en muchos años y como tratamiento se deben considerar los esteroides tópicos, los retinoides sistémicos, el metotrexato, los inhibidores de TNF-alfa, la ciclosporina y la azatioprina.

Dermatitis por contacto a irritantes

Esta presentación es poco común. El diagnóstico se basa en la relación temporal con la exposición previa al irritante y la exclusión de dermatitis por contacto de tipo alérgico por prueba de parche, la cual no se puede realizar durante la fase eritrodérmica.

Se debe realizar una historia clínica dirigida del uso de productos tópicos en el cuidado diario de la piel para determinar la causa.[20]

Eritrodermia idiopática

Hasta un rango que va del 25 al 30% de los casos de eritrodermia se considera idiopática (síndrome de

Cuadro III Otras causas de la eritrodermia

Eritematoescamosas: psoriasis, pitiriasis rubra pilaris
Dermatitis: dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis seborreica
Linfoproliferativas o asociadas: linfoma, leucemia, mielodisplasia, paraneoplásico, dermatitis actínica crónica, enfermedad injerto contra huésped, papuloeritrodermia de Ofuji, síndrome hipereosinofílico
Medicamentos: penicilina, carbamazepina, alopurinol (DRESS)
Autoinmunes: lupus eritematoso, dermatomiositis, sarcoidosis
Infecciosas: dermatofitosis, sarna noruega, VIH, histoplasmosis, leishmaniasis, toxoplasmosis, tuberculosis
Ampollosas: pénfigo foliáceo o vulgar, penfigoide ampolloso, penfigoide paraneoplásico
Otras: ictiosis, liquen plano, tirotoxicosis, pos-transfusión, hipercalcitoninemia

hombre rojo); sin embargo, se ha visto que los pacientes en este tipo de casos, clasificados inicialmente como idiopáticos, pueden desarrollar posteriormente linfomas cutáneos de células *T* o tumores sólidos, por lo que requieren vigilancia de por vida.

En una serie que incluyó a 28 pacientes realizada por Sigurdsson *et al.*,[21] con un seguimiento de 33 meses, 35% tuvieron remisión completa y 52% remisión parcial. En el grupo de eritrodermia crónica persistente, dos pacientes evolucionaron a linfoma cutáneo de células *T*, uno de ellos a síndrome de Sézary y otro a micosis fungoide.

En cuanto a los tumores sólidos existen reportes de caso de asociación con cáncer de próstata,[22] mama,[23] gástrico,[24] vejiga,[25] pulmón[26] y colon.[27]

La causa subyacente puede manifestarse clínicamente a lo largo del curso de la enfermedad o por estudios de laboratorio e histopatológicos realizados periódicamente.[28]

En los casos idiopáticos y al individualizar cada caso, se deben evaluar factores de riesgo para VIH.

En cuanto al tratamiento, se pueden administrar esteroides sistémicos; sin embargo, las recidivas son frecuentes.

Es fundamental informar al paciente la relevancia de realizar el seguimiento semestral para descartar el desarrollo posterior de linfoma u otro proceso neoplásico y que debe incluir estudios de laboratorio de control para verificar la remisión de parámetros afectados. Un ejemplo de esto consiste en evaluar la remisión de la eosinofilia a fin de descartar el síndrome hipereosinofílico.[1]

Conclusión

Aunque en muchas ocasiones la eritrodermia es un cuadro crónico, en otras es una urgencia dermatológica y la etiología en la mayoría de las ocasiones es difícil de determinar. En numerosos estudios se concluye que las manifestaciones clínicas no se correlacionan con la etiología y únicamente se puede llegar a un diagnóstico histológico en un rango que va de 43 a 66%.[1] Sin embargo, proponemos el cuadro II con la finalidad de apoyar el abordaje diagnóstico de los pacientes con eritrodermia.

Se deben tomar en cuenta otras causas como aquellas que se señalan en el cuadro III. La eritrodermia en niños es menos común y es necesario ampliar los diagnósticos diferenciales.

La atención integral del paciente con eritrodermia incluye cinco aspectos fundamentales que sugerimos recordar con el acrónimo HIT (hipotermia-hipertermia, hidroelectrolítico, hemodinámico, infecciones y trombosis), que implica: atender la hipotermia o hipertermia, mantener la estabilidad hidroelectrolítica y la hemodinámica, y prevenir, identificar y tratar adecuadamente las infecciones y los eventos trombóticos, ya que estos dos últimos son las causas más comunes de muerte.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Li J, Zheng HY. Erythroderma: a clinical and prognostic study. Dermatology. 2012;225(2):154-62.
2. Groves RW, Kapahi P, Barker JN, Haskard DO, MacDonald DM. Detection of circulating adhesion molecules in erythrodermic skin disease. J Am Acad Dermatol. 1995 Jan;32(1):32-6.
3. Moy AP, Murali M, Kroshinsky D, Duncan LM, Nazarian RM. Immunologic Overlap of Helper T-Cell Subtypes 17 and 22 in Erythrodermic Psoriasis and Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol. 2015 Jul;151(7): 753-60.
4. Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). Adv Skin Wound Care. 2015 May;28(5):228-36; quiz 237-8.

5. Yuan XY, Guo JY, Dang YP, Qiao L, Liu W. Erythroderma: A clinical-etiological study of 82 cases. Eur J Dermatol. 2010 May-Jun;20(3):373-7.
6. Khaled A, Sellami A, Fazaa B, Kharfi M, Zeglaoui F, Kamoun MR. Acquired erythroderma in adults: a clinical and prognostic study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Jul;24(7):781-8.
7. Zattra E, Belloni-Fortina A, Peserico A, Alaibac M. Erythroderma in the era of biological therapies. Eur J Dermatol. 2012 Mar-Apr;22(2):167-71.
8. Carter JB, Barnes JA, Niell BL, Nardi V. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2013. A 53-Year-Old Woman with Erythroderma, Pruritus and Lymphadenopathy. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):559-69.
9. Rothe MJ, Bernstein ML, Grant-Kels JM. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the "red man". Clin Dermatol. 2005 Mar-Apr;23(2):206-17.
10. Thestrup-Pedersen K, Halkier-Sørensen L, Søgaard H, Zachariae H. The red man syndrome. Exfoliative dermatitis of unknown etiology: a description and follow-up of 38 patients. J Am Acad Dermatol. 1988 Jun;18(6):1307-12.
11. Vigliar E, Cozzolino I, Picardi M Peluso AL, Sosa-Fernandez LV, Vetrani A, et al. Lymph node fine needle Cytology in the staging and follow-up of Cutaneous Lymphomas. BMC Cancer. 2014 Jan 6;14:8.
12. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110:1713-22.
13. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. J Am Acad Dermatol. 2002 Jan;46(1):95-106.
14. Chitgopeker P, Sahni D. T-Cell Receptor Gene Rearrangement Detection in Suspected Cases of Cutaneous T-Cell Lymphoma. J Invest Dermatol. 2014;134:1-5.
15. Sterry W, Muche M. Eritrodermia. En: Bolognia JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaró JM, Mancini AJ, Salasche SJ, Saurat JH, Stingl G. Dermatología. Philadelphia, EUA. Elsevier Saunders; 2004. pp. 165-74.
16. Muciño-Bermejo J, Díaz de León-Ponce M, Briones-Vega CG, Guerrero-Hernández A, Sandoval-Ayala OI, Sáenz-Coronado AG. Síndrome de DRESS Reporte de un caso clínico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(3):330-5.
17. Koh MJ, Tay YK. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children. J Am Acad Dermatol. 2010 Jan;62(1):54-60.
18. Study E, Urbina F, Misad C, Barrios M. Eritrodermia y Dermatomiositis. Actas Dermosifiliogr. 2001;92:524-6. Disponible en http://www.acta sdermo.org/es/eritrodermia-dermatomiositis/articulo -resumen/13020869/
19. Valdés-González G, Chávez-López M, Gallaga-Gutiérrez A, Reyes-García A. Dermatomiositis-eritrodermia: presentación clínica no asociada a malignidad. Reporte de un caso. Reumatol Clin. 2014;10 (1):48-50.
20. Mose M, Sommerlund M, Koppelhus U. Severe acute irritant contact dermatitis presenting as exfoliative erythroderm. Contact Dermatitis. 2013 Aug; 69(2):119-21.
21. Sigurdsson V, Toonstra J, Van Vloten WA. Idiopathic erythroderma: a follow-up study of 28 patients. Dermatology. 1997;194(2):98-101.
22. Momm F, Pflieger D, Lutterbach J. Paraneoplastic erythroderma in a prostate cancer patient. Strahlenther Onkol. 2002 Jul;178(7):393-5.
23. Protopsaltis I, Drossou A, Kantsantonis I, Roussos N, Manoludaki K, Arvanitis M, et al. Breast cancer presenting as paraneoplastic erythroderma: an extremely rare case. Case Rep Med. 2014;2014: 351065.
24. Ge W, Teng BW, Yu DC, Chen G, Zheng LM, Ding YT. Dermatosis as the initial presentation of gastric cancer: two cases. Chin J Cancer Res. 2014 Oct;26 (5):632-8.
25. Eltawansy SA, Agrawal A, Modi A, Hassanien S, Zhang B, Pei Z, et al. Exfoliative erythroderma as a paraneoplastic presentation of adenocarcinoma of the gallbladder. J Gastrointest Oncol. 2015 Apr;6(2): E26-9.
26. Andriamanantena D, Boye T, Gervaise A, Vieu C, Splingard B, Dot JM, et al. [An unusual paraneoplastic manifestation in lung cancer: eosinophilic erythroderma]. Rev Pneumol Clin. 2009 Feb;65(1):32-5.
27. Chong VH, Lim CC. Erythroderma as the first manifestation of colon cancer. South Med J. 2009 Mar; 102(3):334-5.
28. Tam GF, Kong YL, Tan AS, Tey HL. Causes and features of erythroderma. Ann Acad Med Singapore. 2014 Aug;43(8):391-4.

Publicación duplicada

Duplicate publication

Roberto Rodríguez-García[a]

[a]Academia Mexicana de Pediatría, Minatitlán, Veracruz, México
Correo electrónico: rorogapediatr@hotmail.com

Señor editor:

Por alguna razón que desconozco, se publicó el mismo artículo completo, con el mismo título, en dos revistas médicas mexicanas: "Factores pronósticos relacionados con la mortalidad de niños con atresia de vías biliares".
Apareció publicado por primera vez, con siete autores, en la *Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica*, 2014.[1]
En la segunda ocasión apareció publicado, con tres de los siete autores de la publicación anterior,[1] en la *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 2015.[2]
Quiero pensar que en la primera publicación se envió el resumen con el escrito completo para ser presentado en el Congreso Mexicano de Cirugía Pediátrica, y se publicó completo en la *Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica*, sin la debida autorización de los autores.

Considero necesaria una explicación de esta publicación duplicada por los autores y los editores de las revistas médicas involucradas.

Referencias

1. Monroy-Teniza ZA, Flores-Calderón J, Villasis-Keever MA, Ortiz-Galván R, Oliver-García EF, Jean-Aureliusa P, Ayala-Hernández VI. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad de niños con atresia de vías biliares. Rev Mex Cir Ped. 2014;18(4):183-92.
2. Monroy-Teniza ZA, Flores-Calderón J, Villasis-Keever MA. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad de niños con atresia de vías biliares. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 3: S270-83.

Respuesta al comentario "Publicación duplicada"

Answer to comment "Duplicate publication"

Miguel Angel Villasis-Keever[a]

[a]Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México
Correo electrónico: miguel.villasis@imss.gob.mx

Estimado editor de la *Revista Médica del IMSS:*

A continuación le narro los hechos relacionados con la publicación duplicada: Monroy-Teniza ZA, Flores-Calderón J, Villasis-Keever MA. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad de niños con atresia de vías biliares. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 3: S270-83:

1. Los autores del trabajo en cuestión somos la doctora Zuhy Monroy (autora principal y responsable de la publicación), la doctora Judith Flores y un servidor.
2. El trabajo de investigación se originó para que la doctora Zuhy Monroy obtuviera el grado de especialista. La autora intelectual es la doctora Judith Flores, quien fungió como su tutora, por lo que se elaboró la tesis correspondiente.
3. Meses después de la terminación de la tesis, los autores le dimos nuestro consentimiento a la doctora Viviana I. Ayala Hernández para que se presentara el trabajo en forma de resumen en el Congreso de Cirugía Pediátrica.
4. La doctora Viviana I. Ayala entregó *sin nuestro conocimiento* una parte de la tesis para que se publicara en el *Revista de la Sociedad Mexicana de Cirugía Pediátrica*; el texto que se publicó está dirigido particularmente hacia aspectos quirúrgicos, por lo cual el contenido de ambas publicaciones no es el mismo. Posteriormente tampoco se nos comunicó que ya había sido publicado el trabajo.
5. Se envío el trabajo completo para su publicación a la *Revista Médica del IMSS*, sin que supiéramos que estaba en proceso de publicación en la otra revista.
6. Los autores nos enteramos de la otra publicación hasta el momento en que usted nos envío la comunicación, lo cual fue toda una sorpresa para nosotros.
7. Consideramos que todo lo ocurrido es un problema de comunicación, puesto que no se intentó en ningún momento que hubiera dos publicaciones.

Saludos.

Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes. ¿Una nueva entidad clínica?

Belkis Ferrer-Cosme,[a] Damiana Téllez-Martínez,[b] Alexander Batista-Duharte[b]

Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. A new clinical entity?

Recently Shoenfeld and Agmon-Levin proposed a new clinical entity called autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA), which includes four clinical entities called: 1) siliconosis, 2) Gulf War syndrome, 3) macrophage myofasciitis) and 4) post-vaccination phenomenon associated with adjuvants. They all have a common denominator: a prior exposure to immunoadjuvants, and, in addition, they also share several clinical criteria associated to chronic inflammation and autoimmune reactions. This proposal still needs to be validated by the scientific community, but nowadays is a topic of hot discussion in the literature and in various international conferences. In this revision article, we analyze the characteristics of this syndrome, the current mechanisms possibly involved in the pathogenesis, and the more recent reports regarding ASIA associated to vaccine and some foreign substances.

Keywords	Palabras clave
Autoimmunity	Autoinmunidad
Immunologic adjuvants	Adyuvantes inmunológicos

Recibido: 27/05/2016 **Aceptado:** 06/07/2016

El desarrollo de una enfermedad autoinmune depende de la confluencia de varios factores, como la susceptibilidad genética, los factores ambientales y los trastornos en la regulación de la respuesta inmune, entre otros.[1] Hoy se debate el papel de las vacunas como posible factor inductor de trastornos autoinmunes. Sin embargo, la baja frecuencia de los reportes de asociación, el escaso conocimiento de los posibles mecanismos involucrados, así como insuficiencias en los sistemas de vigilancia posterior a la vacunación, conllevan a que aún no exista una conclusión definitiva sobre una posible relación causal entre vacunas y autoinmunidad.[2]

En el año 2011, Shoenfeld y Agmon-Levin propusieron una nueva entidad denominada *síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes* o ASIA (del inglés *autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*). Estos autores tomaron como base la observación de cuatro entidades clínicas directamente asociadas a la estimulación prolongada de la respuesta inmune por adyuvantes; esas entidades se acompañan de signos y síntomas característicos de enfermedades autoinmunes.[3] Decenas de artículos en los que se debate este tema han sido publicados en los últimos años y aún existen criterios divididos sobre si se acepta o no esta propuesta. En el presente trabajo se realiza una actualización sobre este tema y se ofrecen consideraciones con el objetivo de estimular el debate y la reflexión entre los especialistas en esta área.

Adyuvantes inmunológicos. Clasificación y mecanismos de acción

Los adyuvantes (del latin *adjuvar*e, ayudar) son substancias de estructura química muy diversa, usadas para reforzar la respuesta inmune contra un antígeno administrado simultáneamente. Estos compuestos normalmente se utilizan con varios propósitos: 1) para formar parte de vacunas humanas o veterinarias, con el objetivo de potenciar una respuesta inmune y una memoria inmunológica más eficiente; b) para producir anticuerpos poli y monoclonales para diferentes usos; c) como herramientas para estudiar la respuesta inflamatoria y obtener biomodelos de autoinmunidad; d) en ensayos toxicológicos como controles positivos de hipersensibilidad retardada.[4]

[a]Departamento de Inmunología, Hospital Clínico-Quirúrgico "Saturnino Lora", Santiago de Cuba, Cuba
[b]Laboratório de Imunología Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, São Paulo, Brasil

Comunicación con: Alexander Batista-Duharte
Correo electrónico: batistaduhartea@gmail.com

Resumen

Recientemente Shoenfeld y Agmon-Levin han propuesto una nueva entidad clínica denominada síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA, por sus siglas en inglés), el cual incluye cuatro entidades denominadas: 1) siliconosis, 2) síndrome de la guerra del Golfo, 3) miofascitis macrofágica y 4) fenómeno posvacunación asociado a adyuvantes. Todos ellos tienen un denominador común: una exposición previa a inmunoadyuvantes y además comparten varios criterios clínicos asociados a inflamación crónica y reacciones autoinmunes. Esta propuesta aún debe ser validada por la comunidad científica, pero hoy en día es un tema de intenso debate en la literatura biomédica y en varias conferencias internacionales. En esta revisión, se analizan las características de este síndrome, los mecanismos actuales posiblemente implicados en la patogénesis y los más recientes informes sobre ASIA asociada a vacunas y a algunas sustancias extrañas.

Los adyuvantes son capaces de estimular inicialmente la inmunidad innata por medio del reconocimiento de receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés: *pattern recognition receptor*), proteínas presentes en las células del sistema inmunitario, como los fagocitos, para identificar moléculas asociadas con patógenos microbianos o estrés celular. Estas proteínas incluyen los receptores tipo Toll (con la familia TLR1-9), los receptores intracelulares Nod (que incluyen el conocido inflamasoma Nalp3), los receptores RIG y las lectinas tipo *C*.[5]

Varios autores han propuesto diferentes clasificaciones de los adyuvantes atendiendo a su origen; se trata de mecanismos de acción y propiedades físico-químicas. Sin embargo, las clasificaciones más utilizadas son la de Schijns y la de O'Hagan y Valiante, las cuales se basan en aspectos funcionales.[5] Schijns categoriza estas moléculas como: 1) facilitadores de la señal 1 (presentación de antígenos a los linfocitos *T* a través de las células dendríticas, macrófagos o linfoctos *B*, denominadas células presentadoras de antígeno), 2) facilitadores de la señal 2 (coestimulación) y 3) facilitadores de la señal 3 (polarización hacia linfocitos Th1/Th2)[6] y más recientemente se han mencionado otras poblaciones, que incluyen Th17 y Treg.[5] Por su parte, O'Hagan y Valiante clasificaron los adyuvantes en: 1) inmunopotenciadores (IP) y 2) sistemas de liberación (SL).[7]

El hidróxido de aluminio ha sido el único adyuvante autorizado para uso en vacunas humanas desde 1926 y ha sido considerado por muchos años como seguro. Sin embargo, estudios más recientes han puesto en evidencia su toxicidad a corto, mediano y largo plazo, así como posibles vínculos con fenómenos autoinmunes.[8,9] Esto ha motivado la búsqueda de nuevos adyuvantes para aumentar la eficacia de la inmunoestimulación, con menor toxicidad en las vacunas contemporáneas. En la actualidad existe un gran número de adyuvantes en fase experimental, pero solo unos pocos han sido aceptados para su uso en vacunas humanas (cuadro I).[5,10] El principal motivo de la gran resistencia de las entidades reguladoras para aceptar nuevos adyuvantes es la toxicidad. Estos componentes, a la vez que mejoran la respuesta inmune de las vacunas, también son los principales responsables de las reacciones locales y sistémicas posteriores a la vacunación.[11,12] Más adelante analizaremos su papel en el desarrollo de eventos autoinmunes.

Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes

El ASIA, incluye según Shoenfeld y Agmon-Levin, cuatro entidades clínicas denominadas: 1) siliconosis; 2) síndrome de la guerra del Golfo; 3) miofascitis macrofágica y 4) fenómeno posvacunación asociado a adyuvantes. Estas entidades comparten varios criterios clínicos y tienen como denominador común la exposición previa a inmunoadyuvantes. Estos autores propusieron una guía con criterios mayores y menores para facilitar su diagnóstico (cuadros II y III).[3]

Siliconosis

La silicona se ha utilizado ampliamente para la elaboración de implantes médicos, fundamentalmente de mama. Este material era considerado inerte, pero en 1964, Miyoshi *et al.* reportaron una serie de pacientes con diversos síntomas asociados a trastornos inmunológicos después de recibir tratamiento con silicona para mamoplastia. Ellos denominaron esta condición como "enfermedad adyuvante humana".[13] Desde entonces se han reportado numerosos casos y series de casos de trastornos autoinmunes granulomatosos y sistémicos relacionados con el uso de la silicona en implantes.[14,15] La siliconosis se caracteriza clínicamente por dolores

Cuadro I Adyuvantes en vacunas actualmente licenciadas para uso en humanos

Adyuvante	Vacuna	Enfermedad	Productor
Alum	Varias	Varias	Varios
Ca3(PO4)2	DPT	Difteria, tétanos, pertusis	Sanofi
MF59	Afluov™ (H5N3) Focetria™ (H5N1)	Influenza	Novartis
MPL	Antialergica	Alergias	Allergy Therapeutics
AS03	Prepandrix™ (H5N1)	Influenza	GSK
AS04	Cervarix™	VHB	GSK
RC529	Supervax™	VHB	Berna Biotech
Virosome (VLP)	Epaxal™, Inflexal™ V	VHA Influenza	Berna Biotech
AF03	Anti-influenza	Influenza	Sanofi
AFPL1	VA-MENGOC-BC™	Enfermedad meningocócica	Instituto Finlay

MPL = Monofosforil Lipido A; AFPL1 = Adyuvante Finlay Proteoliposoma 1; DPT = antígenos de difteria, pertussis y tétanos combinados o formulados por separado; VHB = virus de hepatitis *B*; VHA = virus de hepatítis A; GSK = Glaxo Smith Kline

musculares, fatiga, depresión, resequedad ocular y bucal, parestesia, afecciones cutáneas diversas, adenomegalia axilar, fiebre, alopecia, cefalea, rigidez matinal y otros trastornos inespecíficos.[16,17]

Un estudio realizado por O´Hanlon *et al.* evidenció que los pacientes que desarrollaron miopatía inflamatoria tras recibir implantes de silicona tuvieron mayor frecuencia de *HLA-DQA1*0102* (razón de momios [RM] = 9.895% intervalo de confianza al 95% [IC al 95%]: 1.77-96.79) y decrecida frecuencia del factor de riesgo asociado a miositis: *DRB1*0301* (RM 0.1, IC 95%: 0.002-0.63), así como a su alelo relacionado *DQA1*0501* (RM 0.2, IC 95%: 0.02-0.87]).[18] De igual modo, estos autores citan otro estudio en pacientes caucásicos con esclerodermia e implantes de silicona que mostraron asociaciones significativas con los genes *HLA-DQ2* y *HLA-DRw53.* Estos resultados evidencian que las personas susceptibles a desarrollar fenómenos autoinmunes por exposición a silicona difieren inmunogenéticamente del resto de la población.[18,19]

Síndrome de la guerra del Golfo

También conocido como GWS (del inglés *Gulf war syndrome*), su nombre surge de la observación de varios casos de veteranos de la guerra del Golfo Pérsico que recibieron múltiples vacunaciones en un corto periodo de tiempo y manifestaron fatiga crónica asociada a otras manifestaciones clínicas, como fibromialgias y miofascitis macrofágica. El esquema de inmunización incluyó la vacuna contra el ántrax adyuvada con hidróxido de aluminio y escualeno, y se postularon como posibles mecanismos el desarrollo de anticuerpos contra escualeno, la exposición concomitante a sustancias tóxicas y el estrés.[20] También se ha planteado la posibilidad de un efecto adyuvante con una estimulación tipo Th2 prolongada.[21] Hasta el momento, ningún mecanismo ha sido confirmado, por lo que la patogénesis del GWS continúa bajo escrutinio.

Un estudio realizado en veteranos que padecían GWS evidenció que tenían niveles bajos de la enzima

Cuadro II Criterios sugeridos para el diagnóstico de síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes

Criterios mayores
Exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicona, adyuvantes) previa a las manifestaciones clínicas
Manifestaciones clínicas típicas (ver cuadro III)
Criterios menores
Presencia de autoanticuerpos o anticuerpos contra el adyuvante sospechoso
Otras manifestaciones clínicas, como el síndrome del colon irritable
HLA específicos en el paciente (por ejemplo, *HLA-DRB1*01*, *HLA-DRw53*, *HLA DQB1*, *HLA-DQ2*, *HLA-DQA1*0102)*

Adaptado de Shoenfeld *et al.*[3]

Cuadro III Espectro clínico del síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes. Adaptado de Vera-Lastra *et al.*[19]

Sindrome post-vacunación	Miofascitis macrofágica
Vasculitis	Miopatía inflamatoria
Poliangitis microscópica	Manifestaciones autoimmunes no específicas
Vasculitis leucocitoclástica	Síndrome de la Guerra del Golfo
Púrpura de Henoch-Schonlein	Síndrome de fatiga crónica
Arteritis de células gigantes	Manifestaciones autoimmunes no específicas
Poliarteritis nodosa	Siliconosis (y otras sustancias, como algunos aceites)
Lupus eritematoso sistémico	Esclerosis múltiple
Miopatía inflamatoria	Artritis reumatoidea
Artritis reumatoidea	Enfermedad de Still
Síndromes neurológicos	Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Guillain-Barré	Fibromialgia
Narcolepsia	Manifestaciones autoinmunes no específicas
Esclerosis múltiple	
Encefalomielitis aguda diseminada	
Mielitis transversa	
Enfermedad intestinal inflamatoria	
Trompocitopenia autoinmune	
Alopecia areata	
Manifestaciones autoinmunes no específicas	

paraoxonasa-1 (PON1).[22] El gen que regula la PON1 hace que algunas personas sean más sensibles a los insecticidas y posiblemente a agentes neurotóxicos. Coincidentemente, los efectos de neurotoxicidad de los pesticidas son similares a los descritos en el GWS. En este sentido, el polimorfismo PON1 podría contribuir de manera importante a la susceptibilidad genética para padecer este síndrome.[19,22]

Miofascitis macrofágica

La miofascitis macrofágica es una reacción rara que fue reportada por primera vez en Francia en 1998 por Gherardi.[23] Posteriormente, este mismo autor determinó que este cuadro clínico era causado por vacunas adyuvadas con hidróxido de aluminio.[24] Esta reacción se describe como un infiltrado de macrófagos que contienen acumulaciones citoplasmáticas de cristales de aluminio entre las fibras del músculo deltoides y se asocia a otras manifestaciones sistémicas, como fatiga crónica y dolores musculares, en personas que han sido inmunizadas repetidamente con vacunas que contienen hidróxido de aluminio, tales como antihepatitis *A* (VHA), antihepatitis B (VHB) y toxoide tetánico.[25,26] La rareza de esta reacción puede estar condicionada por una susceptibilidad genética que se ha asociado a personas que portan el gen *HLA-DRB1*01*.[27]

Fenómeno posvacunación asociado a adyuvantes

Existen numerosos informes de sospechas de asociación entre manifestaciones autoinmunes postvacunales. En ellos se propone una relación causal, pero varios estudios epidemiológicos no han confirmado esta asociación, lo cual ha generado un intenso debate sobre este tema.[2] Existen diversos modelos de enfermedades autoinmunes, inducidos en animales de laboratorio, por inmunización con antígenos obtenidos de sus propios tejidos formulados con adyuvantes.[28] De igual modo, se ha descrito la expresión de enfermedades autoinmunes o de autoanticuerpos en animales genéticamente sensibles, luego de la aplicación de determinadas vacunas.[29] Es interesante notar que es posible la inducción de reacciones y enfermedades autoinmunes, con la inoculación en animales susceptibles de adyuvantes sin la presencia de antígenos, como ocurre con los biomodelos clásicos de lupus inducido por pristane y artritis inducida por medio del adyuvante completo de Freund.[30,31] Estos y otros modelos han sido propuestos como pruebas de concepto para el estudio de los mecanismos involucrados en el ASIA.[31]

Nuevas evidencias de inducción de ASIA por vacunas específicas

Son innumerables los reportes de sospechas o casos confirmados de inducción de fenómenos autoinmunes asociados a vacunas que abundan en la literatura, así como de estudios epidemiológicos que niegan esta relación. Todo esto ha generado una gran polémica en la comunidad científica que también se extiende a los productores y las agencias regulatorias.[2,9]

No es el objetivo de este trabajo analizar cada una de estas sospechas de asociaciones reportadas, pues ya

existen otras revisiones que lo abordan.[2,9] En este caso solo analizaremos algunas de las nuevas sospechas de asociaciones reportadas que están recibiendo mayor atención en los últimos años.

Vacuna contra influenza y su relación con la narcolepsia

En 2009, más de 1300 personas que recibieron una vacuna llamada Pandemrix, para prevenir la influenza por el virus H1N1, desarrollaron como evento adverso narcolepsia, una condición debilitante incurable que causa somnolencia diurna abrumadora, a veces acompañada de una debilidad muscular súbita en respuesta a emociones fuertes como la risa o la ira.[32,33] Esta vacuna tiene en su composición virus de la gripe fraccionados, inactivados, emulsionados en el adyuvante AS03, compuesto por escualeno, DL-alfa-tocoferol y polisorbato 80, además de timerosal como preservante, entre otros componentes.[32]

Varios estudios epidemiológicos han confirmado la asociación entre la aplicación de Pandemrix y narcolepsia. Por ejemplo, en Suecia se encontró que el riesgo de narcolepsia en niños y adolescentes vacunados con Pandemrix aumenta de tres a cuatro veces.[34] A pesar de esto, hay estudios que no lograron evidenciar esta asociación, como el caso de una investigación realizada en 2014 por el Center for Disease Control and Prevention (Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta, Estados Unidos). El análisis incluyó más de 650 000 personas que recibieron la vacuna en 2009 y cerca de 870 000 que recibieron la vacuna antiinfluenza estacional en 2010/2011 en Estados Unidos. En este estudio no se detectó un aumento del riesgo de sufrir narcolepsia por la aplicación de ambas vacunas en la población estudiada.[35] Sin embargo, el fabricante, GlaxoSmithKline, ha reconocido la relación, y algunos pacientes y sus familias en Europa ya han sido indemnizados.[33]

Recientemente fue identificado un péptido presente en una región expuesta de la nucleoproteína del virus usado en Pandemrix. Ese péptido comparte residuos proteicos con un fragmento del primer dominio extracelular del receptor de hipocretina 2 que participa en la regulación del sueño. Una proporción significativa de personas vacunadas con Pandemrix que desarrollaron narcolepsia tenían el haplotipo *HLA-DQB1*0602*, que está asociado a este trastorno del sueño y los sueros procedentes de estos pacientes reconocieron el receptor de hipocretina 2, a diferencia de aquellos que no sufrieron narcolepsia posvacunal. Estos anticuerpos también se unieron al fragmento mimético de la proteína viral.[36,37]

Este estudio es una sólida evidencia de que la vacuna adyuvada Pandemrix, administrada a más de 30 millones de europeos, pudo haber provocado una reacción autoinmune que dio lugar a la narcolepsia en algunas personas genéticamente susceptibles y sirve de referencia para la comprensión de posibles mecanismos de inducción de ASIA por vacunas.

Otros eventos neurológicos ya conocidos y que están asociados a vacunaciones contra influenza son el síndrome de Guillain-Barre, la meningoencefalitis/encefalitis, la neuritis óptica, la mielitis transversa, la neuritis braquial y la parálisis de Bell, además de trastornos autoinmunes reumatológicos y en otros sistemas.[2]

Vacuna contra VPH, fenómenos autoinmunes e insuficiencia ovárica

Los ovarios humanos son frecuentemente blanco de ataques de naturaleza autoinmune que conducen a disfunción ovárica e infertilidad.[38,39] Diversos trastornos de la inmunidad han sido descritos en pacientes con insuficiencia ovárica autoinmune, especialmente en macrófagos y células dendríticas, en la proporción entre linfocitos *T* CD4 + /CD8 +, así como en la expresión inapropiada de antígenos MHC de clase II por células del sistema inmune y en la producción de autoauticuerpos contra antígenos en ovarios.[40,41] Estos fenómenos pueden estar asociados a factores genéticos todavía en estudio.[42] De igual modo, se han detectado anticuerpos antiováricos en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogrem, síndrome poliglandular, entre otras enfermedades autoinmunes.[39,43] En 2012 Little y Ward publicaron un reporte de una adolescente de 16 años que sufrió fallo ovárico prematuro luego de ser vacunada contra el virus del papiloma humano (VPH), con la vacuna cuatrivalente contra los serotipos 6, 11, 16 y 18, adyuvada con hidróxido de alumninio.[44] Dos años después, estos mismos autores publicaron otros dos casos similares.[45] En 2013, Colafrancesco *et al.* reportaron tres casos clínicos de mujeres que también desarrollaron insuficiencia ovárica prematura después de la administración de la misma vacuna y sugirieron una relación causal.[46] En un reciente análisis de Gruber y Shoenfeld se puntualiza que las evidencias sugieren que la vacuna cuatrivalente contra VPH pudiera ser un factor desencadenante de este cuadro autoinmune, pero que se requieren nuevos estudios para conformar esta hipótesis, así como establecer los mecanismos y factores involucrados.[47]

En relación con otros procesos autoinmunes, además del fallo ovárico, Pellegrino *et al.* publicaron en 2015 un trabajo en el que analizan, con base en datos obtenidos de la VAERS (Sistema de reporte de eventos adversos post-vacunales de la Food and Drug Administration y la CDC de los Estados Unidos), todos los casos sospechosos de ASIA, según los criterios diagnósticos de Shoenfeld y Agmon-Levin, en personas vacunadas contra VPH. En este estudio se registraron 2207 casos de sospechas de ASIA posiblemente relacionados con la vacunación. Las manifestaciones clínicas más frecuentes observadas fueron pirexia (58%), mialgias (27%) y artralgia o artritis (19%), y la tasa de notificación estimada fue de 3.6 casos por cada 100 000 dosis de la vacuna.[48]

Vacuna contra viruela y miocarditis

La viruela es una enfermedad viral devastadora que fue erradicada después de una campaña intensa de vacunación generalizada. Las vacunaciones rutinarias dejaron de realizarse, pero desde que ocurrieron los ataques terroristas en Estados Unidos a las torres gemelas, la posibilidad del uso del virus activo como forma de bioterrorismo ha reactivado el interés en esta vacuna. Entre 2003 y 2008 hubo varios reportes de eventos adversos cardiovasculares asociados a la vacunación antivariólica en militares estadounidenses.[49,50,51,52] En uno de estos reportes se informó que de un total de 540 824 militares vacunados entre diciembre de 2002 y diciembre de 2003, 67 desarrollaron miopericarditis en las primeras dos semanas después de la vacunación.[51] Estos reportes generaron polémicas referentes a una relación causal con la vacuna.[53]

Recientemente se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico que incluyó sujetos sanos que recibieron la vacuna antivariólica o una vacuna trivalente contra influenza. De los 1081 inmunizados con vacuna antivariólica, cuatro caucásicos fueron diagnosticados con miocarditis y una del sexo femenino con una posible pericarditis posterior a la vacunación. Otros 31 vacunados con esa misma vacuna desarrollaron signos subclínicos electrocardiográficos de miocarditis y elevación de troponina cardiaca, un biomarcador de daño miocárdico. Por el contrario, en los individuos vacunados con la vacuna de influenza, no se detectaron síntomas o signos sugestivos de trastornos cardiacos.[54] Estos resultados constituyen una evidencia a favor de esta posible relación causal y ayudan en el diseño de nuevos estudios que permitan un mayor esclarecimiento de este fenómeno.

Vacunas y síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un trastorno autoinmune caracterizado por trombosis venosa o arterial, pérdidas fetales recurrentes y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), los cuales se unen a fosfolípidos cargados negativamente en plaquetas y células endoteliales por medio de la proteína plasmática *beta-2-glycoprotein-I* (b2GPI), y causan, además de los cuadros tromboembólicos y los abortos, trombocitopenia y trastornos multiorgánicos.[55,56] Aún se desconoce la prevalencia de la enfermedad, debido en parte a múltiples cambios en los criterios diagnósticos.[55] Blank *et al.* revisaron los reportes de desarrollo de SAF después de la aplicación de vacunas como toxoide tetánico, anti-hepatitis *B* e influenza y destacan un posible papel de los adyuvantes utilizados en estas vacunas como elementos involucrados en el desarrollo de este síndrome.[56] Otros reportes, con posible asociación entre determinadas vacunas y el desarrollo del SAF, han propiciado que recientemente se haya propuesto incorporar a este como un componente más del ASIA.[56,57]

Mecanismos propuestos en la inmunopatogenia del ASIA

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar cómo una vacuna es capaz de inducir o exacerbar una respuesta autoinmune. En general, estos eventos propuestos tienen muchos aspectos coincidentes con los mecanismos asociados a agentes infecciosos y también parecen estar involucrados en la inmunopatogenia del ASIA (figura 1).[1,2,4,5,9,12]

Susceptibilidad genética

Uno de los factores más relevantes en la susceptibilidad a desarrollar un fenómeno autoinmune es el factor genético.[1] Entre los genes que están mayormente implicados en fenómenos autoinmunes están los pertenecientes al complejo mayor de histocompatibilidad.[58] Existen reportes de asociación de ciertos haplotipos *HLA* con enfermedades autoinmunes, por ejemplo el *HLA-B27* con enfermedades como la espondilitis anquilosante y, en el caso del ASIA, como ya se explicó antes, se han observado mayores riesgos en personas portadoras de *HLA-DRB1*01, HLA-DRw53, HLA DQB1, HLA-DQ2, HLA-DQA1*0102*.[3,18,19] También se han descrito asociaciones de fenómenos autoinmunes con polimorfismos en el gen que codifica el *CTLA-4* (del inglés *cytolytic T lymphocyte-associated antigen*), un regulador negativo en la activación de linfocitos *T*, en la familia de proteínas TIM (del inglés *T cell immunoglobulin and mucin-domain-containing*) y en el gen *AIRE* (del inglés *autoimmune regulator*), que participa en la presentación de autoantígenos durante el proceso de tolerancia central en el timo para la deleción de linfocitos *T* autorreactivos, cuyo defecto puede llevar al desarrollo de enfermedades autoinmunes multisistémicas, asociadas a trastornos en el funcionamiento de linfocitos con función supresora del fenotipo CD4 + CD25 + FoxP3 o células *T* reguladoras (Treg).[59,60,61]

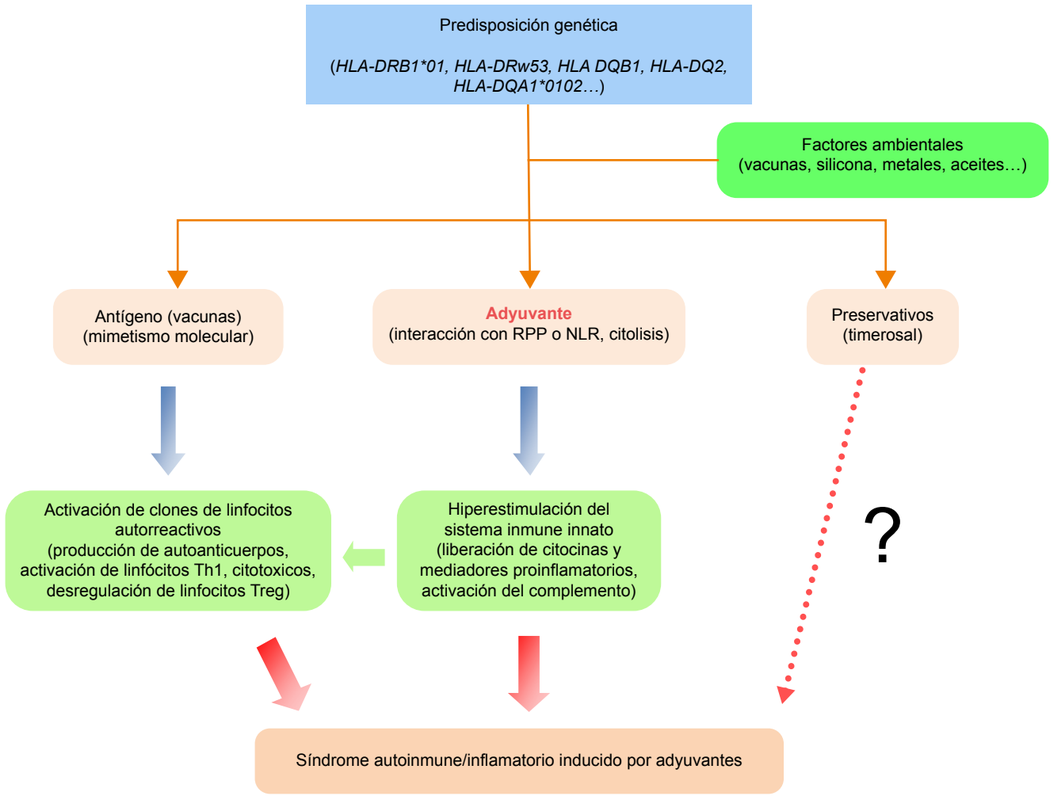


Figura 1 Esquema simplificado con los principales mecanismos propuestos que pueden estar involucrados en el síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes

Mimetismo molecular

Otro de los factores a los que se le ha brindado atención es el mimetismo molecular (similitud estructural) entre los antígenos microbianos contenidos en las vacunas y las estructuras propias como elemento esencial en la patogenia de la autoinmunidad postvacunal.[62] El papel del mimetismo molecular en la inducción de reacciones de autoinmunidad se ha puesto de manifiesto en diversos modelos animales, esto debido a la inmunización con un péptido mimético procedente de un microorganismo asociado o no a un adyuvante en animales susceptibles.[63,64,65] Anteriormente analizamos los resultados del mimetismo molecular detectado en antígenos virales de la vacuna Pandemrix y el receptor cerebral de hipocretina 2, así como su posible asociación con la inducción de narcolepsia.[36,37] Hoy en día, los estudios de semejanza entre antígenos, vacunas y componentes estructurales humanos constituyen herramientas que contribuyen a detectar precozmente posibles reacciones autoinmunes secundarias a la inmunización.[66,67]

El componente adyuvante

El hecho de la palabra *adyuvante* esté presente en la denominación del ASIA denota la importancia de este elemento como factor desencadenante del síndrome. Este componente, esencial en las vacunas, puede estimular una potente reacción inflamatoria que es capaz de liberar citocinas proinflamatorias, las cuales activan linfocitos autorreactivos silentes. En condiciones fisiológicas, estos linfocitos no reconocen antígenos propios por estar bajo la presión de la tolerancia periférica o lo hacen con muy baja afinidad (antígenos crípticos). Sin embargo, ante estas nuevas condiciones de un microambiente proinflamatorio, pueden perder su estado enérgico e incrementar su afinidad de reconocimiento, activándose y desarrollando una respuesta autorreactiva significativa.[2,9,68] Esta respuesta

inflamatoria autoinmune es capaz de causar daño celular, pues libera una mayor cantidad de autoantígenos que contribuyen a expandir esta respuesta deletérea, efecto conocido como *antigen spreading* o propagación de antígenos. De manera paralela e inespecífica, algunos linfocitos autorreactivos inertes que están en la vecindad de la zona inflamada pueden activarse al entrar en contacto con los mediadores inflamatorios secretados bajo la influencia del adyuvante (efecto *bystander* o espectador).[2,9,68]

Preservativos de las vacunas

Una de las mayores controversias en las últimas dos décadas ha sido la de una posible relación entre el mercurio contenido en el timerosal y el autismo como una manifestación de neuroautoinmunidad. El timerosal es el producto resultante de la combinación de etilmercurio y tiosalicilato y ha sido ampliamente usado como preservativo en vacunas. En 1999 la Food and Drug Admistration (de los Estados Unidos) sugirió que los niños podrían haber recibido una dosis de hasta 187.5 µg de mercurio a partir del timerosal de las vacunas e indicó que se eliminara este componente de las formulaciones vacunales, lo cual generó una gran alarma a nivel mundial. Dos años después se publicó un artículo en *Medical Hypotheses*, en el que sus autores proponen una asociación entre el autismo y el mercurio, a partir de analizar la semejanza entre los síntomas del autismo y los de la intoxicación por mercurio; en ese artículo los autores incluyen trastornos del movimiento y del lenguaje, así como alteraciones psiquiátricas.[69] Esta polémica tomó mayor relevancia cuando Geier y Geier publicaron en 2003 sus resultados de un estudio en el que demostraron que la incidencia de autismo, los trastornos del lenguaje y el retraso mental era significativamente más alta luego de la administración de vacunas que contenían timerosal en comparación con aquellas que no lo usan.[70] Sin embargo, después de esto se han realizado numerosos estudios (revisados por Gerber y Offit) que no han podido confirmar esta asociación.[71] Una reciente investigación realizada en primates tampoco demostró tal asociación.[72] A pesar de que estos estudios refutan esa asociación postulada, todavía se mantiene la polémica, lo cual obliga a realizar estudios adicionales.

Otras sustancias con efecto adyuvante

Existen en la literatura médica varios registros de sustancias diversas que han sido utilizadas con diferentes fines y que han conllevado a la aparición de trastornos inflamatorios crónicos y manifestaciones autoinmunes. Ya analizamos anteriormente la siliconosis, que es causada por el uso de silicona en implantes, principalmente de mamas. En referencia a otras sustancias, uno de los más recientes y más detallados registros fue reportado por Vera-Lastra *et al.*[73] En dicho reporte, fruto de la colaboración entre el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza (del Instituto Mexicano del Seguro Social) y la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), se analizan los cuadros clínicos que desarrollaron cincuenta mujeres que utilizaron diferentes sustancias, como aceite mineral en 44 casos y guayacol (metoxifenol), gadital yódico (una mezcla de guaifenesina, proxifilina y maleato de clorfenamina y algunas formulaciones que contenían silicona y colágeno). Todos los casos tuvieron manifestaciones inflamatorias locales y sistémicas, mientras que el 60 % de los casos desarrollaron enfermedades autoinmunes bien definidas, entre las que se incluían afecciones reumáticas, lupus eritematoso sistémico (LES), fibromialgias, vasculitis, entre otras, con confirmación por laboratorio de la presencia de marcadores de autoinmunidad, como anticuerpos antinucleares, anticuerpos antiDNA, factor reumatoideo, entre otros. La mayoría de las pacientes necesitaron intervención quirúrgica para la exéresis de las graves lesiones inflamatorias locales, las cuales estuvieron acompañadas de necrosis y de la reconstrucción de los tejidos.

Otros casos conocidos de enfermedades autoinmunes asociadas a contaminantes ambientales son el síndrome del aceite tóxico, descrito en España,[74] y el síndrome de Ardystil, el cual está asociado a la exposición a colorantes textiles.[75] Ambas entidades han sido propuestas como parte del ASIA.[19,76]

Consideración final

Desde que en 2011 Shoenfeld y Agmon-Levin hicieron la propuesta de ASIA como un nuevo síndrome vinculado a la inmunoestimulación por adyuvantes, mucho se ha debatido sobre el tema. Varios autores ya aceptan esta propuesta como una nueva entidad clínica, mientras que otros plantean que todavía no hay estudios suficientes para que sea considerada como tal. Ciertamente, aún existen varios aspectos que deben ser esclarecidos para aceptar definitivamente esta propuesta como un nuevo síndrome. Existen evidencias clínicas y experimentales de que los adyuvantes pueden inducir un ASIA. Sin embargo, todavía faltan más estudios que permitan dilucidar con mayor claridad los mecanismos celulares y moleculares que puedan explicar este fenómeno. Importantes avances se han logrado en la reproducción a nivel de labora-

torio de cuadros autoinmunes asociados a la administración de adyuvantes. Recientemente se reportó el primer estudio de ASIA en ovejas comerciales sometidas a vacunaciones repetidas para la prevención de enfermedades infecciosas del ganado ovino. El cuadro clínico desarrollado por estos animales fue muy similar al de los humanos; además, pudo ser reproducido experimentalmente y estudiado en detalle desde el punto de vista clínico y por anatomía patológica. Asimismo, se detectaron niveles elevados del aluminio empleado en las vacunas tanto en sangre como en diferentes tejidos.[77] Este trabajo constituye, sin dudas, un avance en la comprensión de este posible síndrome y puede servir como otro biomodelo extrapolable a humanos.

Por otro lado, muchos de los estudios epidemiológicos en humanos no han podido confirmar la asociación entre determinadas vacunas y procesos autoinmunes. Sin embargo, existen diversos factores que dificultan estas investigaciones, por lo que estos resultados negativos deben ser interpretados con cautela. Entre estos factores se encuentran el reducido número de casos reportados en comparación con la población total vacunada (lo cual apoya la influencia de la susceptibilidad genética de ciertos individuos, que raramente son estudiados e identificados), el largo periodo de tiempo que con mucha frecuencia ocurre entre la exposición y la aparición de síntomas clínicos, la escasez de métodos suficientemente validados y ampliamente disponibles para la detección temprana (subclínica) de estas lesiones, el empleo de la vigilancia pasiva de eventos adversos posteriores a la vacunación (que propicia que muchos eventos adversos no sean reportados), la existencia de factores ambientales y epigenéticos aún no identificados, y el ajuste de criterios diagnósticos en niños, entre otros.[68,76,78]

Estas dificultades deben servir como estímulo para perfeccionar los sistemas de vigilancia de vacunas, la búsqueda y validación de biomarcadores específicos para el estudio de eventos adversos posteriores a la vacuna (marcadores genéticos y epigenéticos incluidos), así como el desarrollo de nuevos programas para el procesamiento de datos complejos y el mayor uso de la vigilancia activa.

En conclusión, la identificación del ASIA como una posible nueva entidad clínica no justifica la eliminación del uso de las vacunas como poderosa herramienta preventiva y terapéutica contra diversas enfermedades. Al contrario, es un paso que ayuda a realizar mejores diseños de los futuros candidatos vacunales, así como a llevar a cabo mejores evaluaciones en las diferentes fases de desarrollo, desde la etapa preclínica y los ensayos clínicos, hasta la vigilancia post-comercialización del producto final. Paralelamente, constituye un soporte científico que contraindica el uso indebido de aceites minerales y otros productos no validados para uso inyectable con fines cosméticos, por el riesgo de desarrollo de lesiones inflamatorias y autoinmunes graves.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Castiblanco J, Arcos-Burgos M, Anaya JM. What is next after the genes for autoimmunity? BMC Med. 2013 Sep 4;11:197.
2. Batista-Duharte A. [Vaccines and autoimmunity: a strange association under debate]. [Article in Spanish] Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2012 Jun;29 (2):265-71.
3. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun. 2011 Feb;36(1):4-8.
4. Batista-Duharte A, Lindblad EB, Oviedo-Orta E. Progress in understanding adjuvant immunotoxicity mechanisms. Toxicol Lett. 2011 Jun 10;203(2):97-105.
5. Batista-Duharte A, Lastre M, Pérez O. [Immunological adjuvants. Determinant factors in the efficacy-toxicity ratio of the contemporary vaccines]. [Article in Spanish] Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014 Feb; 32(2):106-14.
6. Schijns VE. Immunological concepts of vaccine adjuvant activity. Curr Opin Immunol. 2000 Aug;12(4): 456-63.
7. O'Hagan DT, Valiante NM. Recent advances in the discovery and delivery of vaccine adjuvants. Nat Rev Drug Discov. 2003 Sep;2(9):727-35.
8. Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? Curr Med Chem. 2011;18(17): 2630-7.
9. Pellegrino P, Clementi E, Radice S. On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. Autoimmun Rev. 2015 Oct;14 (10):880-8.
10. Pérez O, Batista-Duharte A, González E, Zayas C, Balboa J, Cuello M, et al. Human prophylactic vaccine adjuvants and their determinant role in new vaccine formulations. Braz J Med Biol Res. 2012;45(8): 681-92.
11. Batista-Duharte A, Portuondo D, Zeppone Carlos I, Pérez O. An approach to local immunotoxicity induced by adjuvanted vaccines. Int Immunopharmacol. 2013 Nov;17(3):526-36.
12. Batista-Duharte A, Portuondo D, Pérez O, Carlos IZ. Systemic immunotoxicity reactions induced by adjuvanted vaccines. Int Immunopharmacol. 2014;20(1): 170-80.

13. Miyoshi K, Miyaoka T, Kobayashi Y, Itakura T, Saijo K, Higashihara M, et al. Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvanticity in man. Disorders developed after augmentation mammaplasty. Nippon Iji Shimpo. 1964;2122: 9-14.
14. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. N Engl J Med. 2000;342(11):781-90.
15. Kappel RM, Cohen Tervaert JW, Pruijn GJ. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) due to silicone implant incompatibility syndrome in three sisters. Clin Exp Rheumatol. 2014 Mar-Apr;32(2):256-8.
16. Caldeira M, Ferreira AC. Siliconosis: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Isr Med Assoc J. 2012;14(2):137-8.
17. Hajdu SD, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. Eur J Clin Invest. 2011;41(2):203-11.
18. O'Hanlon T, Koneru B, Bayat E, Love L, Targoff I, Malley J, et al. Immunogenetic differences between Caucasian women with and those without silicone implants in whom myositis develops. Arthritis Rheum. 2004 Nov;50(11):3646-50.
19. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. Expert Rev Clin Immunol. 2013 Apr;9(4):361-73.
20. Asa PM, Cao Y, Garry RF. Antibodies to Squalene in Gulf War Syndrome. Exp Mol Pathol. 2000;68:55-64.
21. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Infection, vaccination, and autoantibodies in chronic fatigue syndrome, cause or coincidence? Ann N Y Acad Sci. 2009;1173:600-9.
22. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon. Br J Pharmacol. 1997;122(2):265-8.
23. Gherardi RK, Coquet M, Chérin P. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Lancet. 1998;352:347-52.
24. Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. Brain. 2001; 124:1821-31.
25. Rimaniol AC, Gras G, Verdier F, Capel F, Grigoriev VB, Porcheray F, et al. Aluminum hydroxide adjuvant induces macrophage differentiation towards a specialized antigen-presenting cell type. Vaccine. 2004; 22:3127-35.
26. Gherardi RK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: characterization and pat-hophysiology. Lupus. 2012; 21:184-218.
27. Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, Reviron D, Mattei JP, Gherardi RK. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. Arthritis Rheum. 2002;46:2535-7.
28. Burkhardt H, Kalden JR. Animal models of autoimmune diseases. Rheumatol Int. 1997;17(3):91-9.
29. Hogenesch H, Azcona-Olivera J, Scott-Moncrieff C, Snyder PW, Glickman LT. Vaccines induced autoimmunity in dogs. Adv Vet Med. 1999;41:733-47.
30. Xu Y, Zeumer L, Reeves WH, Morel L. Induced murine models of systemic lupus erythematosus. Methods Mol Biol. 2014;1134:103-30.
31. Cruz-Tapias P, Agmon-Levin N, Israeli E, Anaya JM, Shoenfeld Y. Autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants (ASIA)--animal models as a proof of concept. Curr Med Chem. 2013;20(32): 4030-6.
32. Ahmed SS, Schur PH, MacDonald NE, Steinman L. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. J Autoimmun. 2014;50:1-11.
33. Vogel G. INFLUENZA. Narcolepsy link to pandemic flu vaccine becomes clearer. Science. 2015 Jul 3; 349(6243):17.
34. Feltelius N, Persson I, Ahlqvist-Rastad J, Andersson M, Arnheim-Dahlström L, Bergman P, et al. A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009-2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden. J Intern Med. 2015;278(4):335-53.
35. Duffy J, Weintraub E, Vellozzi C, DeStefano F. Vaccine Safety Datalink. Narcolepsy and influenza A(H1N1) pandemic 2009 vaccination in the United States. Neurology. 2014;83(20):1823-30.
36. Ahmed SS, Volkmuth W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A, et al.. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. Sci Transl Med. 2015;7(294):294ra105.
37. Ahmed SS, Steinman L. Mechanistic insights into influenza vaccine-associated narcolepsy. Hum Vaccin Immunother. 2016;31:1-6.
38. Edassery SL, Shatavi SV, Kunkel JP, Hauer C, Brucker C, Penumatsa K, et al. Autoantigens in ovarian autoimmunity associated with unexplained infertility and premature ovarian failure. Fertil Steril. 2010;94 (7):2636-41.
39. Zhen X, Qiao J, Li R, Wang L, Liu P. Serologic autoimmunologic parameters in women with primary ovarian insufficiency. BMC Immunol. 2014 Mar 10; 15:11.
40. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. Iran J Reprod Med. 2015;13(8):461-72.
41. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bene MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. Hum Reprod Update. 2004;10(2):163-75.
42. Shamilova NN, Marchenko LA, Dolgushina NV, Zaletaev DV, Sukhikh GT. The role of genetic and autoimmune factors in premature ovarian failure. J Assist Reprod Genet. 2013;30(5):617-22.
43. Oktem O, Guzel Y, Aksoy S, Aydin E, Urman B. Ovarian function and reproductive outcomes of female patients with systemic lupus erythematosus and the strategies to preserve their fertility. Obstet Gynecol Surv. 2015;70(3):196-210.
44. Little DT, Ward HR. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. BMJ Case Rep. 2012; doi:10.1136/bcr-2012-006879.

45. Little DT, Ward HR. Adolescent Premature Ovarian Insufficiency Following Human Papillomavirus Vaccination: A Case Series Seen in General Practice. J Investig Med High Impact Case Rep. 2014;2(4): 2324709614556129.
46. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Am J Reprod Immunol. 2013;70(4):309-16.
47. Gruber N, Shoenfeld Y. A link between human papilloma virus vaccination and primary ovarian insufficiency: current analysis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2015;27(4):265-70.
48. Pellegrino P, Perrone V, Pozzi M, Carnovale C, Perrotta C, Clementi E, et al. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. Immunol Res. 2015;61(1-2):90-6.
49. Halsell JS, Riddle JR, Atwood JE, Gardner P, Shope R, Poland GA, et al. Myopericarditis following smallpox vaccination among vaccinia-naive US military personnel. JAMA. 2003;289(24):3283-9.
50. Cassimatis DC, Atwood JE, Engler RM, Linz PE, Grabenstein JD, Vernalis MN. Smallpox vaccination and myopericarditis: a clinical review. J Am Coll Cardiol. 2004;43(9):1503-10.
51. Eckart RE, Love SS, Atwood JE, Arness MK, Cassimatis DC, Campbell CL, et al. Incidence and follow-up of inflammatory cardiac complications after smallpox vaccination. J Am Coll Cardiol. 2004;44(1):201-5.
52. Morgan J, Roper MH, Sperling L, Schieber RA, Heffelfinger JD, Casey CG, et al. Myocarditis, pericarditis,and dilated cardiomyopathy after smallpox vaccination among civilians in the United States, January-October 2003. Clin Infect Dis. 2008;46 Suppl 3:S242-50.
53. Gami AS, Murphy J, Cooper LT Jr. Cautious interpretation of data regarding myopericarditis associated with smallpox vaccination. J Am Coll Cardiol. 2005;45(1):160-1.
54. Engler RJ, Nelson MR, Collins LC Jr, Spooner C, Hemann BA, Gibbs BT, et al. A prospective study of the incidence of myocarditis/pericarditis and new onset cardiac symptoms following smallpox and influenza vaccination. PLos One. 2015;10(3):e0118283.
55. Ibáñez S, Iruretagoyena M, Gutiérrez MA. New alternatives for the treatment of antiphospholipid syndrome. A literature review. Rev Med Chil. 2013;141 (8):1041-8.
56. Blank M, Israeli E, Shoenfeld Y. When APS (Hughes syndrome) met the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Lupus. 2012; 21(7):711-4.
57. Poddighe D, Castelli L, Marseglia GL, Bruni P. A sudden onset of a pseudo-neurological syndrome after HPV-16/18 AS04-adjuvated vaccine: might it be an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) presenting as a somatoform disorder? Immunol Res. 2014;60(2-3):236-46.
58. Smigoc SD, Mendez A, Kunilo JS, Bratanic N, Bratina N, Battelino T, et al. High-risk genotypes HLA-DR3-DQ2/DR3-DQ2 and DR3-DQ2/DR4-DQ8 in co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease. Autoimmunity. 2016;20:1-8.
59. Anderson AC, Anderson DE. TIM-3 in autoimmunity. Curr Opin Immunol. 2006;18(6):665-9.
60. Pitkanen J, Peterson P. Autoimmune regulator: from loss of function to autoimmunity. Genes Immun. 2003;4(1):12-21.
61. Li S, Wan J, Anderson W, Sun H, Zhang H, Peng X, et al. Downregulation of IL-10 secretion by Treg cells in osteoarthritis is associated with a reduction in Tim-3 expression. Biomed Pharmacother. 2016; 79:159-65.
62. Waisbren BA. Acquired autoimmunity after viral vaccination is caused by molecular mimicry and antigen complementarity in the presence of an immunologic adjuvant and specific HLA patterns. Medical Hypotheses. 2008;70:346-8.
63. Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. Science. 1985 Nov 29;230(4729):1043-5.
64. Zheng MM, Zhang XH. Cross-reactivity between human cytomegalovirus peptide 981-1003 and myelin oligodendroglia glycoprotein peptide 35-55 in experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. Biochem Biophys Res Commun. 2014;443(3):1118-23.
65. Massilamany C, Asojo OA, Gangaplara A, Steffen D, Reddy J. Identification of a second mimicry epitope from Acanthamoeba castellanii that induces CNS autoimmunity by generating cross-reactive T cells for MBP 89-101 in SJL mice. Int Immunol. 2011;23(12): 729-39.
66. Batista-Duharte A, Téllez B, Tamayo M, Portuondo D, Cabrera O, Sierra G, et al. In silico identification of molecular mimicry between T-cell epitopes of Neisseria meningitidis B and the human proteome. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(3):441-5.
67. Stanfield RL, de Castro C, Marzaioli AM, Wilson IA, Pantophlet R. Crystal structure of the HIV neutralizing antibody 2G12 in complex with a bacterial oligosaccharide analog of mammalian oligomannose. Glycobiology. 2015;25(4):412-9.
68. Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. Pharmacol Res. 2015;100:190-209.
69. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: a novel form of mercury poisoning. Med Hypotheses. 2001;56:462-7.
70. Geier MR, Geier DA. Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines: a brief communication. Exp Biol Med. 2003;228:660-4.
71. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. Clin Infect Dis. 2009 Feb 15;48 (4):456-61.
72. Gadad BS, Li W, Yazdani U, Grady S, Johnson T, Hammond J, et al. Administration of thimerosal-containing vaccines to infant rhesus macaques does not result in autism-like behavior or neuropathology. Proc Natl Acad Sci USA. 2015;112:12498-503.
73. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, Ramirez P, Gayosso-Rivera JA, Anduaga-Dominguez H, et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). Lupus. 2012;21(2):128-35.
74. Rodríguez PC, Calvo MS, Molina ZC, Durán J M, Martínez NS. Toxic oil syndrome: 30 years after. Rev Esp Med Legal. 2011;37(4):155-61.
75. Clottens FL, Verbeken EK, Demedts M, Nemery B. Pulmonary toxicity of components of textile paint linked to the Ardystil syndrome: intratracheal administration in hamsters. Occup Environ Med. 1997;54(6):376-87.
76. Alijotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. Lupus. 2015;24(10):1012-8.
77. Luján L, Pérez M, Salazar E, Álvarez N, Gimeno M, Pinczowski P, et al. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. Immunol Res. 2013;56(2-3): 317-24.
78. Esposito S, Prada E, Mastrolia MV, Tarantino G, Codecà C, Rigante D. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): clues and pitfalls in the pediatric background. Immunol Res. 2014; 60(2-3):366-75.
79. Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. J Autoimmun. 2013;47:1-16.

Formación de redes institucionales de investigación como una estrategia de mejora

María Eugenia Galván-Plata,[a] Eduardo Almeida Gutiérrez,[a] Fabio Abdel Salamanca-Gómez[b]

Training of institutional research networks as a strategy of improvement

The Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) through the Coordinación de Investigación en Salud (Health Research Council) has promoted a strong link between the generation of scientific knowledge and the clinical care through the program Redes Institucionales de Investigación (Institutional Research Network Program), whose main aim is to promote and generate collaborative research between clinical, basic, epidemiologic, educational, economic and health services researchers, seeking direct benefits for patients, as well as to generate a positive impact on institutional processes. All of these research lines have focused on high-priority health issues in Mexico. The IMSS internal structure, as well as the sufficient health services coverage, allows the integration of researchers at the three levels of health care into these networks. A few years after their creation, these networks have already generated significant results, and these are currently applied in the institutional regulations in diseases that represent a high burden to health care. Two examples are the National Health Care Program for Patients with Acute Myocardial Infarction "Código Infarto", and the Early Detection Program on Chronic Kidney Disease; another result is the generation of multiple scientific publications, and the promotion of training of human resources in research from the same members of our Research Networks. There is no doubt that the Coordinación de Investigación en Salud advances steadily implementing the translational research, which will keep being fruitful to the benefit of our patients, and of our own institution.

Keywords
Health administration and planning
Research subsidies

Palabras clave
Administración y planificación en salud
Desarrollo de la investigación

Recibido: 02/11/2016 **Aceptado:** 26/01/2017

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el cuidado de la salud y la calidad de la atención médica otorgadas a sus derechohabientes son objetivos primordiales, por lo que desde su fundación el Instituto encaminó sus esfuerzos a la formación y capacitación del personal de salud. El IMSS es de las pocas instituciones a nivel mundial que cuenta con actividades de atención médica, educativas y de investigación científica para otorgar atención médica de la más alta calidad.[1,2]

El IMSS es una institución médica reconocida a nivel nacional e internacional por la excelencia alcanzada en las actividades médica, científica y educativa; sin embargo, los retos a los cuales se enfrenta la institución hoy en día son la cobertura de atención en salud a prácticamente dos tercios de la población nacional, el incremento en las enfermedades crónico-degenerativas y sus complicaciones, y la presencia de enfermedades infecciosas y nutricionales. Esto ha planteado la necesidad de orientar la investigación científica hacia los problemas prioritarios de salud y contribuir a la práctica de una medicina de calidad.[1,2,3]

Con esta orientación la Coordinación de Investigación en Salud, define un modelo nuevo de investigación con el reto de obtener productos científicos y tecnológicos de la más alta calidad, enfocado a las necesidades de salud de la población y acorde con los programas y políticas institucionales para fortalecer el vínculo entre la investigación y la atención a la salud de los derechohabientes.[4,5]

Actualmente el IMSS maneja 12 temas prioritarios de investigación en salud, dentro de los cuales destacan el cáncer, la diabetes, la obesidad y las enfermedades crónico-degenerativas, y cuyos proyectos de investigación son sometidos a rigurosa evaluación para recibir financiamiento por parte de la institución, lo cual demuestra el interés de invertir en la solución de los problemas de salud (cuadro I).

Las Redes Institucionales de Investigación se crearon en el IMSS para facilitar la vinculación del trabajo colaborativo entre los investigadores de las áreas clínica, básica, epidemiológica, en sistemas de salud, educativa y en economía de la salud, buscando la investigación colaborativa (proyectos de investigación

[a]Área de Promoción y Seguimiento, Coordinación de Investigación en Salud
[b]Coordinación de Investigación en Salud

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: María Eugenia Galván-Plata
Correo electrónico: eugenia.galvan@imss.gob.mx

Resumen

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), a través de la Coordinación de Investigación en Salud, ha promovido el vínculo entre la generación de conocimiento científico y la actividad asistencial mediante el programa de Redes Institucionales de Investigación, cuyo objetivo principal es la promoción y generación de trabajo de investigación colaborativo entre investigadores del área clínica, básica, epidemiológica, educativa y en economía y sistemas de salud, buscando siempre obtener productos que tengan aplicación directa sobre los pacientes y generen un impacto positivo en los procesos institucionales. Todas las líneas de investigación se enfocan en los temas prioritarios de salud de México. La estructura interna del IMSS y la vasta cobertura de servicios que ofrece permiten incluir en estas redes a personal de los tres niveles de atención médica. A pocos años de su creación, estas redes han generado importantes resultados que se aplican en la normativa institucional en enfermedades con alta carga asistencial y económica; por ejemplo, el programa "Código Infarto" y el Programa de Detección Temprana de Enfermedad Renal Crónica; otro resultado son las múltiples publicaciones científicas y la promoción de la formación de recursos humanos en investigación de los mismos integrantes de nuestras redes de investigación. Sin duda, la Coordinación de Investigación en Salud avanza a grandes pasos en la implementación cada vez más sólida de la investigación traslacional, que seguirá dando frutos en beneficio de nuestros pacientes y de la propia institución.

multicéntricos en problemas prioritarios de salud), con un interés común, como estrategia para acortar los tiempos de generación del conocimiento, la optimización de los recursos y la aplicación expedita de los resultados exitosos en la población derechohabiente, con una medicina personalizada.

Con estos objetivos, se vinculan investigadores de las unidades y centros de investigación biomédica con los de unidades de atención médica en los tres niveles de atención del IMSS a nivel nacional (unidades de medicina familiar, hospitales generales de zona, hospitales generales regionales y unidades médicas de alta especialidad).

La actividad de las Redes de Investigación en la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS inicia como un programa formal en septiembre del 2010 en el marco del XIX Foro Nacional de Investigación, con sede en el Centro Vacacional Oaxtepec, con la creación de la Red de Investigación en Cáncer de Mama, la Red de Investigación del Virus del Papiloma Humano y la Red de Investigación en Enfermería. En septiembre del 2011, se crearon bajo el mismo marco, la Red de Investigación en Envejecimiento, la Red de Investigación en Enfermedad de Parkinson, la Red de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares (compuesta por dos subredes: Hipertensión Arterial y Daño Endotelial, así como la de Enfermedad Coronaria). En el año 2012, se creó la Red de Investigación en Obesidad Infantil, la Red de Investigación en Enfermedad Vascular Cerebral y la Red de Investigación en Enfermedad Renal Crónica (cuadro II).

Las Redes Institucionales de Investigación han generado hasta el día de hoy dos suplementos publicados por la *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*: el de la Red de Investigación en Obesidad y el de la Red de Investigación en Virus de Papiloma Humano.[6-40] La Red de Investigación de Enfermedad Renal Crónica tiene un suplemento que la misma revista tiene en revisión.

Se han publicado cuatro artículos de estudios multicéntricos en revistas internacionales de alto impacto.[41,42,43,44]

La Red de Investigación en Síndrome Coronario Agudo generó el Programa Nacional de Atención Médica para Atención de Pacientes con Infarto Agudo del Miocardio "Código Infarto", en proceso de implementación en los servicios de urgencias de los tres niveles de atención médica del Instituto.

Dentro de la Red Investigación de Enfermedad Renal Crónica, se promovió el Programa de Detección Temprana de Enfermedad Renal Crónica (ERC), y recientemente fue avalado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y dirigido a médicos en atención primaria de Latinoamérica como: PAHO WHO/ Curso virtual de prevención y manejo de la Enfermedad Renal Crónica.

Los productos generados al día de hoy por las Redes Institucionales de Investigación han iniciado su

Cuadro I Temas prioritarios de salud del Instituto Mexicano del Seguro Social

1. Enfermedades cardiovasculares y circulatorias	6. Condiciones neurológicas
2. Diabetes mellitus	7. Enfermedades musculoesqueléticas
3. Desórdenes mentales y de comportamiento	8. Enfermedades digestivas
4. Lesiones no intencionales	9. Enfermedades de los órganos de los sentidos
5. Neoplasias malignas	10. Enfermedades respiratorias crónicas

Cuadro II Redes Institucionales de Investigación

Red de investigación	No. de integrantes	No. de reuniones	Financiamientos	No. de unidades participantes
Virus de papiloma humano	94	46	10	35
Cáncer de mama	91	38	6	36
Envejecimiento	62	23	5	23
Síndrome coronario agudo	54	16	2	26
Hipertension arterial y endotelio	48	15	0	25
Enfermedad de Parkinson	41	8	0	19
Enfermedad vascular cerebral	120	22	3	38
Enfermedad renal crónica	119	27	10	38
Obesidad	82	34	4	35
Enfermería	30	11	0	23

aplicación en la práctica clínica, como es el caso de los programas Código Infarto y el Programa de Detección Temprana de Enfermedad Renal Crónica, los cuales impactan directamente en la prevención y atención de pacientes que representan una carga de enfermedad elevada en el Instituto.

Por otro lado, el trabajo colaborativo de las Redes Institucionales de Investigación ha propiciado que diversos integrantes clínicos de las mismas inicien diplomados y maestrías en Ciencias Médicas e Investigación Clínica, lo cual conlleva una mejor aplicación del método científico en la atención médica diaria.

Asimismo, la dinámica de trabajo en las Redes Institucionales de Investigación ha propiciado la colaboración académica y profesional entre los investigadores de áreas básicas con el personal clínico con o sin adiestramiento formal en investigación.

Algunas Redes Institucionales de Investigación han establecido vinculación con otras instituciones de salud y educativas, con quienes han desarrollado investigación colaborativa aplicada a las líneas de investigación de las redes.

La directriz actual es continuar de una manera más estrecha con el seguimiento de los protocolos multicéntricos para propiciar la obtención de resultados de forma oportuna y eficiente, de modo que puedan ser aplicados a corto plazo en la atención médica de los derechohabientes.

Por otro lado, se fortalecerá la vinculación con instituciones internacionales educativas y de salud para la generación de conocimiento en problemas de salud de interés mundial, y la búsqueda de propuestas y soluciones para los mismos.

Otra línea de acción es la gestión de trabajo colaborativo entre la industria farmacéutica y los investigadores, preferentemente para la generación de estudios prospectivos de cohorte y ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Martuscelli J. La investigación como insumo de las políticas de salud en México. En: Frenk J, Badgley R, Bobadilla J (eds.). Salud: de la investigación a la acción. México: Biblioteca de la Salud; 1990. pp. 13-23.
2. Zárate A. Notas históricas sobre la investigación científica en el IMSS. En: Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca F (eds.). La reforma de la investigación en el IMSS. México: IMSS; 2012. pp. 17-29.
3. Mateos Gómez JL, Beyer Flores C. Los inicios de la investigación en el Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. En: Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca F (eds.). La reforma de la investigación en el IMSS. México: IMSS; 2012. pp. 31-44.
4. Salamanca F, Soberón G. La Coordinación de Investigación en Salud y el Centro de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En: Echevarría S, Lifshitz A, Salamanca F (eds.). La reforma de la investigación en el IMSS. México: IMSS; 2012. pp. 45-58.
5. Salamanca F. La Coordinación de Investigación en Salud en el IMSS. En: González J, Dávila J, Reyes A (eds.). Investigación en Salud. Colección Medicina de Excelencia. México: IMSS; 2013. pp. 33-47.
6. Almeida-Gutiérrez E, Furuya-Meguro ME, Grijalva-Otero I. Obesidad infantil. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S4-5.
7. Frenk J. Promisorias redes, fructuosa pesquisa. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S6-7.
8. Ortega-Cortés R. Costos económicos de la obesidad infantil y sus consecuencias. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S8-11.
9. Larrosa-Haro A, González-Pérez GJ, Vásquez-Garibay EM, Romero-Velarde E, Chávez-Palencia C, Salazar-Preciado LL et al. Crecimiento acelerado en escolares obesos frente a escolares con peso saludable. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52 (1):S12-17.
10. Larrosa-Haro A, González-Pérez GJ, Vásquez-Garibay EM, Romero-Velarde E, Chávez-Palencia C, Salazar-Preciado LL et al. Modelo de predicción de obesidad en niños a partir de variables dietéticas y actividad física. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S18-25.
11. Salinas-Martínez AM, Mathiew-Quirós A, Hernández-Herrera RJ, González-Guajardo EE, Garza-Sagástegui MG. Estimación de sobrepeso y obesidad en preescolares. Normatividad nacional e internacional. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1): S26-33.
12. Brito-Zurita OR, López-Leal J, Exiga-González EB, Armenta-Llanes OA, Jorge-Plascencia B, Domínguez-Banda A et al. Medidas antropométricas en la población infantil urbana de 6 a 12 años del noroeste de México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014; 52(1):S34-41.
13. Hernández-Herrera RJ, Mathiew-Quirós A, Díaz-Sánchez O, Reyes-Treviño NO, Alvárez-Alvárez C, Villanueva-Montemayor D et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de Monterrey, Nuevo León. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1): S42-7.
14. Ortega-Cortés R, Hurtado-López EF, López-Beltrán AL, Trujillo-Trujillo XAR, Tlacuilo-Parra JA, Colunga-Rodríguez C. Caracterización de niños obesos con y sin diagnóstico de síndrome metabólico en un hospital pediátrico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S48-56.
15. Escudero-Lourdes GV, Morales-Romero LV, Valverde-Ocaña C, Velasco-Chávez F. Riesgo cardiovascular en población infantil de 6 a 15 años con obesidad exógena. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014; 52(1):S57-63.
16. López-Morales CM, Pascalis-Orozco J, González-Heredia RC, Brito-Zurita OR, Sabag-Ruíz E. Depresión y estado de nutrición en escolares de Sonora. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S64-7.
17. Rodríguez-Morán M, Mendoza-Ávila E, Cumplido-Fuentes A, Simental-Mendia LE, Rodríguez-Ramírez G, Sánchez Lazcano GJ, et al. Terapia cognitivo-conductual en el manejo integral de la obesidad en adolescentes. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S68-73.
18. González-Heredia R, Castañeda-Sánchez O, López-Morales CM, Brito-Zurita OR, Sabag-Ruíz E. Intervención familiar para el manejo de sobrepeso y obesidad en escolares. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S74-7.
19. Peralta-Romero JJ, Gómez-Zamudio JH, Estrada-Velasco B, Karam-Araujo R, Cruz-López M. Genética de la obesidad infantil. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S78-87.
20. Valladares-Salgado A, Suárez-Sánchez F, Burguete-García AI, Cruz-López M. Epigenética de la obesidad infantil y de la diabetes. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S88-93.
21. Martínez-Munguía C, Navarro-Contreras G. Factores psicológicos, sociales y culturales del sobrepeso y la obesidad infantil y juvenil en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S94-101.
22. Gómez-Díaz RA, Wacher-Rodarte NH. Obesidad infantil y dislipidemia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S102-8.
23. Bojórquez-Ramos MC. Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pediatría. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S110-4.
24. Hurtado-López EF, Macías-Rosales R. Enfoque de la obesidad infantil desde la pediatría. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(1):S116-9.
25. Almeida-Gutiérrez E, Paniagua-Sierra R, Furuya-Meguro MEY. Red de Investigación en Virus del Papiloma Humano. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S116-7.
26. Torres-Poveda K, Madrid-Marina V. El virus de papiloma humano y el cáncer cervicouterino en México: una lucha continua. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S118-20.
27. Flores-Miramontes MG, Torres-Reyes LA, Aguilar-Lemarroy A, Vallejo-Ruíz V, Piña-Sánchez P, Cortés-Gutiérrez E et al. Prevalencia de genotipos de VPH en México y en el mundo detectados mediante Linear Array. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S122-30.
28. González-López S, Martínez-Silva MG, Hernández-Hernández DM, Aguilar-Lemarroy A, Jave-Suárez LF. Frecuencia de lesiones epiteliales cervicales reportadas en el Laboratorio Regional de Citología Exfoliativa de Jalisco. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S132-9.
29. Pineda-Gómez D, Garrido E, Cháve P, Salcedo M. Detección de secuencias de semillas de microRNAs celulares dentro del genoma de los virus del papiloma humano. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S140-53.
30. Hernández-Hernández DM, Apresa-García T, Patlán-Pérez RM. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S154-61.
31. Flores-Pulido JJ, Martínez-Correa M. Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. Una mirada desde el enfoque médico familiar. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S162-4.
32. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruíz V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S166-71.
33. Vallejo-Ruíz V, Velázquez-Márquez N, Sánchez-Alonso P, Santos- López G, Reyes-Leyva J. La oncoproteína E7 del virus de papiloma humano y su papel en la transformación celular. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S172-7.
34. Peralta-Rodríguez R, Valdivia A, Mendoza M, Rodríguez J, Marrero D, Paniagua L, et al. Los genes

del cáncer. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S178-87.
35. López-Romero R, Marrero-Rodríguez D, Romero-Morelos P, Villegas V, Valdivia A, Arreola H et al. El papel de los genes del desarrollo tipo HOX en el cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S188-93.
36. Del Toro-Arreola S, García-Chagollán M, Jave-Suárez LF. Mecanismo de escape a la respuesta inmune innata en cáncer cervicouterino asociado a VPH. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S194-9.
37. Jave-Suárez LF, Ratkovich-González S, Olimón-Andalón V, Aguilar-Lemarroy A. Modulación de la apoptosis por el virus del papiloma humano. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S200-5.
38. Mora-García ML, Monroy-García A. Respuesta inmune en cáncer cervicouterino. Estrategias para el desarrollo de vacunas terapéuticas. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S206-11.
39. Ríos-Romero M, Soto-Valladares AG, Piña-Sánchez P. Alteraciones epigenéticas en la progresión del cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S212-7.
40. Ramos-Solano M, Álvarez-Zavala M, García-Castro B, Jave-Suárez LF, Aguilar-Lemarroy A. Vía de señalización Wnt y cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53 Supl 2: S218-24.
41. Salcedo M, Piña-Sánchez P, Vallejo Ruíz V, Monroy-García A, Aguilar-Lemarroy A, Cortes-Gutiérrez E, et al. Human Papillomavirus Genotypes among Females in Mexico: a Study from the Mexican Institute for Social Security. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014; 15: 10061-6.
42. Aguilar-Lemarroy A, Vallejo-Ruíz V, Cortés-Gutiérrez E, Salgado-Bernabé E, Ramos-González NP, Ortega-Cervantes L. Human Papillomavirus Infection un Mexican Women With Normal Cytology, Precancerous Lesions, an Cervical Cancer: Type-spepcific Prevalence and HPV coinfections. Journal of Medical Virology. 2015; 87:871-84.
43. Herrera YA, Piña-Sánchez P. Historia de la evolución de las pruebas de tamizaje en el cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 (6):670-7.
44. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M, Hernández-Ronquillo G, Gómez-Díaz R, Pizano-Zarate ML, Wacher NH, et al. Low Serum Magnesium Levels and Its Association with High Blood Pressure in Children. J Pediatr. 2016; 168:93-8.

Se llamaba Gerónimo. A 17 años de la pérdida del doctor René G. Favaloro

His name was Gerónimo. 17 years since the loss of doctor René G. Favaloro

José Luis Sandoval-Gutiérrez[a]

[a]Jefatura de Áreas Críticas, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"
Correo electrónico: sandovalgutierrez@gmail.com

El 29 de julio del 2000 fue un día de luto para la cirugía cardiaca a nivel mundial, ya que la vida del connotado doctor René Gerónimo Favaloro llegó a su fin.[1]

La pérdida de un colega es algo a lo que continuamente nos enfrentamos los médicos en nuestra vida, pero las condiciones en que esto ocurrió en el caso del doctor Favaloro tienen una relevancia especial. Las condiciones socioeconómicas que se presentaban en la República Argentina en ese entonces hicieron que el estado no pudiese pagar oportunamente la deuda (de aproximadamente 18 millones de dólares estadounidenses) que se había adquirido por los servicios otorgados por la Fundación Favaloro a un sinnúmero de pacientes. Esto hacía imperante que la persona que encabezaba esa fundación, que era el doctor Favaloro, se viera obligado en el futuro a despedir personal médico y paramédico. Debido a sus altos principios éticos y de solidaridad con el prójimo, el doctor Favaloro buscó hasta las últimas consecuencias una entrevista con el entonces presidente de la Argentina, Fernando de la Rúa, y mandó una carta en la que le hacía sentir su pesar y le hablaba de la necesidad de encontrarse con él. La respuesta nunca se dio y el doctor decidió quitarse la vida a los 77 años de edad, que cumplió 17 días antes.

La cirugía de bypass coronaria, la cual se realiza a nivel mundial, tuvo un inicio en la década de los sesenta en la Cleveland Clinic, donde el doctor Favaloro se encontraba haciendo su residencia en Cirugía Cardiaca. La implementación de nuevas técnicas quirúrgicas permitió obtener los primeros casos con un éxito razonable. Después de 10 años de ejercer en Estados Unidos, el doctor decidió regresar a su patria para compartir sus conocimientos y formar a los primeros cirujanos cardiacos en el Cono Sur.

En vida se le hicieron varios homenajes y reconocimientos a su persona, dado que el doctor Favaloro gozó de la admiración y el respeto de sus pares a nivel mundial.[2]

Asimismo, el doctor Favaloro incursionó en el mundo de la literatura al escribir sus memorias de su trabajo de médico rural en su amada Argentina, sus experiencias en Estados Unidos, así como un trabajo acerca de la vida de José de San Martín.[3,4,5]

Para fortuna de sus conciudadanos, la fundación sigue de pie, su legado está vigente y seguiremos admirándolo en el futuro y escribiendo sobre él.

Referencias

1. La última carta de Favaloro antes de morir. Infobae [Argentina]. 09 10 2013. Disponible en http://www.infobae.com/2013/10/09/1514794-la-ultima-carta-favaloro-antes-morir/ [Consultado el 9 de enero de 2015].
2. Cooley DA. In Memoriam: Tribute to René Favaloro, Pioneer of Coronary Bypass. Tex Heart Inst J. 2000;27(3):231-2.
3. Favaloro R. De la Pampa a los Estados Unidos. DEBOLS¡LLO; 2007.
4. Favaloro R. Recuerdos de un médico rural. DEBOLS¡LLO; 2008.
5. Favaloro R. ¿Conoce usted a San Martín? Buenos Aires: Penguin Random House; 2011.

La primera descripción clínica de la granulomatosis con poliangeítis (antes granulomatosis de Wegener)

Ulises Mercado[a]

The first clinical description of granulomatosis with polyangiitis (known before as Wegener's granulomatosis)

Before 1950, cases of necrotizing vasculitis were commonly published in journals of pathology. Most of these cases were designated as polyarteritis nodosa. In 1952, the pathologist Pearl Zeek critically reviewed and summarized the literature dealing with polyarteritis nodosa and first grouped the different types of necrotizing vasculitis. But she omitted some types of not well-characterized vasculitis, among them granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis).

Resumen

Antes de 1950, los casos de vasculitis necrosantes comúnmente se publicaban en revistas de patología. La mayoría de los casos se designaban poliarteritis nodosa. En 1952, la patóloga Pearl Zeek revisó críticamente la literatura sobre poliarteritis nodosa y por primera vez agrupó los diferentes tipos de vasculitis necrosantes. Sin embargo, omitió algunos tipos de vasculitis, hasta entonces no bien caracterizadas, entre las cuales estaba la granulomatosis con poliangeítis (antes granulomatosis de Wegener).

Keywords	Palabras clave
Rheumatoid vasculitis	Vasculitis reumatoide
Wegener's granulomatosis	Granulomatosis de Wegener

Recibido: 16/07/2015 **Aceptado:** 05/07/2016

En 1951 dos residentes en medicina del Hospital Presbiteriano de Nueva York, John Leslie Fahey y Edward Leonard, atendieron a dos pacientes con una rara enfermedad de la que nunca habían visto u oído. Característicamente sus pacientes presentaban sinusitis severa, granulomas necrosantes, vasculitis de vasos pequeños y glomerulonefritis. Cuando uno de estos interesantes y desafiantes casos se discutió en una sesión clínica, ninguno de los médicos, incluido el patólogo Gabriel Godman, pudo identificar este raro desorden. El doctor Godman sostenía una gran amistad con el doctor Jacob Churg y decidió mostrarle el material clínico y las biopsias de tejidos. En aquel año, el doctor Churg en asociación con la doctora Lotte Strauss, ambos del Hospital Monte Sinaí, habían reportado 13 casos de autopsia como granulomatosis alérgica, angeítis alérgica y periarteritis nodosa (ahora designada granulomatosis eosinofílica con poliangeítis).[1] Aunque estos casos también tenían inflamación granulomatosa, vasculitis y nefritis, no habia historia de rinitis alérgica o asma ni tampoco eosinofilia tisular o periférica.

La clasificación de la doctora Pearl Zeek apareció sobre la escena hasta 1952; la granulomatosis con poliangeítis fue completamente omitida. Otros tipos de vasculitis tales como vasculitis de hipersensibilidad, vasculitis reumáticas y arteritis temporal fueron excluidas. La poliarteritis nodosa (PAN) no afecta arterias pulmonares o glomérulos. Además, la inflamación granulomatosa no es parte de la PAN clásica. La forma microscópica de la PAN, hoy nombrada poliangeítis microscópica, descrita en 1923 en Alemania,[2] produce glomerulonefritis, hemorragia pulmonar y no se acompaña de granulomas.

De acuerdo con el doctor Godman, los casos se le presentaron al doctor Paul Klemperer (el padre del concepto de las enfermedades de la colágena) y él fue quien identificó la enfermedad. Después de revisar los casos, el doctor Klemperer concluyó "esto debe ser uno de aquellos peculiares casos de vasculitis que inician en la nariz".[3] Fahey y Leonard encontraron cinco casos similares en el área de la ciudad de Nueva York. Uno de ellos recibió mostaza nitrogenada, aunque los médicos estaban temerosos de inducir inmunosupresión severa. En 1954, publicaron estos casos en el *American Journal of Medicine*[4] en asociación con los doctores Churg y Godman. A partir de ese momento siguió una avalancha de reportes clínicos de esta enfermedad hasta entonces desconocida en América.

[a]Hospital General Mexicali, Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California, Secretaría de Salud, Mexicali, Baja California

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

Conclusión

Mucho ha cambiado el diagnóstico y el tratamiento de la granulomatosis con poliangeítis desde 1954. Anthony Fauci introdujo el régimen basado en ciclofosfamida y corticosteroides, los cuales mejoraron la sobrevida media de estos pacientes, aunque los efectos colaterales se empezaron a conocer. Más tarde se identificaron los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y los autoantígenos (PR-3, MPO) y se analizaron por medio de inmunofluorescencia y ELISA. Los títulos de ANCA y su presencia parecen ser marcadores de actividad de enfermedad importante en la patogénesis.

Agradecimiento

El autor agradece al doctor John L. Fahey por el intercambio de cartas y correos electrónicos para preparar este manuscrito. Él falleció en agosto de 2014.

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

Referencias

1. Churg J, Strauss L. Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis, and Periarteritis Nodosa. Am J Pathol. 1951 Apr; 27(2): 277-301.
2. Mercado U. Seventy-five years of microscopic polyangiitis-what have we learned? J Rheumatol. 1999 Oct;26(10):2081-2.
3. Godman G. Foreword. In: LeRoy EC, ed. Systemic Vasculitis: The Biological Basis. New York: Marcel Dekker; 1992.
4. Fahey JL, Leonard E, Churg J, Godman G. Wegener' granulomatosis. Am J Med. 1954 Aug;17(2):168-79.

Al índice

Dimensiones de calidad enfocadas en el protocolo de atención Código Infarto

Jesús Arriaga Dávila,[a] Gilberto Pérez-Rodríguez,[b] Gabriela Borrayo-Sánchez[c]

Quality dimensions focused on the healthcare protocol Infarction Code (Código Infarto)

The Código Infarto (Infarction Code) strategy is part of the comprehensive care program “A Todo Corazón” (To All Heart), whose aim is to reinforce the prevention and health care of cardiovascular diseases. Mexico faces a big challenge, since it is the country with greater mortality secondary to acute myocardial infarction (AMI) in the first 30 days in patients of 45 years or older (28% compared with 7.9% of the average). In addition, Mexico’s population has a high prevalence of risk factors (hypertension, diabetes, tobacco use, dyslipidemias, overweight, and obesity). It is for these reasons that 18 months ago the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) implemented the first care protocol for patients with AMI, called Código Infarto, whose main aim is to guarantee the diagnosis and treatment of patients with AMI, so that they can receive, once they are admitted at IMSS emergency rooms, primary angioplasty in less than 90 minutes, or fibrinolytic therapy in less than 30 minutes. The quality focus in the Código Infarto strategy has six main dimensions: security, effectiveness, its focus on the patient, opportune, efficient, and [it offers] equitable [treatment]. The implementation of Código Infarto in IMSS is the first institutional strategy to face the leading cause of death in our country and it has produced up until now very encouraging results.

Keywords
Myocardial infarction
Myocardial revascularization
Emergencies
Myocardial reperfusion

La estrategia Código Infarto es parte del programa de atención integral “A Todo Corazón”, el cual pretende fortalecer las acciones para la prevención y atención de las enfermedades cardiovasculares. México tiene un gran reto al ser el país con mayor mortalidad por infarto agudo de miocardio en los primeros 30 días en pacientes mayores de 45 años (28%, comparado con 7.9% del promedio), además de que tiene una población con alta prevalencia de factores de riesgo, como hipertensión, diabetes, tabaquismo, dislipidemias, sobrepeso y obesidad. Es por ello que desde hace 18 meses implementamos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el primer protocolo de atención para los pacientes con infarto agudo de miocardio, llamado Código Infarto, cuya finalidad es garantizar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con infarto agudo de miocardio, de manera que reciban angioplastía primaria en menos de 90 minutos o terapia fibrinolítica en menos de 30 minutos una vez que ingresen a los servicios de urgencias del IMSS. El enfoque de la calidad en la estrategia Código Infarto tiene seis dimensiones y pilares fundamentales: seguridad, efectividad, se centra en el paciente, es oportuna, eficiente y equitativa. La implementación de Código Infarto en el IMSS es la primera estrategia institucional para abordar la primera causa de muerte en nuestro país con resultados muy alentadores hasta este momento.

Palabras clave
Infarto al miocardio
Revascularización miocárdica
Urgencias médicas
Reperfusión miocárdica

[a]Dirección de Prestaciones Médicas
[b]Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
[c]Dirección Médica, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Gabriela Borrayo-Sánchez
Teléfono (55) 5627 6900, extensión 22003
Correos electrónicos: gborrayos@yahoo.com.mx, gabriela.borrayo@imss.gob.mx

Recibido: 21/10/2016

Aceptado: 07/12/2016

La mortalidad por las enfermedades cardiovasculares ocupa el primer sitio en el mundo desde 2005. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 17.3 millones de defunciones en 2013 (31.5%)[1] y en ese mismo año predijo un incremento del 36% al 2030. En México las enfermedades cardiovasculares también representan la primera causa de muerte. El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI)[2] reportó 116 002 defunciones en 2015, el 70% por infarto agudo de miocardio. La Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) colocó desde 2013[3] a México como el país con la mayor mortalidad a los 30 días en mayores de 45 años por infarto agudo de miocardio con 27.2%, comparado con el 7.9%. Se ha observado un descenso de la mortalidad general; sin embargo, en 2015 se reportó un pequeño incremento en nuestro país (a 28%).[4] Tanto Estados Unidos como Reino Unido y España han logrado reducir la mortalidad al mitigar los factores de riesgo, fomentar la prevención primaria en pacientes de alto riesgo, e impulsar la atención de los eventos cardiovasculares mayores y la prevención secundaria.[5]

La población mexicana enfrenta un alto riesgo de enfermedades cardiovasculares, debido a una alta prevalencia de factores de riesgo, como obesidad, sobrepeso, hipertensión arterial sistémica, diabetes, dislipidemia y tabaquismo,[6] así como estilos de vida poco saludables, con pobre apego al ejercicio, consumo de alimentos con alto contenido de grasas animales, carbohidratos y bebidas azucaradas. Se ha documentado que hasta 68% de pacientes mexicanos jóvenes tienen más de tres factores de riesgo[7] y en el primer estudio de vida real en el IMSS en pacientes con síndrome coronario agudo (RENASCA, IMSS) hasta un 65% de los pacientes eran de alto riesgo.[8]

Ante este problema se desarrolla el primer programa de atención integral a nivel institucional, llamado "A Todo Corazón",[9] el cual pretende fortalecer las acciones para la prevención y atención de las enfermedades cardiovasculares. Se han propuesto siete ejes que demandan los esfuerzos en los tres niveles de atención, los cuales deben ser integrados, coordinados y fortalecidos. De esos siete ejes, tres son estrategias preventivas, dos de ellos integran el Código Infarto y los últimos dos están enfocados respectivamente a los cuidados coronarios y la prevención secundaria y terciaria.

La estrategia Código Infarto es la punta de lanza del programa antes mencionado. Dado que las enfermedades cardiovasculares causan el mayor porcentaje de muertes, el objetivo es garantizar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes que demandan atención de urgencias por infarto agudo de miocardio, ante el que la piedra angular es la reperfusión con angioplastía primaria en menos de 90 minutos o con terapia fibrinolítica en menos de 30 minutos, una vez que el paciente ingresa al servicio de Urgencias, de acuerdo con las guías internacionales de práctica clínica.[10,11,12]

El enfoque de la calidad en la estrategia Código Infarto es el mismo que se establece en las seis dimensiones descritas por el Instituto de Medicina (IOM) en el 2001,[13] es decir, estamos ante una estrategia segura, oportuna, eficaz eficiente, equitativa y centrada en el paciente. Se ha considerado que a través de una matriz se puede fortalecer la enseñanza de residentes a fin de que aprendan las competencias básicas, con lo cual la calidad de la atención al paciente mejore.[14]

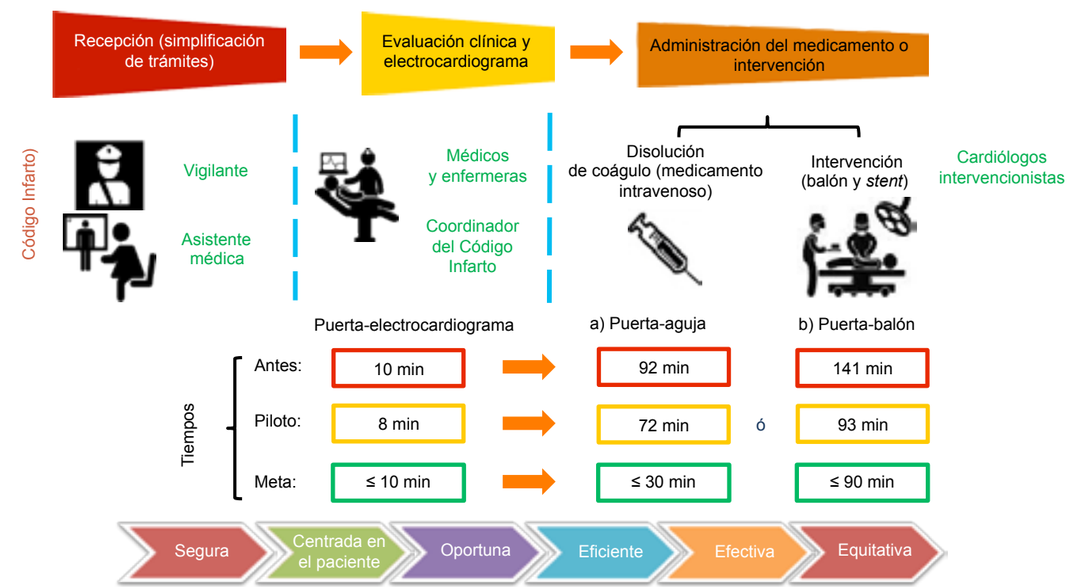
La calidad de los cuidados de salud enfocada a los cuidados generales de los pacientes ha logrado una pequeña variación en la tasa de mortalidad ajustada a los riesgos, lo cual ha dejado una alta tasa inexplicable.[15] Desde el año 2000, el grupo de trabajo de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) elaboró recomendaciones para la medición en la calidad de los cuidados de pacientes con infarto agudo de miocardio, tanto en las medidas de proceso como en las estructurales y de desempeño.[16] El primer modelo para estimar la mortalidad por infarto agudo de miocardio a 30 días lo presentó Krumholz en población mayor de 65 años.[17] De esa manera, actualmente este indicador se ha considerado importante en la evaluación de la calidad de la atención en salud,[18] en el desempeño de los institutos de salud, asociaciones médicas y organismos internacionales, como la OCDE. La evaluación de la calidad de la atención es un concepto moderno de salud y actualmente es indispensable para la toma de decisiones de las autoridades.[19]

Estrategia Código Infarto

La estrategia Código Infarto tiene las siguientes dimensiones, las cuales son la base que sustenta su funcionamiento y calidad:

- Segura: se busca evitar el daño a los pacientes al garantizar una atención médica que les pueda salvar la vida. La oportunidad disminuye el riesgo de complicaciones y preserva la funcionalidad cardiaca y la de otros órganos vitales, al evitar lesiones incidentales, hacer un diagnóstico correcto y aplicar la medicación correcta bajo el principio de "primero no dañar".[20] El apoyo de expertos las 24 horas del día y los siete días de la semana para identificar a los pacientes de muy alto riesgo permite limitar el daño. Se hace un balance de riesgos y beneficios de la aplicación de la terapia fibrinolítica cuando no es posible trasladar a los pacientes a la sala de Hemodinamia.

Figura 1 El enfoque de la calidad en el Código Infarto en seis dimensiones



- Efectiva: se basa en la guías de práctica clínica nacionales e internacionales, en las que se asienta un acuerdo general según el cual debe haber una red de atención para estos pacientes con un protocolo de atención uniforme. El objetivo estriba en que personal médico y no médico tenga actividades específicas, esto con la finalidad de garantizar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con infarto agudo de miocardio, de manera que reciban angioplastía primaria en menos de 90 minutos o terapia fibrinolítica en menos de 30 minutos, una vez que han ingresado a urgencias del IMSS.
- Centrada en el paciente: todas las acciones giran alrededor del paciente, con el propósito de posicionar la afirmación "Nada para mí sin mí". Con esta dimensión se busca proporcionar una atención respetuosa a las preferencias, necesidades y valores de los pacientes, considerando siempre su consentimiento para los procedimientos, no sin antes ofrecerles información clara de los riesgos y beneficios del tratamiento. En el infarto agudo de miocardio no actuar de inmediato puede poner en riesgo al paciente. Hay grupos en los que la presentación clínica puede ser atípica; tal es el caso de pacientes añosos o muy jóvenes, diabéticos y mujere. Muchas veces esto incide en que la atención se retrase. Por esa razón hay enfermos y no enfermedad, y centrarse en el paciente puede mejorar la calidad de la atención.
- Oportuna: la estrategia Código Infarto tiene un par de *slogans:* "Tiempo es músculo" y "La hora dorada". El índice de miocardio salvado va del 80 al 100% en las primeras dos horas; sin embargo, este se reduce conforme pasa el tiempo.[21] Es por ello que todas las acciones se llevan a cabo contra reloj, lo cual incide en que desde el vigilante hasta el que hace el procedimiento de hemodinamia deban evitar retrasos en la atención. En los resultados preliminares del estudio observamos una reducción significativa en los tiempos puerta-aguja con la terapia fibrinolítica (22 minutos menos) y puerta-balón para la angioplastía primaria (de 160 a 81 minutos, es decir, 79 minutos menos).
- Eficiente: aunque los procedimientos del servicio de Hemodinamia con el uso de *stents* representan un alto costo, se ha logrado contener el gasto en el piloto en más de 46 millones de pesos, esto debido a una reducción de días de estancia en terapia intensiva (4.68 frente a 2.56, $p < 0.001$), hospitalización (7.04 frente a 5.89, $p = 0.029$) y menos días de incapacidad laboral (67.7 frente a 59.3, $p = 0.001$). Esto hace que la estrategia no solo sea costo-efectiva, sino que accedemos a un mayor beneficio al mejorar en un 37.5% el tratamiento y reducir en 53% la mortalidad. Por lo tanto, podríamos decir que es una estrategia autosustentable.
- Equitativa: se eliminaron barreras entre los tres niveles de atención, se incrementó en un 35% el

acceso a una atención de calidad, sin diferencias que tuvieran que ver con género, edad, etnia, ubicación geográfica o estado socioeconómico; el énfasis fue darle una mayor importancia a las necesidades del paciente.

En datos muy preliminares hemos incluido 3310 pacientes en siete redes de atención con la participación de 90 unidades médicas de los tres niveles en el IMSS, bajo el liderazgo de la unidades médicas de alta especialidad como coordinadoras del Código Infarto. Se ha involucrado personal médico y no médico, con el mismo objetivo de hacer más eficiente la toma de decisiones de tratamiento de los pacientes con infarto agudo al miocardio. Se logró mejorar el tratamiento en el 37.5%, principalmente con angioplastía primaria en las salas de Hemodinamia (13.5 antes, 39.3% después de Código Infarto), se redujeron los tiempos de atención en estos procedimientos, como ya mencionamos, de 160 a 81 minutos (79 minutos menos), con lo cual estamos dentro de la meta de llevar a los pacientes en menos de 90 minutos a la sala de Hemodinamia. Asimismo, disminuyó la mortalidad un 53%.

Además se inició en estos pacientes la rehabilitación cardiaca temprana, con lo que se logró una contención del gasto atribuido a reducción de días de estancia en terapia intensiva (4.68 frente a 2.56, $p < 0.001$), hospitalización (7.04 frente a 5.89, $p = 0.029$) y menos días de incapacidad laboral (67.7 frente a 59.3, $p = 0.001$). También se consiguió una mejora en la calidad de vida en 57% de los pacientes.

Discusión

El infarto agudo de miocardio es la principal causa de muerte cardiovascular en México. Brindados de manera oportuna, el diagnóstico y el tratamiento con reperfusión son fundamentales para salvar el miocardio y reducir las complicaciones y la mortalidad. Uno de los hallazgos del estudio RENASICA II[8,22] establece que más del 65% de los pacientes con síndrome coronario agudo son de alto riesgo. Asimismo, los factores de riesgo cardiovascular superan lo observado en otros registros como el GRACE,[23] y con mucho tenemos un mayor porcentaje de hipertensión y diabetes; es decir, desde antes de que los pacientes lleguen a los servicios de urgencias ya presentan un alto riesgo: en cerca del 50% no se aplica alguna estrategia de reperfusión, el 42% es tratado con terapia fibrinolítica y solo el 8% fue enviado a la sala de Hemodinamia para una angioplastía primaria.

La implementación del Código Infarto en el IMSS es la primera estrategia institucional para abordar la primera causa de muerte en nuestro país. De acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica se debe contar con una red de atención,[11] con el objetivo de brindar una atención de calidad, ya que es segura, oportuna, eficaz, eficiente, equitativa y centrada en el paciente. Se ha logrado incrementar el porcentaje de paciente con alguna estrategia de reperfusión, se disminuyeron los tiempos de atención y las complicaciones cardiovasculares mayores, incluyendo la muerte.

La estrategia es costo-efectiva, dado que mostramos mayor beneficio al mejorar en un 37.5% el tratamiento y al reducir en 53% la mortalidad. Tal como se ha demostrado en otros países, como España,[24] Código Infarto es costo-eficiente, por lo que podemos afirmar que es una estrategia autosustentable.

Conclusión

La implementación de Código Infarto en el IMSS es la primera estrategia institucional para abordar la primera causa de muerte en nuestro país y ha mejorado la calidad de atención en los pacientes con infarto agudo de miocardio al ser segura, oportuna, eficaz, eficiente, equitativa y centrada en el paciente. Es de resaltar la importancia del liderazgo, la comunicación efectiva y el trabajo en equipo para modificar las estrategias y que estas en un futuro seguramente reducirán la mortalidad reportada por la OCDE en México.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. World Health Organization. WHO Mortality Database. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Department of Health Statistics and Information Systems; 2015. http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas de mortalidad 2015. México: INEGI; 2015. Disponible en http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp
3. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Health Statistics 2013. Paris: OECD; 2013. http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en
4. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Health Statistics 2015. Paris: OECD; 2015. http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en

5. World Health Organization (OMS). Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva, Switzerland: OMS; 2011.
6. Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de egresos hospitalarios por mortalidad en instituciones públicas, 2008-2013. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). México: Secretaría de Salud. Disponible en http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std_egresoshospitalarios.html
7. Isordia-Salas I, Santiago-German D, Rodríguez-Navarro H, Almaraz-Delgado M, Leaños-Miranda A, Anaya-Gómez F, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome Components in an Urban Mexican Sample: Comparison between Two Classifications. Exp Diabetes Res. 2012; 2012: 202540.
8. Borrayo-Sánchez G, Madrid-Miller A, Arriaga-Nava R, Ramos-Corrales MA, García-Aguilar J, Almeida-Gutiérrez E. Riesgo estratificado de los síndromes coronarios agudos. Resultados del primer RENASCA-IMSS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010;48(3):259-64.
9. Programa Único Especializado de Preparación para el Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas (PUEP-ENARM). Liderazgo y experiencia médica. Publicado el 14 de julio de 2012. Disponible en https://issuu.com/liderazgoexperienciamedica/docs/cardiologia/36
10. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012 Oct; 33(20):2569-619.
11. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. ; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013 Jan 29;127(4):e362-425.
12. National Clinical Guideline Centre (UK). Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation: The Acute Management of Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation [Internet]. NICE Clinical Guidelines, No. 167. London: Royal College of Physicians (UK);2013 Jul.
13. Berwick DM. A User's Manual For The IOM's. 'Quality Chasm' Report. Patients' experiences should be the fundamental source of the definition of "quality." Health Affairs. 2001;21(3):80-90.
14. Bingham JW, Quinn DC, Richardson MG, Miles PV, Gabbe SG. Using a healthcare matrix to assess patient care in terms of aims for improvement and core competencies. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2005 Feb;31(2):98-105.
15. Normand ST, Glickman ME, Sharma RG, McNeil BJ. Using admission characteristics to predict short-term mortality from myocardial infarction in elderly patients. Results from the Cooperative Cardiovascular Project. JAMA. 1996 May 1;275(17):1322-8.
16. [No authors listed]. Measuring and improving quality of care: a report from the American Heart Association/American College of Cardiology First Scientific Forum on Assessment of Healthcare Quality in Cardiovascular Disease and Stroke. Circulation. 2000;101: 1483-93.
17. Krumholz HM, Wang Y, Mattera JA, Wang Y, Han LF, Ingber MJ, et al. An administrative claims model suitable for profiling hospital performance based on 30-day mortality rates among patients with an acute myocardial infarction. Circulation. 2006 Apr 4;113 (13):1683-92.
18. Ross JS, Maynard C, Krumholz HM, Sun H, Rumsfeld JS, Normand SL, et al. Use of administrative claims models to assess 30-day mortality among Veterans Health Administration hospitals. Med Care. 2010 Jul;48(7):652-8.
19. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, Capuano F, Claeys MJ, Danchin N, et al. Quality indicators for acute myocardial infarction: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017 Feb;6(1):34-59.
20. Institute of Medicine (USA).Crossing the Quality Chasm. A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press; 2001.
21. Schömig A, Ndrepepa G, Kastrati A. Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2006 Aug;27(16):1900-7.
22. García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Martínez Bermúdez P, Azpiri-López JR, Autrey-Caballero A, Martínez-Sánchez C et al. Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA II). Arch Mex Cardiol. 2005;75(Supl 1):S6-19.
23. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, López-Sendón J, Van de Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Heart. 2007 Feb;93(2):177-82.
24. Regueiro A, Bosch J, Martín-Yuste V, Rosas A, Faixedas MT, Gómez-Hospital JA et al. Cost-effectiveness of a European ST-segment elevation myocardial infarction network: results from the Catalan Codi Infart network. BMJ Open. 2015;5(12): e009148.

Neisseria meningitidis: caso clínico con afección a múltiples órganos

Alejandro Medina-Reyes,[a] Beatriz Díaz-Polanco,[b] Diego Sandoval-Chávez,[c] Manuel Nodal-Hernández,[d] Juan R. Ayala-Franco[d]

Neisseria meningitidis: A clinical case with multi-organ affection

Neisseria meningitidis (Nm) is an agent feared for decades in the medical field due to its important morbidity and mortality. Ironically between 10 and 15% of the population will be asymptomatic carriers of this germ, which will also be ready to activate and manifest itself as a sickness at the right moment. We present the case of a nine-year-old girl who arrived at the Pediatric Emergency Service (to the Hospital General Region number 35, in Ciudad Juárez, Chihuahua) with the disease in multiple organs, where the Nm was isolated in the cerebrospinal fluid and in skin injuries, displaying three serotypes of Nm. Until today this germ still displays sensibility to penicillin use. Luckily the patient is still alive and without any neurological damage.

Keywords Meningococcal infections, *Neisseria meningitidis*

Palabras clave Infecciones meningocócicas, *Neisseria meningitidis*

Recibido: 19/05/2015 **Aceptado:** 13/07/2015

La *Neisseria meningitidis* (Nm) fue reportada por primera vez en el siglo XVI. La primera descripción definitiva, como enfermedad, la hizo Vieusseux en Suiza en 1805. En 1987,[1] Weichselbaum identificó la bacteria por primera ocasión en el líquido cefalorraquídeo de pacientes. La Nm es la causa más frecuente de meningitis bacteriana y sepsis en América del Norte, es responsable de epidemias en regiones del subsahara en África, área llamada "cinturón meningeo".[1,2,3] Se ha reconocido como causante de enfermedades sistémicas y localizadas, como neumonía (de 5 al 15% de las enfermedades meningocóccicas invasivas)[4] y artritis;[1,2] existen formas poco frecuentes como la meningococcemia crónica y es menos común el desarrollo de la Nm bajo las escaras de la piel.[5,6]

La Nm es un diplococo gram negativo, aeróbico estricto, inmóvil, de forma arriñonada, observado en pares intra/extracelulares. Lábil a temperatura ambiente, se autolisa rápidamente y es exigente en sus condiciones de crecimiento. Puede cultivarse en agar-sangre, agar-chocolate y en agar de Müeller-Hinton. La Nm posee una capsula de polisacáridos en la superficie que hace la diferencia entre las diferentes cepas y serogrupos. Se divide en 13 serogrupos, siendo los más frecuentes en nuestra región los grupos A, B, C, W135 y Y;[1,2,3,7,8] el serogrupo X está tomando gran relevancia en algunas regiones, incluido Mexico.[7,9] En los Estados Unidos los serotipos de mayor frecuencia son los B y el C,[2] y en el África subsahariana el serogrupo A. los serogrupos que predominan en pacientes menores de 1 año son el B (65%) y el C en adolescentes y adultos, el cual es el predominante.[9,10] Entre los factores de riesgo para la infección por Nm se incluyen el sistema inmune del huésped, los bajos recursos, el hacinamiento y el clima.[2,9,11]

Patogénesis

El ser humano es el huésped natural de la Nm. Entre 10 y 15% de las personas aparentemente sanas lo portan en la nasofaringe[3,4,12] y son los infantes el grupo mayormente afectado.[12] El periodo de incubación es de dos a 10 días.[12,13] Se presentan cuatro condiciones antes de su forma invasiva: 1) exposición bacteriana, 2) colonización en la mucosa naso-oral-faríngea, 3) paso a través de la mucosa (endocitosis), 4) sobrevida del meningococo en la circulación sanguínea.[12] El periodo de transmisión es de hasta 48 horas, una vez iniciado el tratamiento.[12] Aproximadamente 50% de las personas infectadas cursaran con bacteriemia, al tener la bacteria la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y llegar al líquido cefalorraquídeo (LCR), lo cual causará una meningitis.[1,13] La Nm ha desarrollado cinco mecanismos de sobrevivencia: 1) su cápsula, 2) los polisacáridos, 3) el grupo de proteínas bloqueadoras de proteínas antibacterianas, 4) las proteínas que inhiben el sistema de complemento y 5) los componentes que previenen la maduración y el funcionamiento de los fagocitos.[13]

Conforme los infantes crecen van teniendo contacto con diferentes miembros de la familia de la *Neisseria* y siempre el primer contacto con esta será el de mayor riesgo de adquirir la infección. Estos contactos subsecuentemente ayudarán a los infantes a mejorar su respuesta inmunológica. Los anticuerpos logrados disminuirán durante la adolescencia, factor predisponente que permitirá que se aloje la Nm y esto a la vez los hará muy susceptibles.[13]

Características clínicas

La meningitis meningocóccica se caracteriza por fiebre elevada, alteraciones del estado de conciencia, rigidez de nuca, fotofobia, cefalea, vómitos; entre un 5 y 20% evolucionan a sepsis meningocóccica, la que se caracteriza por petequias o *rash* purpúrico.[7,9] Entre las complicaciones, además de las neurológicas, se encuentran falla renal aguda, hipotensión, choque y disfunción orgánica múltiple.[9]

Una vez activado este germen como patógeno, la meningitis por Nm será en un 50% de los casos aproximadamente; un 10% de los pacientes cursarán solo con sepsis por Nm, y una forma mixta se presentará en un 40% de los casos. La fatalidad de meningitis por sí sola es de 8 a 20%, la sepsis por meningococo es de 5 a 20% y la meningitis por Nm asociada a sepsis por Nm es muy alta, hasta un 70% en epidemias.[9] La meningitis por Nm no tratada tiene una fatalidad del 50% aproximadamente.[7] De un 10 a un 20% aproximadamente de los sobrevivientes quedarán con secuelas neurológicas, tales como la disminución o pérdida de la agudeza auditiva, y daño psicomotriz.[7,9,14]

Las siguientes son algunas definiciones operacionales:[2]

Se sospecha de un caso cuando hay fiebre mayor de 38 ºC y dos o más de los siguientes signos o síntomas:

- Meníngeos: fontanela abombada, rigidez de nuca, signos de Kerning, signos de Brudzinski, dolor lumbar o fotofobia.
- Encefálicos: irritabilidad, desorientación, confusión, somnolencia, estupor, apatía, agresividad, habla farfullada, ataque a pares craneales o convulsiones.
- Líquido cefalorraquídeo (LCR) turbio.

Estaremos ante un caso confirmado cuando, además de lo mencionado, se identifique la presencia de Nm por aislamiento (cultivos en medio Thayer Martin, agar-chocolate y agar-sangre) ya sea en sangre o en LCR,[12] pruebas de aglutinación o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o pruebas serológicas.[7]

El tratamiento empírico deberá iniciarse con antibiótico de amplio espectro (cefalosporina de tercera generación, incluso la asociación de vancomicina) hasta obtener los cultivos. Son pocas las cepas de Nm resistentes a la penicilina, por lo que una vez confirmada su sensibilidad, se podrá utilizar.[15]

[a]Servicio de Pediatría*
[b]Jefatura del Departamento en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez
[c]División de Estudios de Posgrado, Instituto Tecnológico de Ciudad Juárez
[d]Servicio de Urgencias Pediátricas*

*Hospital General de Zona 35, Instituto Mexicano del Seguro Social

Ciudad Juárez, Chihuahua, México

Comunicación con: Alejandro Medina-Reyes
Teléfono: (656) 626 8871
Correo electrónico: alex7@doctor.com

Resumen

La *Neisseria meningitidis* (Nm) es un agente que durante décadas ha infundido temor dentro del área médica a causa de su relevante morbimortalidad; sin embargo, irónicamente entre 5 y 10% de la población es portador asintomático de este germen, el cual además estará al acecho en espera del momento oportuno para activarse y manifestarse como enfermedad. Se presenta el caso de una niña de nueve años de edad que arribó al servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital General de Zona 35, en Ciudad Juárez, Chihuahua, con afección de órganos múltiples. La Nm fue asilada en líquido cefalorraquídeo (LCR) y en lesiones de la piel y se identificaron tres serotipos. El germen presentó sensibilidad al uso de la penicilina y la paciente logró sobrevivir sin ningún tipo de secuela neurológica.

La profilaxis con rifampicina 600 mg vía oral (VO) cada 12 horas por dos días, o ciprofloxacina 500 mg VO en dosis única, y ceftriaxona intramuscular en dosis única es efectiva, pues reduce los portadores de nasofaringe en un 90-95 %.[7,12,15,16,17]

Las vacunas contra el meningococo (cuadrivalente de polisacáridos) (MPSV4) y la vacuna cuadrivalente conjugada (MCV4) protegen contra cuatro serogrupos de la Nm: el A, C, W-135 y el Y; por lo tanto, son recomendadas para las edades de nueve meses a 12 años de edad.[10,18] En Europa se está utilizando una vacuna cuadrivalente a los serogrupos del meningococo A, C, W-135 y Y, y vacuna conjugada toxoide tetánica (MenACWY-TT) para las edades que van de los dos a los 10 años.[19] Los adolescentes deben recibir la inmunización a la edad de 11 a 12 años con un refuerzo a los 16 años con una vacuna cuadrivalente conjugada. En adolecentes, si su primera dosis fue entre los 13 y los 15 años, deberán reforzase a los 16-18 años. La primera dosis después de los 16 años ya no requiere refuerzo. Aquellos estudiantes sin vacuna o previamente vacunados, a los 16 años, en su primer año de escuela a la edad de 21 años y viviendo con otros compañeros deben recibir un refuerzo. Y también aquellos con incremento de riesgo como deficiencia persistente de complemento (c3, c5-c9).[11,19] En Europa está en estudio una vacuna de cuatro componentes de serogrupos B de meningococo (4CMenB) que aparentemente ha tenido buenos resultados; sin embargo, se requieren más estudios para que sea aprobada.[20]

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de nueve años de edad, sin antecedentes previos patológicos, con esquema de vacunación completo y alérgica a la penicilina. Inició cuadro de rinofaringitis con siete días de evolución, destacando tos productiva, rinorrea hialina. La madre refirió que durante la madrugada del día de su traslado al servicio de Urgencias, la paciente presentó fiebre no cuantificada, hiporexia, vómito, *distress* respiratorio y la presencia de múltiples moretones en la piel (figuras 1 y 2). A su llegada al servicio de Urgencias Pediátricas, la paciente se encontraba somnolienta, con la mucosa oral seca, frecuencia cardiaca de 110 por minuto, frecuencia respiratoria de 30 por minuto, temperatura 39 ºC, piel con lesiones de tipo púrpura generalizada, con predominio en tronco y la cara estaba levemente afectada; asimismo, se presentaron campos pulmonares con crépitos bilaterales, difusos y zona basal izquierda hipoventilada. El diagnóstico inicial fue neumonía, deshidratación y púrpura en estudio. El manejo inicial estuvo constituido por ayuno, líquidos (reposición y mantenimiento), ceftriaxona y metamizol. Se solicitaron análisis en los laboratorios y rayos equis. La fiebre incrementó a 40 ºC, se presentaron crisis convulsivas generalizadas, las cuales cedieron con la administración de diazepam. Además de los diagnósticos mencionados previamente y la asociación de fiebre con crisis convulsivas se sospechó que hubiera la presencia de sepsis y de una muy remota posibilidad de meningitis por *Neisseria meningitidis*. Nuestra sospecha clínica estuvo orientada por la presencia de lesiones purpúricas, fiebre elevada, alteraciones del estado de conciencia y crisis convulsivas. El reporte de laboratorios mostró un hemograma al ingreso con leucocitos de 29 400, neutrófilos de 95.2%, plaquetas 180 000 y estas mismas con un valor de 67 000 (12 horas después), hematocrito (hto) 31.2%, hemoglobina (hg) 13 gr/dL, dímero D 2120 ng/mL, fibrinógeno 524 mg/dL, tiempo de protrombina (TP) 24.3 seg., tiempo parcial de tromboplastina (TTP) 59.9 seg., glucosa 82 mg/dL, creatinina 2.1 mg/dL, albúmina 2.3 g/dL, AST/TGO 190 UI/L, fosfatasa alcalina 185 UI/L, amilasa 1321 UI/L, DHL 470 UI/L. El examen general de orina (EGO) mostró que hubo 18 leucocitos x campo, 5 eritrocitos por campo, proteínas 3 (+++) mm/dL. Se realizó punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual se reportó turbio, con una celularidad de 352 mm^3, de los que 20% eran mononucleares y 80% polimorfonucleares; la glucosa fue de 3 mg/dL, proteínas 416 mg/dL, cloro 116 meq, DHL 415 UI/L; asimismo, la tinción de Gram mostró diplococos negativos. El tele de tórax presentó infiltrado basal izquierdo. Fueron sorprendentes estos hallazgos del laboratorio, ya que la paciente había sido completamente sana.

Figuras 1 y 2 Lesiones en piel a 6-8 horas de inicio: hombro y brazo izquierdo (figura 1) y pierna izquierda (figura 2)

Ante la evolución clínica y una vez obtenidos los paraclínicos mencionados las conclusiones diagnósticas estuvieron encaminadas a la alta sospecha de infección por *Neisseria meningitidis*: neumonía por Nm, meningococcemia y meningitis por Nm, coagulación intravascular diseminada, urosepsis y pancreatitis aguda. La paciente fue enviada a terapia intensiva para su manejo con las siguientes indicaciones: ayuno, soluciones (reposición/mantenimiento), ceftriaxona, ciprofloxacina, dexametasona, fenitoína, enoxaparina, vitamina K, metamizol, omeprazol, diazepam, politransfusiones (paquete globular, plaquetas, plasma); no hubo necesidad de ventilación mecánica asistida.

A las 24 horas de estancia hospitalaria (EH), la paciente presentó hemograma de 10.3 g, hto 29.8%, leucocitos 44 000, neutrófilos 94.8%, linfocitos 3.5%, plaquetas 46.7 mil, glucosa 257 mg/dL, amilasa 78 UI/L, DHL 1296 UI/L. Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, sin que se observaran alteraciones estructurales. Se agregó insulina de acción rápida e inmunoglobulina.

A las 48 horas de EH, la paciente presentó mejoría neurológica, 76 000 plaquetas, fibrinógeno 1006 mg/dL, DHL 496 UI/L, albúmina 1.9 g/dL, amilasa 47 UI/L.

Asimismo, 72 horas después de la EH, la paciente presentó en el hemograma 8.7 g/dL, leucocitos de 27 200, neutrófilos 89.7%, plaquetas 678 000, fibrinógeno 755 mg/dL.

Al cuarto día de EH se reportó cultivo de LCR con la Nm aislada, antibiograma con sensibilidad a la penicilina, con coaglutinación a Nm a los serogrupos B, W-135 y al Y. El hemograma presentó 7.87 g/dL, dímero D 2230 ng/mL, fibrinógeno 556 mg/dL. Se hizo una nueva TAC de cráneo, la cual se reportó sin alteraciones estructurales.

Del quinto al noveno día de EH la paciente se mantuvo con febrícula (37.7 ºC) hasta que alcanzó cifras de 38.5 ºC. El nuevo hemograma mostró 21 800 leucocitos, neutrófilos 95.1%, fibrinógeno 804 mg/dL. Sospechamos que hubiera la presencia de germen nosocomial, por lo que se tomaron muestras para policultivo (faringe, sangre, excretas y lesiones dérmicas [figuras 3 y 4]). Se decidió emplear un nuevo esquema antimicrobiano: vancomicina y piperacilina-tazobactam.

Figuras 3 y 4 Lesiones en su quinto día de evolución

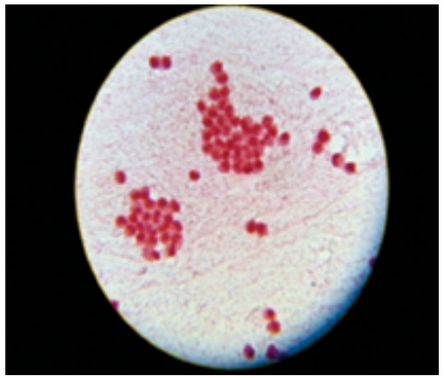


Figura 5 Cultivo de *Neisseria meningitidis* en líquido cefalorraquídeo

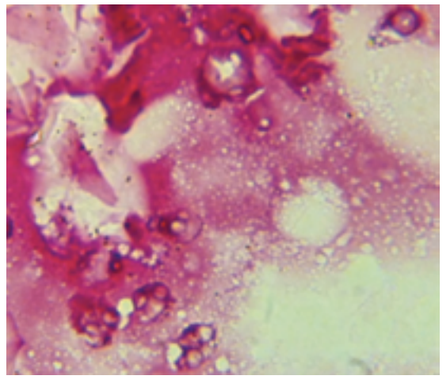


Figura 6 Cultivo de *Neisseria meningitidis* de las lesiones en la piel

Cuarenta y ocho horas después de este nuevo esquema antimicrobiano la fiebre cedió.

A los 14 días de EH los policultivos presentaron resultados negativos a crecimiento bacteriano en faringe, sangre y excretas (figura 5); sin embargo, la muestra obtenida por debajo de las escaras en la piel mostró en la tinción de gram diplococos gram negativos (figura 6), por lo que se aisló nuevamente la Nm en medio de cultivo.

A los 24 días de EH, la paciente estaba neurológicamente íntegra, con buen estado de conciencia, campos pulmonares sin ruidos agregados o hipoventilación, y tolerando la vía oral. Las escaras de piel se manejaron por el servicio de Dermatología de manera ambulatoria. La paciente egresó a su domicilio sin secuelas clínicas neurológicas.

Figura 7 La paciente (al centro) un año después

Un año después platicamos con la madre y la niña (figura 7), quien goza en la actualidad de buena salud y no tiene ningún problema neurológico.

Discusión

Resultó muy revelador notar cómo estos serogrupos de Nm lograron afectar varios órganos a la vez en esta paciente, que había sido previamente sana. Los hallazgos de laboratorios que se vieron alterados al inicio de la patología y más aún conforme avanzaba la enfermedad se fueron corrigiendo paralelamente, y quedaron en rangos normales establecidos al remitir la enfermedad. Nos llama la atención que a pesar de utilizar una cefalosporina de tercera generación y de que la Nm mostró una alta sensibilidad al antibiótico, no se logró erradicar a este agente, el cual se encontraba alojado bajo las escaras de la piel, donde se aisló el germen en medio de cultivo, encontrando así los mismos serogrupos reportados en el LCR. Son escasos los artículos de la literatura que hacen referencia a la Nm en piel.[5,6] En esta infante el laboratorio nos reportó tres serogrupos distintos de Nm (B, W-135 y Y), serogrupos que con mayor frecuencia son identificados en la actualidad en nuestra región.[1,2,3,7] Cabe mencionar que hoy en día está tomando gran relevancia el serogrupo X, sobretodo en México.[3,9]

Conclusiones

Los seres humanos son portadores asintomáticos de este germen,[3,7,12] mismo que espera hasta que se rompa la triada ecológica para asi activarse como enfermedad. Sería conveniente que en el país se incluyera la vacuna

contra el serogrupo B en las campañas de vacunación, tal y como ya está incluida en la cartilla de vacunación en otros países. Por suerte, esta cepa sigue mostrando gran sensibilidad al uso de la penicilina, por lo que continúa siendo el antibiótico de elección una vez que el germen haya sido identificado.[15] Continúa siendo justificado el uso de antibiótico de amplio espectro en el caso de una septicemia o una meningitis, ajustando el medicamento posteriormente de acuerdo con el agente agresor. Claro está que si el manejo es oportuno y apropiado, mejor será la evolución y el pronóstico al disminuir el riesgo de secuelas neurológicas. No debemos pasar por alto los contactos de estos pacientes, quienes necesitarán el apoyo profiláctico.[7,12,15,16]

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report. 2005:54 (No. RR-7):1-21.
2. Instituto Nacional de Estudios Históricos de las Revoluciones de México (INEHRM Salud). Brote de meningitis por N. Meningitidis en el Distrito Federal. Alerta epidemiológica. México, Distrito Federal: INEHRM Salud; 2010. Disponible en http://conapeme.org/version6/info/pediatras/Comunicados/alerta_meningitis_230810.pdf
3. Neisseria Meningitidis. External quality assessment scheme European Centre for Disease Prevention and Control. 2011. www.ecdc.europa.eu.
4. Acosta-Merlano RE, Robín-Alonso RA. Neumonía por Neisseria meningitidis: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Colomb Neumol. 2010; 22 (2): 33-36.
5. Texereau M, Roblot P, Dumars A, Grignon B, Becq-Giraudon B. The usefulness of skin culture in the diagnosis of chronic meningococcemia. J Intern Med. 1997 Dec;242(6):519-20.
6. Adams EM, Hustead S, Rubin P, Wagner R, Gewurz A, Graziano FM. Absence of the seventh component of complement in a patient with chronic meningococcemia presenting as vasculitis. Ann Intern Med. 1983 Jul;99(1):35-8.
7. Organización Mundial de la Salud. Meningitis meningocócica. Nota descriptiva.Noviembre de 2012. Disponible en www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/es/
8. Martínez JV, Verbanaz SC, Jordán R, Enríquez N, Efron ED. Meningococcemia Crónica. Servicio de Infectología. Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina. 2008; 68: 298-300.
9. Groves-Pinett M, Abdelnour A, Soley C, Arguedas-Mohs A. Enfermedad meningocócica: epidemiología, diagnóstico y vacunación. Acta méd. Costarric. 2013; 55: 8–17.
10. Fajardo M, Maranon Y, Muñoz L, Zarallo L, Fernandez MJ. Infección por Neisseria Meningitidis: Presentación clínica atípica. Acta Pediátrica Portuguesa. 2006; 3,37: 104-106.
11. Division of Disease Control. Department of Health, North Dakota. What Do I Need to Know? Meningococcal Meningitis. 2011. Disponible en: www.ndhealth.gov/disease
12. Division of Disease Control. Update recommendations for use of meningococcal conjugate vaccine advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR. 2011; 60 (No.3): 72-6.
13. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Neisseria meningitidis, pathogenetic mechanisms to overcome the human immune defences. J Prev Med Hyg. 2012 Jun;53(2):50-5.
14. Couto-Alves Alexessander, Couto-Alves. A new scoring system derived from base excess and platelet count at presentation predicts mortality in pediatric meningococcal sepsis. Critical Care 2013, 17:R68. http://ccforum.com/content/17/2/R68.
15. Sevilla E, Ramírez JM, Villarreal L, Mata E, Trujillo JN. meningitidis. Informe de un caso de meningitis complicado con artritis séptica. Rev Mex Patol Clin. 2007; Vol. 54, 2, 83-91.
16. Instituto de Salud Pública de Chile. Vigilancia de Laboratorio de enfermedad invasora Neisseria meningitidis. Laboratorio de Referencia 2006-2011. Instituto de Salud. Santiago, Chile: ISPCH; marzo de 2012. Disponible en http://www.ispch.cl/sites/default/files/Bolet%C3%ADn%20Neisseria%20Meningitidis%2026%20marzo.pdf
17. Zalmanovici-Trestoreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibióticos para la prevención de infecciones meningocócicas. Cochrane Database Syst Rev. 2013; N° 10: 1–58.
18. Knuf M, Romain O, Kindler K, Walther U, Tran PM, Pankow-Culot H, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in 2–10-year-old children: results of an open, randomised, controlled study. Eur J Pediatr. 2013 May;172(5):601-12.
19. THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Udated Recommendations on the Use of Meningococcal Vaccines. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. July 2014. 134: 400–403.
20. Panatto D, Amicizia. New versus old meningococcal Group B vaccines: How the new ones may benefit infants & toddlers. Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy. Department of Health Sciences, University of Genoa, via Pastore. 2013. 1-16132, Genoa, Italy.

Linfoma T/NK nasal en granulomatosis con poliangeítis. Reporte de un caso

Sergio Alberto Mendoza-Álvarez,[a] Fátima Margarita Rodríguez-Dávila,[a] Leslie Moranchel-García,[b] Virginia Soto,[c] Natalia Quispe[d]

Extranodal NK-T-cell lymphoma, nasal type in granulomatosis with polyangiitis. A case report

Background: Granulomatosis with polyangiitis (GP) is a systemic necrotizing vasculitis with multi-organ involvement that primarily affects the respiratory tract and the kidneys. Fever in these patients is an indicator of activity; however, if it arises in isolation, the physician should exclude other causes.
Clinical case: Male patient admitted due to an unexplained fever and weight loss; it was diagnosed GP by a history of pauci-immune glomerulonephritis, fixed pulmonary nodules and chronic sinusitis of four years of evolution; however, the fever persisted despite treatment and in the absence of infection. It was performed an oropharynx lesion biopsy and the diagnosis was extranodal NK-T-cell lymphoma, nasal type, and positive for *CD56* and granzyme.
Conclusion: Extranodal NK-T-cell lymphoma, nasal type is a rare entity, of poor prognosis, that should be considered as a diagnosis in patients with GP unresponsive to steroid. That is the reason why biopsy of the lesion and immunohistochemistry are required.

Keywords	Palabras clave
Extranodal NK-T-cell lymphoma	Linfoma extranodal de células NK-T
Granulomatosis with polyangiitis	Granulomatosis con poliangeítis

Recibido: 31/08/2015 **Aceptado:** 11/04/2016

La granulomatosis con poliangeítis (GP) es una vasculitis de pequeños vasos, sistémica y necrosante, con afección multiorgánica. Se caracteriza por su asociación con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en un 80%.[1]

El linfoma T/NK es una entidad rara y de mal pronóstico que constituye el 1.5% de los linfomas no Hodgkin.[2] Existen reportes aislados en los que este linfoma coexiste con GP.[3] Por esta razón, a pesar de su baja frecuencia, debe considerarse en pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poca respuesta a tratamiento y persistencia de algún síntoma guía, ya que ambos comparten la presencia de fiebre, astenia, adinamia y pérdida de peso, así como de lesiones destructivas de la línea media nasal, glomerulonefritis y esplenomegalia.[4,5,6]

Presentación clínica

Paciente de sexo masculino de 41 años con antecedente de sinusitis crónica (figura 1) y glomerulonefritis extracapilar por biopsia renal, tratado con ciclofosfamida y prednisona. Cuatro años después de estos diagnósticos cursó con recaída caracterizada por fiebre, hematuria y edema de miembros inferiores, por lo que se le hizo una nueva biopsia renal con reporte de glomerulonefritis pauciinmune (figura 2). Acudió a nuestro servicio refiriendo fiebre de cuatro meses de evolución, intermitente, de predominio vespertino y que no cedía a medicamentos, así como astenia, adinamia, pérdida de peso de 10 kg, descarga retronasal purulenta abundante y costras hemáticas.

Se inició protocolo de estudio por síndrome febril y se solicitaron estudios de laboratorio que reportaron: glucosa 84 mg/dL, creatinina 1.13 mg/dL, AST 110 U/L, ALT 101 U/L, Hb 9 g/dL, Hto 27%, VCM 86, HCM 28, leucocitos 1700 K/uL, neutrófilos 81%, plaquetas 148 000 K/uL, albúmina 2.5 g/dL, EGO con albumina 30 mg/dL, 200 hem/mcL, leucocitos 0-1 por campo, eritrocitos 4-6 por campo y células

[a]Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza
[b]Departamento de Medicina Interna, Hospital de Ortopedia y Traumatología "Dr. Victorio de la Fuente Narváez"
[c]Departamento de Anatomía Patológica, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
[d]Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza

[a,b,d]Instituto Mexicano del Seguro Social

Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: la granulomatosis con poliangeítis (GP) es una vasculitis sistémica necrosante con afección multiorgánica que afecta principalmente el tracto respiratorio y los riñones. La fiebre en estos pacientes se considera indicador de actividad, pero si se presenta de forma aislada, deben descartarse otras causas.
Caso clínico: paciente de sexo masculino que ingresó por fiebre de origen desconocido y pérdida de peso; se le diagnosticó granulomatosis con poliangeítis por antecedente de glomerulonefritis pauciinmune, nódulos pulmonares fijos y sinusitis crónica de cuatro años de evolución; sin embargo, la fiebre persistió a pesar del tratamiento y en ausencia de infección. Se realizó biopsia de úlcera faríngea que reportó linfoma de células T/NK de tipo nasal ulcerado positivo para *CD56* y granzima.
Conclusión: el linfoma T/NK nasal es una rara entidad, de mal pronóstico, que debe considerarse en pacientes con GP que no responden a esteroide, por lo que requieren biopsia de la lesión e inmunohistoquímica.

epiteliales escasas. Se solicitó cultivo de secreción bronquial con desarrollo de *Sphingomonas paucimobilis y Candida albicans*; se decidió el inicio de tratamiento con cefepime y fluconazol y hubo mejoría parcial, pero sin remisión de la fiebre. Por lo tanto, se solicitó hemocultivo, urocultivo, mielocultivo, cultivo de secreción bronquial, cultivo de lavado bronquioalveolar, BAAR (en expectoración, orina y lavado bronquioalveolar), y todos ellos fueron negativos al igual que el TORCH y la serología para virus de hepatitis *B, C* y VIH. Los anticuerpos antinucleares y el ANCA fueron negativos. La PPD (+) fue de 12 mm. Se realizó tomografía toraco-abdominal con hallazgo de nódulos subpleurales, hepatoesplenomegalia (figura 3) y broncoscopia con toma de biopsia a úlcera faríngea (figura 4).

Ante la presencia de nódulos pulmonares, glomerulonefritis pauciinmune, e inflamación oral-nasal se integró el diagnóstico de poliangeítis con granulomatosis, con un BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) de 4 puntos. Se inició inducción a la remisión con tres pulsos de metilprednisolona (1 g) y posteriormente mantenimiento con azatioprina 50 mg vía oral (VO) cada 12 horas y esquema antibiótico con trimetroprim/sulfametoxazol 160/800 mg VO cada 12 horas. Sin embargo, la fiebre del paciente persistió y también los datos de actividad renal y nasal. Se realizó biopsia hepática ante la sospecha de tuberculosis diseminada frente a linfoma y el resultado fue negativo para ambas; sin embargo, al tomar una biopsia de úlcera faríngea, esta reportó linfoma de células T/NK de tipo nasal ulcerado positivo para *CD56* y granzima (figura 5).

Discusión

La granulomatosis con poliangeítis es una vasculitis de pequeños vasos, sistémica y necrotizante. Involucra tracto respiratorio superior, pulmones y riñones.

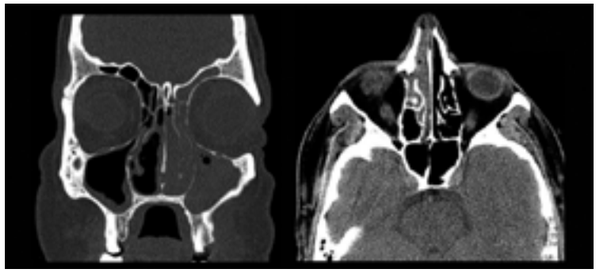


Figura 1 Sinusitis maxilar bilateral de predominio izquierdo

La afección a tracto respiratorio superior es la más frecuente hasta en un 95% de los pacientes y se caracteriza por obstrucción nasal, rinorrea, descarga purulenta y epistaxis. La sinusitis se presenta en un 73% de los casos, en los que hasta el 50% es crónica. Puede existir malformación del tabique nasal.[7]

El daño pulmonar se presenta en parénquima, bronquios, y, con menor frecuencia, en pleura. Se caracteriza por una inflamación granulomatosa, necrotizante,

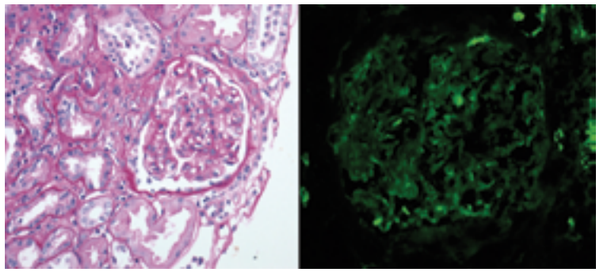


Figura 2 Biopsia renal que muestra glomerulonefritis necrosante, fibrinoide y segmentaria focal con escasos depósitos de complejos inmunes y compatible con glomerulonefritis pauciinmune IgA negativa

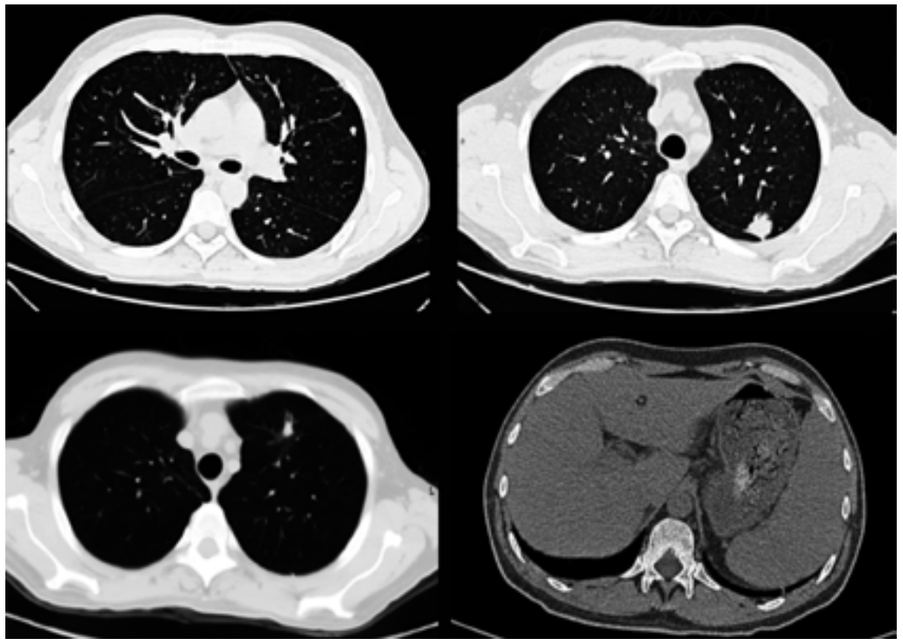


Figura 3 Tomografía toraco-abdominal en la que se ve la presencia de nódulos subpleurales y en parénquima, así como hepatoesplenomegalia

asintomática o con sintomatología inespecífica como tos, hemoptisis y disnea. Pueden observarse nódulos únicos o múltiples desde 5 a 100 mm a nivel cortical o subpleural. Estos pacientes cursan con estenosis traqueal o subglótica hasta en 16% de los casos.

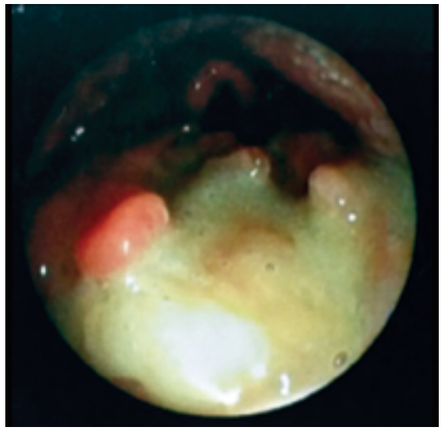


Figura 4 Broncoscopia: úlcera faríngea y proceso inflamatorio bronquial bilateral

El riñón se encuentra comprometido hasta en 20% de los pacientes al momento del diagnóstico y 80% de todos los pacientes con granulomatosis con poliangeítis en algún momento de la enfermedad lo presentarán. La afección típica es una glomerulonefritis necrotizante y segmentaria focal que está asociada a proliferación extracapilar con formación pauciinmune. Clínicamente se presenta con microhematuria y proteinuria.

La afección oral se presenta en aproximadamente un rango de 6 a 13% de los pacientes y es la boca el sitio inicial de presentación en un 5-6% de los casos. Un sitio usual de afección es la encía (eritema, petequias, sangrado, ulceración, encía en fresa). Otros sitios afectados son la lengua, el paladar y los labios. La ulceración de paladar, la inflamación y la destrucción son poco comunes, y se relacionan con destrucción nasal. La histopatología de las úlceras orales suele ser inespecífica y sin características de GP, caracterizándose por inflamación aguda y crónica, hiperplasia pseudoepitelial, infiltrado inflamatorio con predominio de neutrófilos y eosinófilos.

Los síntomas constitucionales como fiebre, mialgias, artralgias y pérdida de peso anteceden a la afección renal y al daño de vía aérea superior. La afección esplénica es infrecuente; se caracteriza por fiebre,

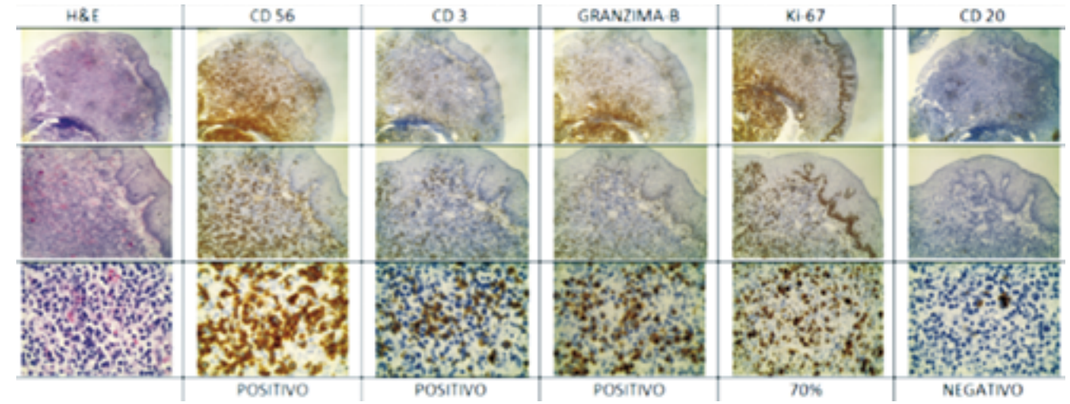


Figura 5 Biopsia de úlcera faríngea: pared posterior de orofaringe con epitelio plano estratificado. El estroma presenta borramiento de la arquitectura por abundante infiltrado inflamatorio polimorfo por linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y escasos eosinófilos. Los linfocitos neoplásicos son de medianos a grandes, con citoplasma amplio, de núcleos redondos y cromatina granular. Hay proliferación de pequeños vasos con hiperplasia endotelial

dolor en cuadrante superior izquierdo, náusea y esplenomegalia.

Nuestro paciente cumplió tres criterios de granulomatosis con poliangeítis, según la clasificación del American College of Rheumatology: inflamación nasal, nódulos pulmonares y glomerulonefritis pauciinmune, con estudios ANCA negativos, lo que se presenta solo en un rango que va del 10 al 20% de las ocasiones.

La presentación del caso tuvo como característica base la inmunosupresión crónica secundaria al tratamiento previo a base de esteroide y ciclofosfamida, y evolucionó en forma de fiebre de origen oscuro, síntoma y signo que tomamos como punto de partida en nuestro protocolo de estudio, considerando como etiología principal la inflamatoria no infecciosa al considerar el tiempo de evolución y al ser refractaria a tratamiento antimicrobiano previo. Se consideró actividad inflamatoria de la GP; sin embargo, la fiebre persistió a pesar del tratamiento con esteroide e inmunosupresión en ausencia demostrada de foco infeccioso. Todo esto sin dejar de lado la posibilidad de que el paciente cursara con tuberculosis, pues consideramos la inmunosupresión y una prueba de PPD > 12 mm, sin tener resultados concluyentes.

Como una tercera posibilidad se consideró la coexistencia de un síndrome linfoproliferativo ante la evidencia de hepatoesplenomegalia, fiebre y pérdida de peso, así como la asociación del linfoma con el uso de ciclofosfamida.

Durante la evolución clínica se observó una marcada persistencia y progresión del cuadro nasofaríngeo con refractariedad al tratamiento inmunosupresor, por lo que se realizó la broncoscopia, cuyo hallazgo fue una úlcera inicialmente considerada parte de la inflamación crónica y actividad de la GP, hasta el reporte de la biopsia en relación con el linfoma T/NK nasal.

El cuadro clínico incluyó lesión destructiva de línea media (úlcera faríngea), descarga retronasal purulenta, costras hemáticas, fiebre, astenia, adinamia, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y glomerulonefritis, características que en su conjunto forman parte tanto de la presentación clínica de la GP como del linfoma T/NK, lo que complica el diagnóstico diferencial y más aún considerar la coexistencia de ambas ante la poca frecuencia en que esto último ocurre.

En el caso de linfoma T/NK el cuadro respiratorio es más agresivo; sin embargo, no existe una característica evidente o patognomónica. Incluso, histopatológicamente puede describirse únicamente inflamación, por lo que la inmunohistoquímica resulta esencial para el diagnóstico definitivo.

Antes del uso de la ciclofosfamida como parte del tratamiento de la GP, esta se consideraba una enfermedad mortal, con una sobrevida de 5 a 12 meses, y la muerte era secundaria a falla pulmonar, renal o infecciosa por uso de esteroides. Actualmente hasta el 91% de los pacientes tienen una mejoría significativa y el 75% alcanza remisión completa.

Se han hecho estudios en los que se ha observado la relación entre el uso de la ciclofosfamida y el riesgo de cáncer en pacientes con GP.[8,9] Las neoplasias más comúnmente relacionadas con esta exposición son la de vejiga, cáncer de piel, así como leucemias y linfomas. El riesgo aumenta con la dosis acumulada.[10,11,12,13]

Las lesiones destructivas que afectan la línea media requieren un extenso número de paraclínicos para el diagnóstico diferencial. Las etiologías más frecuentes son infecciosas (virus de Epstein-Barr), traumáticas, autoinmunes y neoplásicas. El diagnóstico diferencial entre una úlcera por linfoma y las que caracterizan a la GP requiere de una adecuada toma de muestra de varias regiones, así como de inmunohistoquímica. El pronóstico del paciente con linfoma T/NK es de una mortalidad del 85% a un año, por lo que se requiere de un diagnóstico rápido y preciso.[14,15,16,17,18]

Conclusión

La GP y el linfoma T/NK son diagnósticos diferenciales en lesiones destructivas de la línea media. Existen pocos casos reportados en los que las dos entidades coexisten; sin embargo, esta asociación se ha atribuido a la relación entre inflamación crónica y el uso de ciclofosfamida.

Se requiere de un protocolo de estudio ordenado y completo ante la presencia de fiebre de origen oscuro en un paciente inmunosuprimido, ya que padecimientos autoinmunes (como la GP), infecciosos (como la tuberculosis) y linfoproliferativos son compatibles e incluso pueden coexistir en su presentación.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). J Autoimmun. 2014 Feb-Mar;48-49:94-8.
2. Hmidi M, Kettani M, Elboukhari A, Touiheme N, Messary A. Sinonasal NK/T-cell lymphoma. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2013 Jun;130(3):145-7.
3. Sokołowska-Wojdyło M, Florek A, Barańska-Rybak W, Sikorska M, Starzyńska A, Drogoszewska B, et al. Natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, masquerading as recalcitrant periodontitis in a patient with a diagnosis of Wegener's granulomatosis.Am J Med Sci. 2013 Feb;345(2):163-7.
4. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni PL. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Autoimmun Rev. 2013 Feb;12(4):501-5.
5. Vasil'ev VI, Sedyshev SKh, Gorodetskiĭ BP, Probatova NA, Gaĭduk IV, Logvinenko OA, et al. [Differential diagnosis of Wegener's granulomatosis and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type]. [Article in Russian] Ter Arkh. 2012;84(7):79-83.
6. Parker NP, Pearlman AN, Conley DB, Kern RC, Chandra RK. The dilemma of midline destructive lesions: a case series and diagnostic review. Am J Otolaryngol. 2010 Mar-Apr;31(2):104-9.
7. Almouhawis HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. J Oral Pathol Med. 2013 Aug;42(7):507-16.
8. Langford CA. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Clin Exp Immunol. 2011 May;164 Suppl 1:31-4.
9. Faurschou M, Mellemkjaer L, Voss A, Keller KK, Hansen IT, Baslund B. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. Rheumatology (Oxford). 2015 Aug;54(8):1345-50.
10. Knight A, Askling J, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. Int J Cancer. 2002 Jul 1;100(1):82-5.
11. Nikolaos N, Grigorios P, Konstantinos K, Savvas T, Vassiliki Z, Alexandra S, et al. Extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma of the palate and paranasal sinuses. Am J Case Rep. 2012;13:79-85.
12. Pamukçuoğlu M, Nasiroğlu N, Yildirim N, Ozçelik O, Oksüzoğlu B, Abali H, et al. [Sinonasal NK/T-cell lymphoma mimicking Wegener's granulomatosis: a case report]. [Article in Turkish] Tuberk Toraks. 2006;54(3):277-80.
13. Colburn KK, Cao JD, Krick EH, Mortensen SE, Wong LG. Hodgkin's lymphoma in a patient treated for Wegener's granulomatosis with cyclophosphamide and azathioprine. J Rheumatol. 1985 Jun;12(3):599-602.
14. Sands NB, Tewfik MA, Hwang SY, Desrosiers M. Extranodal T-cell lymphoma of the sinonasal tract presenting as severe rhinitis: case series. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Aug;37(4):528-33.
15. Dilhuydy MS, Mercié P, Viallard JF, Dumont T, Soubeyran I, Faure I, et al. [Natural killer cell nasal lymphoma mimicking localized Wegener's disease]. [Article in French] Rev Med Interne. 2001 Jun;22(6): 571-5.
16. Zuckerman KK, Leventhal L, Wynne C. Positive c-ANCA in a Patient with Lymphoma and Without Vasculitis. J Clin Rheumatol. 1997 Oct;3(5):279-81.
17. Noorduyn LA, Torenbeek R, van der Valk P, Drosten PB, Snow GB, Balm AJ, et al. Sinonasal non-Hodgkin's lymphomas and Wegener's granulomatosis: a clinicopathological study. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1991;418(3):235-40.
18. Ye S, Yang CD. How could we make a diagnosis of Wegener's granulomatosis? Clin Rheumatol. 2007 May;26(5):784-6.

Al índice

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/

Injusticia epistémica durante el proceso de formación médica en el contexto hospitalario

Carolina Consejo-y Chapela,[a] Carlos Alfonso Viesca-Treviño[b]

Epistemic injustice during the medical education process in the hospital context

Background: The educational model adopted by the Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) Faculty of Medicine is constructivist; it is a model based on competence development. It aims to provide learning environments that incorporate real activities (it helps the students to develop social negotiation skills, as part of their integral learning; it encourages them to take a critical and reflexive approach; and it is also a student-centered model). However, many challenges arise when this model is implemented in the context of hospital environments. Therefore, our aim was to analyse the hospital as an hermeneutical community and as a power relations scenario, contrary to the constructivist model.
Methods: In the analysis of a conflict between a chief of a medical department and an undergraduated medical intern, we use Miranda Fricker's categories *discriminatory epistemic injustice*, and *testimonial injustice*, as well as Foucault's *power relationships* and *knowledge*.
Results: The program implementation is placed in the context of power relations and different disciplinary methods that could affect the training process of the students, whose educational background belongs to the constructivist model. This in part is due to the existence of informal normative structures that are hidden in the process of medical knowledge construction at the hospital scenario.
Conclusion: Practices of epistemic discriminatory injustice in the hospital environment increase vulnerability conditions for medical students in their education process.

Keywords	Palabras clave
Hermeneutics	Hermenéutica
Ethics	Ética
Power	Poder
Medical education	Educación médica

Recibido: 05/06/2016 **Aceptado:** 14/09/2016

El constructivismo en la formación médica y en los escenarios hospitalarios

Gabriela llevaba ya tres semanas en su rotación en el servicio de Cirugía y aún sentía miedo al iniciar el pase de visita. No había podido dormir durante la guardia y sentía una sensación de obnubilación ligera mientras terminaba de imprimir la última de 10 historias clínicas realizadas en el turno nocturno. "¡¿Dónde están todos mis expedientes?!" gritó el doctor Anaya. Gabriela miró su reloj y se percató de que ya eran las 07:10 AM. El pase de visita matutino había iniciado sin ella.

Corrió al primer cubículo con una torre de expedientes metálicos y los colocó rápidamente en la mesita de cada uno de los pacientes. "Muy bien, Gabriela, ya que llegas tarde, dime ¿por qué no se transfundió a la señora Martínez ayer como les indiqué?". Ante la paciente se encontraba el jefe de servicio, los médicos adscritos, así como residentes e internos. Todos miraban inquisitivamente a la interna.

Gabriela refugió la mirada en su libretita de apuntes y recordó que la señora Martínez era diabética e hipertensa y que además tenía insuficiencia renal crónica. Era la tercera ocasión que la paciente sería sometida a retiro de catéter por infecciones peritoneales asociadas a la diálisis. Se le había indicado la colocación de un catéter para hemodiálisis. Tenía una hemoglobina de 10 mg/dL y el día anterior el médico internista le había comentado que no requería transfundirse antes del procedimiento.

La señora Martínez permanecía hipertensa y solo había orinado 100 mL en ocho horas. Estaba en espera de la colocación del catéter desde hacía dos días y ya se observaban niveles sanguíneos elevados de urea, creatinina y potasio. "¿No me vas a contestar? ¡Es tu paciente! ¿Qué no la conoces?" preguntó el doctor Anaya.

Gabriela sintió que un ligero temblor le recorría el cuerpo, mezcla de indignación y desesperación.

[a]Coordinación de Educación en Salud, Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México/Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina*

[b]Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina*/Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Área de Humanidades en Salud*

*Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Ciudad de México, México

Comunicación con: Carolina Consejo-y Chapela
Teléfono: 5761 2946
Correo electrónico: caronline99@hotmail.com

Resumen

Introducción: el modelo educativo de la Facultad de Medicina de la UNAM es un modelo constructivista, centrado en el desarrollo de competencias por medio de ambientes de aprendizaje que incorporan actividades reales (se prepara un ambiente de negociación social como parte integral del aprendizaje, se nutre la reflexión y se pone énfasis en la educación centrada en el estudiante). Sin embargo, este modelo ha enfrentado muchos retos en los escenarios educativos hospitalarios. Por lo tanto, el objetivo fue analizar el hospital como comunidad hermenéutica y un escenario de relaciones de poder, en escenarios hospitalarios adversos a la formación constructivista.
Métodos: se trata de un análisis teórico con el que, con base en las categorías *injusticia epistémica discriminatoria, injusticia testimonial,* así como *relaciones de poder y conocimiento* se analiza un conflicto entre un jefe de servicio y una médica interna de pregrado.
Resultados: la implementación de los programas en el entorno hospitalario se llega a desarrollar en un marco de relaciones de poder y métodos disciplinarios que pueden dificultar el proceso formativo del alumno proveniente del modelo constructivista; esto en parte se debe a la existencia de estructuras normativas informales que subyacen en el proceso de construcción del conocimiento médico dentro del hospital.
Conclusión: las prácticas de injusticia epistémica discriminatoria en el contexto hospitalario aumentan las condiciones de vulnerabilidad del médico en formación.

Sabía que conocía a su paciente, y pensó que, por su estado hemodinámico, niveles de potasio y dificultad para orinar no se debía considerar la transfusión como condicionante del procedimiento, por lo que intentó explicar la situación: "La señora Martínez tiene una hemoglobina de 10 mg/dL y falla renal crónica, por lo que creo que es esperable este nivel de hemoglobina y creo que no es urgente que se transfunda para el procedimiento, como comenta el internista en la nota de interconsulta, ya que...". En ese momento y con visible impaciencia el doctor Anaya interrumpió a Gabriela "¿Crees o sabes?, ¿Dime dónde leíste que esto es así?".

Gabriela sintió cómo todas las miradas de los presentes, incluida la de la paciente, se clavaban en ella. "No me acuerdo. Le pido una disculpa. Voy a ir a leerlo". "Al parecer esta interna no quiere ser médico", contestó el doctor Anaya dirigiéndose a su audiencia con una sonrisa burlona, ante las risas de sus subordinados, para luego dirigirse al siguiente paciente. Gabriela caminó en silencio detrás del grupo de galenos.

Esa misma mañana cuando Gabriela se acercó a la señora Martínez para tomarle una muestra, la paciente le dijo a la enfermera: "No quiero que me tome la muestra un practicante, mejor llámele al médico".[1]

La Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) ha implementado planes y programas de estudio que están orientados a la formación de médicos generales y especialistas y que resuelvan las necesidades cambiantes de salud de la población, ejerciendo la profesión de forma ética y crítica, con un sentido sociocéntrico.

El modelo educativo de sus programas se presenta como constructivista. Se centra en un modelo de aprendizaje basado en el desarrollo de competencias. Pretende "proveer de ambientes de aprendizaje que incorporen actividades reales; preparar un ambiente de negociación social como parte integral del aprendizaje; brindar múltiples perspectivas y variadas formas de representación; nutrir la reflexión y poner énfasis en la educación centrada en el estudiante".[2]

El proceso de construcción del conocimiento, en el contexto de la práctica clínica, parte de una disposición del alumno para el aprendizaje que se encuentra profundamente determinada por la participación del médico tutor o docente y el entorno en el que se encuentra situada la relación docente-alumno.

Sin embargo, es frecuente observar situaciones en las cuales el profesor desacredita de forma humillante o coercitiva al alumno por la forma de responder ante un problema clínico que se le presenta.

En el caso descrito, el doctor Ayala le dio a entender a la interna Gabriela que su forma de responder era inadecuada, al igual que el contenido de su respuesta. No tomó en cuenta que la estudiante se encontraba en el proceso de elaboración de un razonamiento que la llevaría tanto a la construcción de un conocimiento significativo como probablemente a una respuesta pertinente para el escenario clínico narrado.

En este caso el proceso de elaboración del conocimiento significativo se interrumpe en el momento de su verbalización, ya que la construcción semántica expresada no responde a las expectativas específicas del profesor. Este tipo de situaciones pueden influir de forma negativa, tanto en la disposición para el aprendizaje como en la esfera afectiva del alumno.[3]

Los estudiantes son determinados por la interacción con el campo social del hospital al cual ingresan, ya que dicha interacción condiciona el forjamiento de lo que el sociólogo francés Pierre Bourdieu denomina como un *habitus*[4] característico. Esto se observa también en el efecto que tiene el contexto de la formación clínica sobre el médico egresado de la formación médica como proceso disciplinario.[3]

La institución hospitalaria, como lo describe Alicia Hamui Sutton, "marca la experiencia clínica de los estudiantes y su proceso formativo para su futura prác-

tica profesional", ya que, a partir de la segunda fase de su formación, al iniciar los ciclos clínicos, las generaciones de estudiantes salen del campus universitario y se distribuyen en las diferentes sedes hospitalarias. Esto, explica Hamui, lleva a la pérdida de la cohesión grupal y deja en un "segundo plano" la identidad universitaria, con lo que se adoptan las normas y lógicas de operación de la cultura organizacional del hospital.[5]

Podemos proponer al hospital como un sistema complejo, que puede ser entendido como lo que la filósofa Miranda Fricker denomina *comunidad hermenéutica.*[6]

Si dentro de esta comunidad hermenéutica se establecen estrategias específicas relacionadas con la producción del conocimiento para justificar una forma de reproducción del poder, podemos sugerir entonces que el hospital puede estudiarse como una *comunidad hermenéutica disciplinaria.*

Esta comunidad hermenéutica disciplinaria se desarrolla al interior de la organización o institución hospitalaria; se trata, pues, de un sistema complejo.

Nos centraremos ahora en el análisis del hospital como un sistema complejo, en el cual se encuentran definidas comunidades hermenéuticas específicas. Se analizará en un segundo momento la posibilidad de observar la presencia de situaciones de *injustica epistémica discriminatoria* al interior del escenario del aprendizaje clínico, retomando las categorías propuestas por la filósofa Miranda Fricker.[6]

El hospital como estructura normativa compleja

Muchas de las teorías administrativas en torno al comportamiento de las organizaciones plantean la existencia de tres dimensiones que definen dicho comportamiento: sus personas, los grupos en los que se organizan y la estructura.[7]

En los últimos años, dada la naturaleza de su objeto de estudio, muchos investigadores han abordado el estudio del comportamiento de las organizaciones hospitalarias a partir del lenguaje de la complejidad.

Paul Plsek considera que el hospital como organización es un sistema con subsistemas, embebido en sistemas, los cuales "co-evolucionan":

> Podemos afirmar que las agrupaciones médicas son sistemas complejos, mismos que se encuentran al interior de una institución de salud específica, que pertenece a su vez a un sistema nacional de salud y a un sistema político específico. La evolución de cada uno de estos sistemas complejos y es influida por los demás sistemas con los cuales interactúa.[8]

Stacey plantea la existencia de *sistemas sombra*,[9] a los cuales Plsek se refiere como los *sistemas informales* de las organizaciones e instituciones, mismos que de ser ignorados, plantearían una ceguera en el intento de entender su realidad compleja:

> Podemos identificar la existencia de sistemas formales e informales. Nuestros esfuerzos para innovar al interior del sistema formal de la atención médica pueden ser obstruidos o impulsados por las interacciones sostenidas entre jefes y subordinados, dentro de 'sistemas sombra' informales, que —como ejemplo— involucran a amistades y colegas discutiendo en torno a una mesa a la hora del almuerzo. El ignorar o desear que deje de existir la realidad de estos sistemas complejos nos vuelve ciegos.[8]

Darrouzet argumenta que cuando existe la necesidad de reafirmar algún posicionamiento moral dentro de una organización, en muchas ocasiones el trabajador toma como referente a su grupo inmediato para darle sentido a su papel, rol o identidad específica, así como para reafirmar sus valores morales.[10]

Podemos proponer, entonces, que estos valores en ocasiones pueden entrar en conflicto con aquellos promovidos como la imagen moral de la organización.

Si tomamos en cuenta las observaciones derivadas del trabajo de Darrouzet, podríamos agregar que este comportamiento lleva a que se construya de forma paralela un sistema de valoración moral que podría influir en la forma en la cual el individuo y su grupo más cercano se comporten ante un escenario específico. Esto podría condicionar acciones que lleven a una mayor o menor vulnerabilidad de los pacientes dependientes de los servicios otorgados por la organización hospitalaria.

Darrouzet argumenta que en las organizaciones existe un problema de complejidad que involucra factores sociales distintivos, que en nuestra propia traducción podría interpretarse como "el problema de la emergencia continua de prácticas de socialización cimentadas en fuertes referentes culturales".[10]

El autor considera que en las organizaciones se observa un problema complejo de dimensiones humanas y sociales que son distintivas. Este problema lo define como "el problema de la emergencia continua de una socialidad cultural" (*the problem of continuously emergent cultural – sociality*).[10] Existen necesidades culturales de socialización que en ocasiones son antagónicas o diferentes de las necesidades planteadas desde la formalidad de la institución. Lo anterior necesariamente genera tensión, dado que diferentes intereses entran en conflicto.

A pesar de los esfuerzos de los directivos de actuar como organizadores del sistema y de tomar control de

los escenarios e implementar acciones de mejora en la institución, "ninguno de sus miembros, incluyendo a los propios directivos, pueden librarse de las pulsiones humanas que demandan tomar acciones y decisiones o de permanecer en la ambiguedad", dirigidos por motivos que consideran mas prioritarios que los de la organización.[10]

Podríamos asociar este concepto con la idea bourdiana de *campos culturales emergentes*, los cuales plantean elementos de socialización propios de un campo en el que ciertas prácticas son validadas.[11]

¿Qué relación guardan estos escenarios con el proceso formativo del médico que se enfrenta al entorno de interacción social hospitalario?

En una cita que realiza Darrouzet de la obra de Stacy *Complexity and Group Processes: A Radically Social Understanding of Individuals*,[9] el autor analiza la dimensión narrativa de la persona en el proceso de construcción de lo que el filósofo francés Paul Ricoeur denomina como *identidad narrativa*,[12] en la que se refleja la forma en la cual la persona da cuenta de su pasado, de sí misma en su presente y se observa en el futuro en relación con los demás.

Esta dimensión supera la explicación del Ser como un agente del lenguaje y agente de acción para añadir la dimensión del agente que se narra a sí mismo y construye su propia identidad. Esta identidad no es ajena a la interacción con los demás agentes con los que comparte su interacción en el mundo. Por lo tanto, la dimensión narrativa de la identidad es también una dimensión ética.[13]

Las demandas a las que los individuos son sometidos por el grupo en su proceso de socialización diaria, en la microcomunidad que representa la del espacio de trabajo, contribuyen a definir la acción, decisión y significación de sus decisiones y acciones. Derivado de lo anterior, Darrouzet plantea que esta dimensión de relación en el espacio de trabajo con "los otros" representa un escenario de crítica y afirmación, el cual deriva en la influencia sobre nuestra visión del mundo y de nosotros mismos.[10]

Los procesos de interacción diaria del médico en formación con los diferentes miembros del equipo de salud son también procesos de afirmación y negación de su identidad narrativa.

Los nuevos instrumentos teóricos ofrecidos por el campo emergente de las llamadas ciencias de la complejidad han llegado a las discusiones de la investigación en educación, con las que autores como Deborah Osbergh han hecho un llamado de alerta para cuestionar la tradición de asumir que el mundo del cual damos cuenta en el aula, a través del lenguaje y la representación, puede ser separado del propio proceso del conocer en la interacción cotidiana con la realidad, en nuestro caso, del campo clínico.[14]

Esto lleva a que en ciertos contextos, como los procesos de construcción del conocimiento de un estudiante, que parte de un proceso interpretativo en torno a un fenómeno específico (por ejemplo, la percepción del alumno en la exploración clínica frente a la información adquirida en los libros o brindada por el tutor), se puedan presentar discrepancias en la forma en la cual el que habla y el que escucha y valida dan cuenta del mismo fenómeno.

Esto se observa en el caso de Gabriela, quien se encontraba en el proceso de llegar a la misma conclusión que el internista, expresando su testimonio de una forma diferente a la esperada por el doctor Anaya, con lo que se interrumpió el proceso de construcción del conocimiento significativo. La médica interna contaba con elementos suficientes para fundamentar la afirmación de que la transfusión no estaba indicada como condicionante para la colocación del catéter de hemodiálisis.

Como es de esperarse, la alumna se enfrenta a la necesidad de adoptar las formas de validación y expresión del conocimiento exigido por el tutor y la comunidad hermenéutica dominante para poder continuar siendo parte del grupo. Su respuesta subordina la posibilidad de sustentar sus afirmaciones (y exponer su proceso de razonamiento) a la obligación de citar una fuente legítima para su interlocutor.

Las dimensiones narrativas del grupo, junto con los sistemas de validación epistémica, estarán estrechamente relacionadas con la forma en la cual se aceptará o no el ingreso de un nuevo miembro y la adaptación del mismo al entorno, como es el caso del ingreso del estudiante al campo clínico del hospital.

Por lo tanto, los mecanismos de validación epistémica formarán parte de las estructuras normativas informales que permitirán la continuidad y reproducción de las estructuras de poder existentes, como propusimos en un trabajo previo en el que señalamos la existencia de estructuras normativas formales e informales al interior de las instituciones hospitalarias.[15]

Definimos como *estructuras normativas formales* el conjunto de reglamentos, principios, protocolos y discursos representativos de la identidad "oficial" que una organización presenta como referente para el comportamiento y las acciones de sus integrantes.[15]

Podemos definir como *valores morales* aquellas afirmaciones en torno a lo que es moralmente aceptable o deseable frente a lo que no lo es, compartidas por un grupo o defendidas por una persona. Entendemos como *valores epistémicos*, el conjunto de conocimientos y estrategias de validación de estos que se consideran valiosos al interior de una comunidad específica.[15]

Identificamos como *estructuras normativas informales* el conjunto de "reglas no escritas" que determinan la forma de comportamiento de los grupos y personas que componen la organización, determina-

das por los valores morales y epistémicos que en un momento específico se presentan como dominantes, en el contexto de las relaciones de poder sostenidas dentro de la organización, así como la estructura que estas adoptan.

Estos sistemas normativos formales e informales podrían explicar en parte los fundamentos, planteados por Plsek, que rigen el comportamiento de los sistemas formales e informales de las organizaciones.[8]

En el contexto formativo, las estructuras normativas informales observadas al interior del hospital podrían determinar el currículum oculto propuesto por Hafferty en 1988.[16] Este consiste en las interacciones interpersonales entre profesores y estudiantes, que, junto con las conversaciones que se sostienen en los pasillos, en el café, los valores sociales, las normas y la cultura popular reflejadas en dichas conversaciones, así como la influencia de los diferentes "modelos a seguir" que el estudiante puede observar tanto en sus superiores como en sus pares, influyen en la forma y el contenido de lo que los estudiantes aprenden.[17]

Podemos sugerir entonces que, en el contexto de la interrelación cotidiana entre los individuos al interior de la organización hospitalaria, surgen estructuras normativas informales que fundamentan y validan el comportamiento de los grupos.

Las normas surgidas de los sistemas formales pueden estar muy alejadas de las normas de los sistemas informales, las cuales exigen de las personas que están insertas en estos últimos, un comportamiento distinto al promovido en el discurso de la organización hospitalaria.

Las estructuras normativas informales están determinadas por el mantenimiento de ciertas disposiciones en las relaciones de poder y los discursos dominantes de validación, tanto de valores morales como de valores epistémicos que las mantienen y reproducen.

Consideremos entonces dos dimensiones de valoración que pueden formar parte de los sistemas normativos al interior del hospital al que se integran los estudiantes al iniciar sus ciclos clínicos, la *valoración moral* y la *valoración epistémica*.

Valoración moral

Para definir los conceptos de *valoración moral* y de *valores morales* debemos recurrir a los orígenes del significado de *moral*, la cual proviene de la palabra griega *moros* (έΘoζ), traducida como *hábito*. Por lo tanto, para nuestra discusión nos referiremos a "ese espacio externo y público, espacio colectivo en el cual se construyen normas valorativas, como las normas que una sociedad específica puede construir en torno a lo considerado como bueno, malo, correcto e incorrecto, deseable o indeseable".[18]

La moral, objeto de estudio de la ética como filosofía práctica, puede considerarse como un conjunto de valores producidos en el seno de una comunidad específica, ubicada en un contexto histórico, social y cultural específico, lo que necesariamente la define como plural.

Podemos suponer la existencia de sistemas de validación moral que adoptan un carácter normativo a través de estructuras normativas que generan cohesión y permiten su reproducción.

Valoración epistémica

En los últimos años, dentro de la epistemología analítica ha crecido la preocupación por indagar sobre la forma como le asignamos un valor a un conocimiento específico y cómo justificamos y validamos ese valor. Tal y como señala Jesús Vega, a este movimiento algunos autores lo han denominado como *giro del valor* en el contexto de las investigaciones epistemológicas.[19]

Vega se refiere a que el cambio de rumbo en la epistemología se fundamenta en la necesidad de responder a la pregunta ¿Qué valor puede atribuírsele al conocimiento?, para lo que considera analizar "el estatus normativo, que se ha de otorgar a los logros epistémicos y sobre nuestro derecho a tales reclamaciones".[20] Podemos denominar como *valoración epistémica* el proceso de asignación de un valor a un conocimiento o creencia específica.

A continuación nos centraremos en el papel de los procesos de valoración epistémica de las comunidades hermenéuticas dentro de la organización hospitalaria, así como en la posibilidad de identificar situaciones de injusticia epistémica discriminatoria[21] en las dos dimensiones que propone la filósofa Miranda Fricker:[6] la *injusticia testimonial* y la *injusticia hermenéutica*.

El hospital como comunidad hermenéutica y la injusticia epistémica discriminatoria

Partiendo de lo hasta ahora discutido, podemos afirmar que en el hospital se generan diferentes actividades de construcción e interacción epistémica en el contexto de sistemas de validación del conocimiento que refuerzan su estructura de relaciones de poder.

Para el filósofo francés Michel Foucault, las *relaciones de poder* se encuentran presentes en todos los momentos de interacción social.[22] El poder se encuentra directamente relacionado con la producción y validación del conocimiento, así como con la generación de discursos y narrativas sobre la "verdad" que permiten que un sistema institucionalizado de relaciones de poder se sostenga mediante diferentes formas de control social.[23]

Un aspecto fundamental de su propuesta radica en la posibilidad productiva y liberadora que también puede derivar de la producción de nuevo conocimiento y de las nuevas formas de validarlo.[24]

Si partimos de esta definición de *poder*, podemos considerar que en el hospital existen estructuras de poder que generan discursos de validación del conocimiento y de validación moral.

Debemos entender que, de manera general, *discurso* se refiere a la forma de hablar o escribir con autoridad sobre algún tópico en específico. En el caso de Foucault, *discurso* se refiere a la forma de hablar, escribir o declarar posicionamientos en torno a la verdad, los cuales se ejercen desde una posición de poder específica para garantizar su reproducción.[22]

Como lo señala Miranda Fricker, el problema se genera cuando nos hacemos el siguiente cuestionamiento:

> Una premisa que se suele sostener en las discusiones sobre el valor del conocimiento es aquella que afirma que "el conocimiento es más valioso que la mera creencia verdadera". Ante esta premisa nos debemos hacer la pregunta ¿Qué hace al conocimiento más valioso que la mera creencia verdadera?[25]

Es en este momento cuando los sistemas de validación de las estructuras normativas de las instituciones, y de los grupos dominantes que las componen, definen el valor de una creencia o se le asigna la titulación de la creencia al conocimiento, si reúne los requisitos establecidos.

La interacción entre los grupos que componen la organización hospitalaria puede ser analizada desde la mirada de algunas de las propuestas más recientes de la epistemología social, mismas que proponen la existencia de *comunidades hermenéuticas*.[26]

Uno de los factores que permiten la cohesión de los diferentes grupos sociales al interior del hospital, para diferenciarse como comunidad hermenéutica, es lo que Sanford C. Goldenberg denomina *normas de creencia mutuas*. Estas se observan cuando un interlocutor plantea una afirmación con base en una creencia sobre el mundo o una verdad compartida por las personas que lo escuchan.[27]

En general se refiere a una afirmación o negación en el contexto de una creencia mutua. Podemos añadir que estas normas de creencia mutuas se sustentan en un conjunto de valores epistémicos compartidos.

Si consideramos que Gabriela, como estudiante de la Facultad de Medicina de la UNAM, ingresa a una comunidad hermenéutica diferente de la institución educativa de la cual proviene, e intenta desarrollar un proceso de aprendizaje crítico y autodirigido, como lo plantean los programas fundamentados en el constructivismo, entonces puede enfrentarse a un entorno de tensiones y resistencias, al no contar con los mismos valores epistémicos que el grupo de médicos e incluso residentes de los que se rodea.

Ella parte de la posibilidad de poder analizar de forma crítica la duda del doctor Anaya para fundamentar una respuesta en la que considera innecesaria la transfusión sanguínea, como se ha promovido en las aulas durante los primeros años de formación en la Facultad de Medicina, una comunidad hermenéutica diferente de la del doctor Anaya y los médicos que refuerzan su actuación, lo que deriva en la tensión entre dos comunidades hermenéuticas sujetas a una relación de poder.

Cuando existen tensiones entre los sistemas valorativos de los distintos grupos que interactúan en la relación formativa, dentro del contexto hospitalario, es esperado que se generen conflictos, mismos que pueden llegar a manifestarse con componentes de marginación y de prejuicio hacia los miembros de grupos subordinados, entre los que se pueden encontrar los estudiantes o residentes de menor jerarquía. Este escenario permite la generación de situaciones de *injusticia epistémica discriminatoria*".[21]

Fricker propone que todos los individuos tienen la necesidad de que los miembros de la comunidad en la cual se desenvuelven reconozcan su capacidad de conocer o dar cuenta del mundo (*capacity as knower*)[21] y contribuir a la *capacidad de entendimiento* colectiva de la comunidad.

En sus últimos trabajos, la autora replantea la categoría de injusticia epistémica desarrollada en sus primeras obras para considerarla como un "concepto paraguas, abierto a nuevas ideas".[6] Dentro de este paraguas, propone la categoría de injusticia epistémica discriminatoria, misma que diferencia de la *injusticia epistémica distributiva*, la cual se refiere a la falta de equidad en la distribución de bienes epistémicos como la educación o la información, concepto que no retomaremos en esta discusión.

La injusticia epistémica discriminatoria puede manifestarse al menos en dos dimensiones:

- Como *injusticia testimonial*, cuando la persona o grupo de personas que escuchan califican con un nivel de credibilidad nulo o escaso el testimonio de una persona que habla con base en un prejuicio.
- Como *injusticia hermenéutica*, cuando existe una brecha entre los recursos interpretativos colectivos y los recursos interpretativos de una persona que quiere hablar, lo cual pone a esta última en desventaja cuando intenta dar sentido a su experiencia. La injusticia hermenéutica ocurre antes de la acción comunicativa. Sucede cuando un sujeto se encuen-

tra en una situación de marginación hermenéutica (o que pertenece a un grupo que no cuenta con acceso a una participación equitativa en la generación de significados sociales).[6]

Fricker sostiene que cuando existe una participación hermenéutica en situaciones de inequidad respecto a algunas áreas significativas de la experiencia social (como la enfermedad y la muerte), los miembros de los grupos en desventaja se encuentran "hermenéuticamente marginados".[21]

Esta noción de marginación la define como moral y política, la cual indica subordinación y exclusión de prácticas de especial valor para el participante.

Discusión

Retomando la relación docente-alumno entre Gabriela y el doctor Ayala en el proceso de exploración de la paciente, cuando la alumna pretende dar cuenta de los hallazgos y los posibles significados de lo que ha percibido para la integración del razonamiento clínico, se observa una minusvaloración de su testimonio.

El fundamento del doctor Anaya para rechazar el testimonio de Gabriela se fundamenta en una expresión semántica inadecuada a la formulación esperada ("… creo que no es urgente que se transfunda para el procedimiento…"). Sin embargo, cuando la alumna refiere que su testimonio emitido parte de una *creencia* y no de un conocimiento fundamentado en una referencia bibliográfica ante los hallazgos encontrados, la respuesta del médico es de desprecio al esfuerzo racional de la alumna, por lo que este le exige que exponga los mecanismos de validación del juicio emitido.

Cuando se rechaza un testimonio del alumno por el simple hecho de provenir del alumno, podemos entonces asumir que nos encontramos ante una situación de *injusticia epistémica discriminatoria*.

Cuando el tutor margina el testimonio del alumno, al exigirle que responda con recursos interpretativos con los que no cuenta, respaldado por otros miembros del equipo médico, quienes sí comparten estos recursos interpretativos, podemos asumir que se presenta una situación de *injusticia hermenéutica*.

Podemos concluir que los escenarios hospitalarios, que presenten riesgos de propiciar la generación de situaciones de injusticia epistémica discriminatoria, son escenarios en los cuales los estudiantes, internos y residentes presentan un estado de mayor vulnerabilidad para el adecuado desarrollo de su proceso de formación médica.

La relación de poder asimétrica en la cual se observan situaciones de injusticia epistémica discriminatoria también se puede observar en la relación que sostiene la paciente con Gabriela.

Es frecuente encontrarse circunstancias en las cuales el paciente o familiar desacredita la opinión del estudiante, interno o residente, al observar la forma en la cual los médicos o compañeros de mayor jerarquía marginan su testimonio y sus juicios clínicos. La señora Martínez rechaza que Gabriela le tome una muestra, dado que considera que la interna no cuenta con las habilidades y los conocimientos suficientes, todo a partir de la escena observada en el pase de visita matutino.

Si el médico en formación adquiere las habilidades para adaptarse a la comunidad hermenéutica empoderada que lo margina, puede llegar a superar dicha marginación, adquiriendo eventualmente los recursos interpretativos del colectivo.

Dado que la injusticia epistémica discriminatoria se puede presentar en el contexto de la confrontación de distintos modelos de conocimiento surgidos de diversidades epistémicas entre grupos vulnerables y grupos empoderados de personas, el alumno puede aprender a reproducir las prácticas de marginación hacia otras personas y grupos vulnerables.

Esto se puede observar en la transformación de la relación de poder que un alumno sostiene con el paciente y su familia, a lo largo de sus años de formación médica en el hospital. Cuando la comunidad de médicos de mayor jerarquía le otorgan gradualmente el reconocimiento de "conocedor", el paciente lo sitúa también en una situación privilegiada en la relación de poder.

Como lo señala Havi Carel, los pacientes son especialmente vulnerables a encontrarse ante situaciones de injusticia epistémica.[28] La enfermedad, sus interpretaciones valorativas y la construcción de escenarios posteriores a la toma de decisiones, se encuentran profundamente vinculadas con la experiencia vivida por el paciente.

El paciente puede sostener un testimonio que parte de la dimensión existencial de "estar enfermo". Su testimonio se construye como narrativa, aunque esta narrativa no suele ser considerada como conocimiento válido por parte de la institución médica.

El antropólogo Eduardo Menéndez considera que la narrativa del paciente, que da cuenta de su propia historia y proceso de salud-enfermedad, forma parte de un conocimiento que, cuando se encuentra sistematizado, suele pertenecer a un sistema de conocimiento subordinado al modelo médico hegemónico.[29]

Este conocimiento se enfrentará al conocimiento validado y defendido por los miembros del equipo médico y frecuentemente por los miembros de su propia familia, en el proceso de toma de decisiones sobre su proceso de atención médica.

Conclusiones

Las prácticas de injusticia epistémica discriminatoria en el contexto hospitalario aumentan, además de todo lo expuesto, las condiciones de vulnerabilidad del médico en formación.

Una vez internalizadas y aceptadas las normas informales de la organización, los egresados de estos ambientes formativos presentan el riesgo de reproducir las acciones de injusticia discriminatoria hacia pares, subordinados y pacientes.

Estos ambientes y comportamientos organizacionales deben ser identificados e intervenidos. Dada la complejidad del objeto de intervención, es necesaria la intervención de las instituciones educativas en coordinación con las de salud.

Para poder orientar las estrategias de intervención, se deben realizar mayores esfuerzos de investigación educativa y comportamiento organizacional, aprovechando las herramientas metodológicas de las ciencias de la complejidad, como lo han propuesto Ralph Stacey,[30,31] desde su teoría de la investigación narrativa reflexiva para la dirección de organizaciones; Michael A Peters, al hablar de sistemas de conocimiento y educación; Tamis Haggis, quien parte de la contextualidad del conocimiento; Mark Olssen, que retoma a Foucault al proponer su teoría de la complejidad en la educación, entre muchos otros.[32] Para ello, las metodologías de la investigación cualitativa pueden ayudar a proponer intervenciones efectivas que permitan disminuir la normalización de los eventos de injustica epistémica discriminatoria.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Consejo C, Viesca Carlos. Narrativa y entrevistas retomadas del protocolo de investigación cualitativa con los temas de bioética, formación médica y calidad de los servicios de salud, implementado por Consejo y Chapela Carolina y Viesca, Treviño Carlos A. registrado bajo el título "Repercusión de las relaciones entre el personal médico y la calidad de la Prestación de Servicios Médicos Institucionales" No. Registro 2004-3702 0001. México: IMSS; 2004.
2. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Programa Académico Internado Medico, 2016. México, UNAM; 2016. Disponible en http://fournier.facmed.unam.mx/deptos/seciss/images/docs/1011.pdf [Consultado el 9 de mayo de 2016]
3. Consejo C, Viesca C. Ética y relaciones de poder en la formación de médicos residentes e internos. Bol Mex His Fil Med. 2008;11(1):16-20.
4. Bourdieu P, Passeron JC. Reproduction in Education, Society and Culture. 2nd ed. London: SAGE; 1990. pp. 69-107.
5. Hamui-Sutton A, Varela-Ruiz M, González-Quintanilla E, Vives-Varela T, Uribe-Martínez G, Morales-Castillo JD. Gestión académica de los ciclos clínicos: Relaciones y tensiones entre la universidad y el hospital. Inv Ed Med. 2016;5(18):67-74.
6. Fricker M. Epistemic Injustice. Power and the Ethics of Knowing. Oxford, UK: Oxford University Press; 2007.
7. Robbins P, Judge A. Organizational Behavior. 16th ed. New Jersey: Pearson; 2015. pp. 2-37.
8. Plsek P. Complexity and the Adoption of Innovation in Health Care. En: Accelerating Quality Improvement in Health Care Strategies to Speed the Diffusion of Evidence – Based Innovations. Conferencia realizada en Washington D.C enero 27-28, 2003 National Institute for Health Care Management Foundation, National Committee for Quality Health Care. Disponible en http://www.nihcm.org/pdf/Plsek.pdf [Consultado el 9 de mayo de 2016]
9. Stacey D. Complexity and Creativity in Organizations. San Francisco: Berrett-Koehler; 1996.
10. Darrouzet C, Wild S. Participatory Ethnography at Work: Practicing in the Puzzle Palaces of Large, Complex Healthcare Organization. In: Cefkin M. Ethnography and the Corporate Encounter. Reflections on Research in and of Corporations. Studies in public and applied anthropology. 2nd Ed. Oxford: Berghahn Books; 2010. pp. 61-95.
11. Swartz D. Culture and Power. The sociology of Pierre Bourdieu. Kindle Ed. Chicago: The University of Chicago Press; 1997. pp. 95-143.
12. Ricoeur P. Oneself as Another. Chicago: The University of Chicago Press; 1992. pp. 113-68.
13. Kemp P. Sabiduría práctica de Paul Ricoeur. México: Fontamara; 2011. pp. 31-52.
14. Osbergh D. From Representation to Emergence: Complexity's challenge to the epistemology of schooling. En: Mason M (Comp.). Complexity Theory and the Philosophy of Education. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2008.
15. Consejo C. Adultos mayores, vulnerabilidad y relaciones de poder: conflictos bioéticos en la solicitud de renuncia terapéutica. Tesis para obtener el grado de Maestría en Humanidades en Salud. México: Universidad Nacional Autónoma de México. Programa de Posgrado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud; 2013. Disponible en http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/9QTVH4KMTPVI7DRF3XNPDCRBDR2N5M6LE8QQDHU1J67KI1DPYB-00077?func=full-set-set&set_n umber=004769&set_entry=000001&format=999 [Consultado en mayo de 2016].
16. Hafferty FW. Beyond Curriculum Reform: Confronting Medicine's Hidden Curriculum. Acad Med. 73(4): 403-7.

17. Paul D, Ewen SC, Jones R. Cultural competence in medical education: aligning the formal, informal and hidden curricula. Adv Health Sci Educ Theory Pract.19(5):75-8.
18. Consejo C. Los límites de la Bioética. En: Torres Viloria (ed.). Temas Selectos de Medicina Interna. México: Colegio de Medicina Interna de México. A.C. / Nieto Editores; 2015. pp. 33-38.
19. Fernández MA. Normas, virtudes y valores epistémicos. Ensayos de epistemología contemporánea. México: UNAM, Instituto de Investigaciones Filosóficas; 2011.
20. Vega J. Reseñas Bibliográficas. Diánoia. Mayo 2013;58(70):215-9. Disponible en http://www.scielo.org.mx/pdf/dianoia/v58n70/v58n70a10.pdf
21. Fricker M. Epistemic justice as a condition of political freedom? Synthese. 2013;190(7):1317-32.
22. Foucault M. Microfísica del Poder. Tercera ed. Madrid: La Piqueta; 1992.
23. Foucault M. The eye of power. En: Power/knowledge: selected interviews and other writings 1972-1977. Gordon C (ed.). New York: Pantheon Books; 1990.
24. Foucault M. Tecnologías del Yo. Barcelona: Paidós Ibérica; 1996.
25. Fricker M. Valor del conocimiento y la prueba del tiempo. En: Valdés M, Fernández MA. Compiladores. Normas, virtudes y valores epistémicos. Ensayos de epistemología contemporánea. México: UNAM, Instituto de Investigaciones Filosóficas; 2011.
26. Brady M, Fricker M. The Epistemic Life of Groups. Essays in the Epistemology of Collectives. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016.
27. Goldberg S. Mutuality and Assertion. In: Brady M, Fricker M (eds.). The Epistemic Life of Groups. Essays in the Epistemology of Collectives. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016.
28. Carel H, Kidd IJ. Epistemic injustice in healthcare: a philosophical analysis. Med Health Care Philos. 17 (4):529-40.
29. Menéndez E. Modelo hegemónico, modelo alternativo subordinado, modelo de autoatención. Caracteres estructurales. En: La antropología médica en México. Universidad Autónoma Metropolitana (UAM). Primera ed. México: UAM; 1992. pp 97-113.
30. Stacey R. Tools and Techniques of Leadership and management: Meeting the challenge of complexity. New York: Routledge; 2012.
31. Stacey R. Managing the Unknowable. Strategic Boundaries Between Order and Chaos in Organizations. San Francisco: Jossey-Bass Publishers; 1992.
32. Mason M (editor). Complexity Theory and the Philosophy of Education. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2008.

Al índice