del Instituto Mexicano del Seguro Social

IMSS

ISSN 0443-511

volumen 57 número 5 septiembre-octubre 2019

ISSN electrónico 2448-5667

Prevención de la preeclampsia con ácido acetilsalicílico

Víctor Godínez *et al.*

Aportaciones originales

Síndrome de sobreposición asma-enfermedad pulmonar obstructiva crónica: perfil clínico-funcional
Che-Morales JL *et al.*

Artículos de revisión

Microbiota, cáncer e inmunoterapia
Cabezón-Gutiérrez L *et al.*

Artículos de opinión

Hipertensión arterial pulmonar desde la evaluación del riesgo al tratamiento combinado
Santos-Martínez LE *et al.*

Casos clínicos

Coexistencia de micosis fungoides y trombocitemia esencial con mutación *JAK2V617F*
Espinosa-Valdespino L *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. 57 núm. 5 septiembre-octubre 2019

DIRECTOR GENERAL

Zoé Alejandro Robledo Aburto

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

Víctor Hugo Borja Aburto

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD

Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

César Raúl González Bonilla

TITULAR DE LA DIVISIÓN DE EVALUACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Joaquín González Ibarra

EDITORES EMÉRITOS

Francisco Olvera Esnaurrizar
Juan Manuel Sauceda García
Francisco Espinosa Larrañaga

EDITOR

César Raúl González Bonilla

EDITORES ASOCIADOS

Francisco Antonio Blanco Favela
José Efrén Israel Grijalva Otero
Marcelino Hernández Valencia
Irma Isordia Salas
Juan Manuel Mejía Aranguré
Moisés Mercado Atri
Rodolfo Rivas Ruiz
Niels Agustin Hansen Wacher Rodarte

CONSEJEROS EMÉRITOS

Silvestre Frenk Freund
Alberto Lifshitz Guizberg

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
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

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Australia
Paul Z. Zimmet
Colombia
Hugo Castaño Ahumada
Estados Unidos
Jaime Davison
Horacio Jinich Brook
Erlo Roth
Horacio Toledo Pereyra
España
Carlos Campillo Artero
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
Academia Nacional de Medicina de México
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
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

ASISTENTE EDITORIAL

Perla Irene Dovalina Cruz

CUIDADO DE LA EDICIÓN

Iván Álvarez Hernández
Omar Vivas Medrano

DISEÑO GRÁFICO

Mylene Araiza Márquez

La 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 Investigación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725 Ciudad de México, México. La Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE, PubMed, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, EMBASE, Redalyc. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2017-053013465500-203, 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.

ISSN-e 2448-5667
Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019;57(5):264-333.
Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores
Teléfono: (55) 56276900 ext. 21258
Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

En este número

In this issue

La imagen

En portada: *Toma de presión*

Editorial
Editorial

267
Juicio clínico: el método científico aplicado a la clínica
Clinical Judgment: the scientific method applied to medical attention
Juan Osvaldo Talavera

Cartas al editor
Letters to the editor

269
Auge del IMSS en *Roma*
Boom of the IMSS in Roma film
José Luis Sandoval-Gutiérrez

Aportaciones originales
Original contributions

270
Prevención de la preeclampsia con ácido acetilsalicílico
Acetylsalicylic acid in prevention of pre-eclampsia
Víctor Godínez,
Víctor Junior Godínez-Vázquez,
Paulina del Rocío Godínez-Vázquez,
Gloria Patricia Sosa-Bustamante,
Luz Verónica Díaz de León-Morales

277
Creatinina sérica como pronóstico de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo
Creatinin as predictor value of mortality in patients with acute coronary syndrome
Anel Gómez-García,
Jorge Cruz-Balandrán,
Alejandro Villatoro-Martínez,
Cleto Alvarez-Aguilar

284
Síndrome de sobreposición asma-enfermedad pulmonar obstructiva crónica: perfil clínico-funcional
Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: clinical-functional profile
José Luis Che-Morales,
Jorge Valle-Piña,
Jaber Carrillo-Chan

291
Análisis del perfil epidemiológico de la comunidad indígena de Hueyapan, Morelos
Analysis of the epidemiological profile of the indigenous community of Hueyapan, Morelos
Francisca Angélica Hernández-Torres
Nereyda Hernández-Nava

Clic en los títulos

Artículos de revisión

307
Factores asociados a deserción en consulta externa en hospital del Seguro Social del Perú
Factors associated with dropout in outpatient clinic in a Peruvian Social Security hospital
Cristian Díaz-Vélez, Vicente A. Benites-Zapata, Eric Ricardo Peña-Sánchez, Moisés Apolaya-Segura, Diego Urrunaga-Pastor

Artículos de revisión
Review article

299
Microbiota, cáncer e inmunoterapia
Microbiota, cancer and immune therapy
Luis Cabezón Gutiérrez.
Magda Palka-Kotlowska.
Sara Custodio-Cabello.
Maria Luisa Villamayor-Delgado.
Ana Isabel Franco-Moreno.
Parham Khosravi-Shahi

Artículo de opinión
Opinion article

314
Hipertensión arterial pulmonar desde la evaluación del riesgo al tratamiento combinado
Pulmonary arterial hypertension from the risk assessment to combined treatment
Luis Efren Santos-Martínez
Luis Antonio Moreno-Ruiz
Carlos Cabrera-Ramírez
Beatriz Carolina Mendoza-Pérez
Héctor Galván-Oseguera
José Antonio Magaña-Serrano
Karina Lupercio-Mora
Guillermo Saturno-Chiu

Casos clínicos
Clinics cases

324
Calcificación coroidea asociada a condrocalcinosis
Choroidal calcification associated to chondrocalcinosis
Julia Neftalí Pérez-Zavala, Julio Alejandro Blanco-D'Mendieta, Manuela Alejandra Flores-Peraza, Elizabeth Calderón-Taboada

329
Coexistencia de micosis fungoides y trombocitemia esencial con mutación *JAK2V617F*
Coexistence of mycosis fungoides and essential thrombocythemia with JAK2V617F
Laura Espinosa-Valdespino, Marissa de Jesús Quintal-Ramirez

Juicio clínico: el método científico aplicado a la clínica

Clinical Judgment: the scientific method applied to medical attention

Medical care based on technical rationality, along with "Evidence-Based Medicine", converted the doctor in an operative technician and relegated the participation of the patient, only with his disease. The health-disease phenomenon results from the complex patient-environment interaction over time. The management of this intricate situation led the development of Clinical Judgment -scientific method applied to the clinic-, and is described in the "Architecture of Clinical Research". Dr. Alvan R. Feinstein wrote, "*There is nothing in such description [of the concepts] that a sensible physician, experienced in health care, does not know, or cannot understand*."

La atención médica basada en la racionalidad técnica, junto con la *medicina basada en la evidencia*, ha convertido al médico en técnico operador y llevó al paciente a participar únicamente con su enfermedad. El fenómeno salud-enfermedad es resultado de la compleja interacción paciente-ambiente a través el tiempo. El manejo de esta situación promovió el desarrollo del *juicio clínico* –el método científico aplicado a la clínica-, y está descrito en la "*Arquitectura de la investigación clínica*". El Dr. Alvan R. Feinstein escribió: "*No hay nada en esa descripción (de conceptos) que un médico sensato, con experiencia en atención médica, no conozca, o no pueda comprender*".

Keywords: Thinking; Clinical Medicine; Evidence-Based Medicine; Clinical Judgement; Scientific Method

Palabras clave: Pensamiento; Medicina Clínica; Medicina Basada en la Evidencia; Juicio Clínico; Método Científico

Juan Osvaldo Talavera[a]

[a]Centro Médico ABC Campus Observatorio, Departamento de Enseñanza. Ciudad de México, México

Comunicación con:
Juan Osvaldo Talavera
Teléfono: 55 5273 8000
Extensiones: 8497 y 8398
Correo electrónico:
jotalaverap@abchospital.com

El avance tecnológico ha dominado durante el último siglo, por lo tanto, no resulta extraño constatar que el modelo actual de atención médica esté basado en la racionalidad técnica. El desarrollo de métodos diagnósticos de mayor precisión y cada vez más expeditos, así como de procedimientos terapéuticos que, aunque no implican una solución rotunda, sí son más costosos, de acceso restringido y, en la mayoría de los casos, con mínimos beneficios, han dirigido el quehacer médico hacia lineamientos generales sin consideraciones individuales. Los médicos nos hemos convertido en técnicos operadores, mientras que los pacientes ya solo participan con su enfermedad.

El desarrollo tecnológico es deseable, pero debe ser precedido por el principio básico que le ha dado origen: mejorar la vida del ser humano. El punto de partida del quehacer médico es la persona que busca aliviar sus dolencias o mantenerse saludable; para lograrlo requiere de la presencia indispensable de otra persona, su médico, pues ningún instrumento diagnóstico ni terapéutico es capaz de entenderlo. *Solo aquel que siente, puede comprender las dolencias de su paciente*. Y así, sintiendo y comprendiendo, debe abordarse la atención médica y reconocer que la enfermedad es una alteración del funcionamiento armónico del organismo.

La pérdida de la homeostasis es consecuencia del encuentro entre las condiciones genéticas del paciente, su desarrollo y el posterior envejecimiento, en interacción con su ambiente. El conjunto de estos elementos que interactúan a través del tiempo provoca un complejo suceso, cuyo abordaje a través del *modelo de medicina basada en la evidencia* se ha sobresimplificado, al dirigir los esfuerzos de atención con predominancia en el diagnóstico y tratamiento.

El actual concepto del médico promedio está circunscrito a aquel que es buen técnico, capaz de seguir lineamientos, y ha dejado a un lado la reflexión personal basada en el método científico, con lo que la objetividad ha salido de la ecuación. La medicina basada en la evidencia tan solo expresa la relación entre las maniobras, pero de ninguna manera dictamina el quehacer sobre el malestar que aqueja al paciente. Su principio básico, el de tener evidencia, no es propio de su método, sino

de toda la ciencia, incluida la Medicina; esta siempre se ha sustentado en el conocimiento y la documentación de hechos. Los diseños de investigación tan exaltados como la piedra fundamental de la medicina basada en la evidencia, solo se refieren a la forma de recolectar la información y no a la relevancia del contenido.[1] Con, o sin intención, la medicina basada en la evidencia, que debió haber funcionado como un instrumento más de apoyo, se convirtió en fuente única y absoluta de comprensión de la Medicina. En la actualidad, nuestra orientación médica se dirige a la diagnóstico-terapia como el nuevo principio de inspiración y seguridad, olvidándonos de quién es el paciente, de la comprensión plena de la alteración que sufre y del curso que habrá de seguir, conceptos que debemos recuperar, recordando la historia natural o curso clínico de la enfermedad.[2,3,4] Ningún método, al generar o hacer uso de información, puede sustituir el pensamiento reflexivo del médico.

El conocimiento utilizado en la Medicina es científico y el abordaje aplicado a través de la reflexión conocida como *juicio clínico*[5] es el ejercicio pleno del *método científico aplicado a la clínica*. Por esta razón, resulta atractivo implementar estrategias que garanticen una formación médica que, además del uso de cuantos recursos técnicos y terapéuticos existan, promueva el ejercicio reflexivo y constante, y que tenga como objetivo principal la comprensión plena del paciente, de sus dolencias, del curso esperado de las mismas y de la magnitud objetiva del posible beneficio de nuestras acciones. La aplicación del método científico en la clínica ha sido descrita con amplitud, pero de manera insistente y con gran detalle por el Dr. Alvan R. Feinstein, en artículos y libros que refieren los términos *Clinical Judgment*[5] (juicio clínico) y *Architecture of Clinical Research*[2,3,4,6] (arquitectura de la investigación clínica). El mismo autor escribió: "*No hay nada en dicha descripción (de conceptos) que un médico sensato, con experiencia en atención médica, no conozca, o no pueda comprender*".

Referencias

1. Talavera JO, Roy-García I, Palacios-Cruz L, Rivas-Ruiz R, Hoyo I, Pérez-Rodríguez M. De vuelta a la clínica. Métodos I. Diseños de investigación. Mayor calidad de información, mayor certeza a la respuesta. Gac Med Mex. 2019;155(4):399-405.
2. Feinstein AR. Clinical Biostatistics. III. The architecture of clinical research. Clin Pharmacol Therap. 1970;11(3):432-441.
3. Feinstein AR. Clinical Biostatistics. IV. The architecture of clinical research. Clin Pharmacol Therap. 1970;11(4):595-610.
4. Feinstein AR. Clinical Biostatistics. V. The architecture of clinical research. Clin Pharmacol Therap. 1970;11(5):755-771.
5. Feinstein AR. Clinical Judgement. New York, USA: Krieger; 1976.
6. Talavera JO, Wacher-Rodarte NH, Rivas-Ruiz R. Investigación clínica III. Estudios de causalidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(3):289-294.

Cómo citar este artículo: Talavera JO. Juicio clínico: el método científico aplicado a la clínica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;57(5):267-8.

Auge del IMSS en *Roma*

Boom of the IMSS in *Roma* film

José Luis Sandoval-Gutiérrez[a]

[a]Secretaria de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Paramédicos. Ciudad de México, México

Comunicación con: José Luis Sandoval-Gutiérrez
Teléfono: 55 5487 1700, extensión 5182
Correo electrónico: sandovalgutierrez@gmail.com

Gracias a la oscarizada obra de Alfonso Cuarón, muchos mexicanos han identificado la importancia que, desde hace décadas, ha tenido el IMSS en la vida cotidiana de los ciudadanos. Esta película nos remonta a la época de mayor relevancia del Instituto y nos hace reflexionar acerca de la necesidad de que vuelva a ser reconocido como una de las instituciones de salud y seguridad social más importantes del mundo.

Palabras clave

Medios Audiovisuales, México, Seguridad Social

Thanks to the Oscar-winning picture of Alfonso Cuaron, many Mexicans have identified the importance that the IMSS has had in the daily lives of citizens for decades. This film takes us back to the most important time of the Institute and makes us reflect on the need of being recognized again as one of the most important health and social security institutions in the world.

Keywords

Video-Audio Media, Mexico, Social Security

Roma, la película del galardonado director mexicano Alfonso Cuarón,[1,2] presenta una visión autobiográfica del México de los años 70. Esta obra es protagonizada por una familia de clase media avecindada en la colonia Roma que vive los acontecimientos deportivos, culturales, científicos, políticos y sociológicos de la capital del país.

Esta vuelta a la nostalgia nos permite ver a un padre de familia de profesión médico, que llega cotidianamente a casa portando con orgullo la bata del IMSS; el núcleo familiar está conformado por la esposa, titulada de Química, y sus cuatro hijos, quienes esperan con ansiedad el arribo del papá después de una jornada laboral, y con quien conviven en la cena, para después disfrutar de la obligada sesión de televisión nocturna de corte cómico. Además, convive con esta familia la trabajadora doméstica, que durante la película requiere de servicios médicos y es llevada al IMSS para ser manejada de un embarazo que desgraciadamente termina en óbito.

La semblanza que hace la película muestra el profesionalismo del personal de salud para acompañar a la paciente en este evento; se puede apreciar a enfermeras y médicos luchando, a pesar del pronóstico, por la vida del producto, y se da consuelo y apoyo en los momentos de mayor algidez.

El IMSS, al paso de los años, ha tenido opacidad en el antiguo brillo de sus siglas, la opinión pública ha sido cruel en demasía con el mayor sistema de medicina social del mundo; en muchas ocasiones el personal que ahí labora no se siente identificado ni apoyado por su institución, pero tampoco por los usuarios.

Un sistema de salud funcional debe tener una correspondencia mutua, donde el respeto y el reconocimiento por ambas partes sean la base esencial de una buena relación.

Los nuevos vientos de cambio que soplan en nuestro país deberán corregir el rumbo para volver a esa mirada admirable, con la que se observaba a esta institución hace más de 40 años.

Referencias

1. Internet Movie Database. Alfonso Cuarón. IMDB; 2018. Disponible en: https://www.imdb.com/name/nm0190859/
2. Lima L. "Roma" de Cuarón en los Oscars 2019: 5 claves para entender el aclamado filme del director mexicano con la que vuelve a conquistar México y medio mundo. BBC Mundo; 2019. Disponible en: https://www.bbc.com/mundo/noticias-46532625

Cómo citar este artículo: Sandoval-Gutiérrez JL. Auge del IMSS en *Roma*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019; 57(5):269.

Al índice

Prevención de la preeclampsia con ácido acetilsalicílico

Víctor Godínez,[a] Víctor Junior Godínez-Vázquez,[a]
Paulina del Rocío Godínez-Vázquez,[a]
Gloria Patricia Sosa-Bustamante,[b]
Luz Verónica Díaz de León-Morales[c]

Acetylsalicylic acid in prevention of pre-eclampsia

Background: Pre-eclampsia (PE) is an important cause of morbidity and mortality in our country.
Objective: Evaluate if the administration of acetylsalicylic acid (ASA) at a low dose reduces its presence.
Methods: Comparative, cohort study. Pregnant women with risk factors for PE: Primigravidae, PE antecedent and twin pregnancy were included. Primigravidae and multigested with previous vascular pathology weren't included. Group 1: 150, 11 excluded, 80 mg ASA from week 20 at the end of pregnancy. Group II: 150, without ASA. The presence of PE or gestational hypertension (HG) was monitored. General data and clinical controls were taken. Chi square and relative risk (RR) were calculated.
Results: Group I: n = 139, 26 ± 5.6 years, 9% PE. Group II: n = 150, 25.5 ± 5.6 years, PE 20% (p = 0.01), RR 0.47 (95% CI 0.19 - 0.87) (p = 0.01), attributable risk -0.11 equivalent to an absolute reduction of 11% for PE in group I.
Conclusions: Pregnant women with risk factor for PE who received ASA diminished the risk of developing PE in 50%.

Keywords	Palabras clave
Pre-Eclampsia	Preeclampsia
Aspirin	Aspirina
Pregnancy	Embarazo

Recibido: 27/01/2020 **Aceptado**: 05/02/2020

Los trastornos hipertensivos del embarazo son causa importante de morbilidad grave, discapacidad crónica y muerte entre las madres, fetos y recién nacidos. Una cuarta parte de las muertes maternas en América Latina se encuentran relacionadas con estos trastornos, siendo la preeclampsia (PE) y la eclampsia las que mayor impacto tienen en la morbimortalidad materna y neonatal.[1]

La PE afecta del 3 al 5% de las mujeres embarazadas, siendo una condición materna multisistémica[2] que se diagnostica por la presentación combinada de hipertensión arterial y proteinuria; sin embargo, recientes definiciones incluyen también disfunción orgánica, tal como: insuficiencia renal, involucramiento hepático, complicaciones neurológicas y hematológicas, disfunción útero-placentaria o restricción en el crecimiento fetal.[3] Por lo anterior, debe detectarse y tratarse adecuadamente antes de la aparición de convulsiones (eclampsia) u otras complicaciones potencialmente mortales.[4]

Varios estudios han analizado la posibilidad de que bajas dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) en mujeres con alto riesgo de desarrollar PE podrían disminuir la prevalencia e incidencia de esta enfermedad.[5,6,7,8,9] A través de los años se han realizado varios ensayos clínicos en los que se analiza el papel del uso profiláctico de dosis bajas de AAS, con la intención de determinar si se puede prevenir la PE y otras complicaciones en mujeres con embarazos de alto riesgo.[10,11,12,13,14,15,16] Se ha demostrado que a dosis bajas el AAS incrementa la secreción trofoblástica del factor de crecimiento placentario y restaura la producción de citosinas adicionales, conduciendo a niveles observados en pacientes normotensas.[17,18]

Se han estudiado diferentes dosis de AAS, desde 60 hasta 160 mg al día para evaluar la dosis óptima eficaz, con resultados muy heterogéneos y que incluso se contraponen; destaca el estudio de Rotchell *et al.*,[19] de hace dos décadas, que no apoya el uso rutinario de dosis bajas de aspirina para la prevención de la PE o sus complicaciones.

Dados estos resultados, se han realizado en años recientes revisiones en metaanálisis, como el estudio de Roberge *et al.*,[20] en donde se concluye que dosis bajas de AAS (80-160 mg) reducen a la mitad el riesgo de PE y de restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU), cuando la administración se inicia en etapas tempranas del embarazo, sobre todo en aquellas mujeres con hipertensión crónica o con PE previa, sugiriendo programas de tamizaje en el

[a]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco-Pediatría No. 48, División de Ginecología y Obstetricia. León, Guanajuato, México
[b]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco-Pediatría No. 48, División de Investigación en Salud. León, Guanajuato, México
[c]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco-Pediatría No. 48, Dirección de Educación e Investigación en Salud. León, Guanajuato, México

Comunicación con: Víctor Godínez
Teléfono: 477 717 4800, extensión 31800
Correo electrónico: victor.godinez@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: los trastornos hipertensivos del embrazo son causa importante de morbilidad grave, discapacidad crónica y muerte entre las madres, fetos y recién nacidos, por lo que es necesaria la prevención de la preeclampsia (PE) en virtud de su alta morbimortalidad en México.

Objetivo: evaluar si la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis baja reduce la presencia de PE.

Métodos: estudio de cohorte, comparativo. Se incluyeron 300 mujeres embarazadas con factores de riesgo para PE: primigesta, antecedente de PE, embarazo gemelar. No se incluyeron las pacientes primigestas y multigestas con patología vascular previa. Grupo 1: 150, 11 excluidas, 80 mg AAS de semana 20 al final del embarazo. Grupo 2: 150, sin AAS. Se vigiló presencia de PE o hipertensión gestacional (HG). Se tomaron datos generales y controles clínicos. Se calculó Chi cuadrada y riesgo relativo (RR).

Resultados: grupo I: 139, 26 ± 5.6 años, PE en 9%. Grupo II: 150, 25.5 ± 5.6 años, PE 20% (p = 0.01). RR 0.47 (IC95%: 0.19 - 0.87) (p = 0.01), riesgo atribuible de -0.11 equivalente a una reducción absoluta del 11% para PE en grupo I.

Conclusiones: en mujeres embarazadas con factores de riesgo para PE que recibieron AAS, disminuye de forma significativa el riesgo de probabilidad de desarrollar PE a menos de la mitad.

primer trimestre del embarazo para identificar a las mujeres con alto riesgo para parto pretérmino o PE severa.

En otro metaanálisis realizado por Campos[21] se concluye que dosis bajas de AAS (entre 80-150 mg al día) en el primer trimestre y hasta las 16 semanas de gestación (SDG), en los casos de riesgo, contribuyen a la reducción en el riesgo de PE temprana.

Panagodage *et al.*[22] mostraron los mecanismos posibles por los cuales bajas dosis de AAS influyen en las células trofoblásticas *in vitro* afectadas por la PE a través de la modulación de secreción de citosinas, reduciendo la apoptosis a niveles vistos en células tratadas séricamente en normotensas y preveniendo la diferenciación de trofoblastos prematuros, comúnmente observados en PE.

Es por ello que el objetivo del presente estudio es evaluar si la administración de AAS a dosis de 80 mg al día reduce la presencia de esta enfermedad, cuando se administra a partir de la 20 SDG y hasta el fin del embarazo, en población mexicana.

Metodología

Se realizó un estudio de cohorte, comparativo, en el servicio de consulta externa de Obstetricia de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Gíneco-Pediatría No. 48 del Instituto Mexicano del Seguros Social (IMSS), de la ciudad de León, Guanajuato, México. Se incluyeron pacientes embarazadas con factores de riesgo para PE como: ser primigestas, tener antecedente de PE en embarazo previo o cursar con embarazo gemelar. No se incluyeron primigestas o multigestas con patología vascular previa, como hipertensión crónica, diabetes mellitus y nefropatías. A todas las participantes del estudio se les explicó la intención del mismo y se les solicitó la firma de consentimiento informado.

A las pacientes que reunieron los criterios de inclusión se les dio seguimiento durante su asistencia a la consulta externa y se clasificaron en dos grupos de acuerdo a una aleatorización a través de una tabla de números al azar.

El grupo 1 estuvo compuesto por las pacientes que recibieron 80 mg de AAS con Avicel como vehículo para una mejor dosificación y administración a partir de la 20 SDG y hasta el fin del embarazo; mientras que el grupo 2 recibió tabletas de estearato de magnesio durante el mismo tiempo. Durante el desarrollo del estudio se captaron los datos clínicos del control de consultas a través del expediente clínico. La aparición, o no, de PE se definió de acuerdo con los criterios para el diagnóstico de la PE y eclampsia de organizaciones internacionales,[1,23] además de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la Detección y Diagnóstico de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo,[24] en las que se considera diagnóstico de PE al comienzo de un nuevo episodio de hipertensión durante el embarazo, caracterizado por: hipertensión persistente (presión arterial diastólica > 90 mm Hg) y proteinuria sustancial (> 0.3 g cada 24 horas). Se define, a su vez, la hipertensión gestacional como la presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mm Hg y/o la presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mm Hg en una mujer previamente normotensa, después de la semana 20 de gestación, en dos tomas separadas por un intervalo de 4 o 6 horas entre una y otra, con ausencia de proteinuria.

La medición de la presión sanguínea se realizó de forma estandarizada y de acuerdo con la metodología descrita por la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la Detección y Diagnóstico de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo[24] y por la Guía de Práctica Clínica (GP) Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Preeclampsia en Segundo y Tercer Nivel de Atención,[25] con la indicación de que antes de tomar la tensión arterial con aparato aneroide, la paciente debía permanecer en reposo, sentada al menos 5 minutos, con el brazo a nivel del corazón, con ropa sin manga, midiéndose la tensión arterial en ambos brazos y, si en uno de ellos se registró más alta, se repitió la medición con un intervalo de 5 minutos, registrándose tanto la presión sanguínea sistólica como la diastólica. Además, se identificó la presencia, o no, de proteinuria por medio de examen de orina a las 20 y 36 SDG.

Se interrogó a las pacientes sobre sus datos demográficos, como su edad, así como el número de

gestaciones, la ganancia de peso durante el embarazo, el tipo de desenlace del embarazo (parto o cesárea), el peso del recién nacido, así como la clasificación de su estado nutricional al momento del nacimiento, la edad gestacional del recién nacido, mortalidad materna, mortalidad fetal, mortalidad y morbilidad perinatal. Además, se identificó en todas las pacientes el tipo de desenlace, ya fuera sana, PE leve o severa, así como hipertensión gestacional; además de la edad gestacional al momento del inicio del tratamiento con AAS y la indicación médica para el inicio de tratamiento con AAS.

Con respecto al análisis estadístico, se reportaron frecuencias y porcentajes, además de realizar prueba de Chi cuadrada y riesgo relativo, considerándose significancia estadística cuando $p < 0.05$, utilizando el paquete estadístico Epi Info 3.5.4 y Epidat 3.0.

Resultados

Se incluyeron en total 300 pacientes, las cuales fueron divididas en dos grupos con 150 pacientes cada uno, el grupo 1 estuvo integrado por pacientes que recibieron AAS, y el grupo 2 por pacientes sin AAS. Del grupo 1 se excluyeron 11 pacientes por no completar el tratamiento (3%, $n = 4$) o por resolución del embarazo en otra institución (5%, $n = 7$), quedando un total de 139 pacientes. El grupo 2 permaneció con 150 pacientes. En total se analizaron 289 pacientes embarazadas con factores de riesgo para el desarrollo de PE.

La edad promedio de las pacientes que fueron tratadas con AAS (grupo 1), fue de 26 ± 5.6 años, y la de las del grupo 2 fue de 25.5 ± 5.6 años ($p = 0.44$). No hubo diferencia significativa en cuanto al número de pacientes primigestas de ambos grupos ($p = 0.23$). El inicio del tratamiento con AAS fue a las 21.9 ± 0.1 SDG. La ganancia de peso durante el embarazo fue similar en ambos grupos, correspondiendo a 10.9 ± 0.5 kg en el grupo 1, frente a 10.5 ± 0.4 kg en el grupo 2 ($p = 0.33$).

Las indicaciones para el inicio del tratamiento correspondieron a 100 primigestas (72%), 37 mujeres con antecedente de PE (27%) y 2 casos de embarazos gemelares (1%).

El desenlace del evento se dio de la siguiente manera para todas las formas de hipertensión inducida por el embarazo (PE e hipertensión gestacional): en el grupo 1, el 20% de las pacientes desarrollaron PE o hipertensión gestacional ($n = 29$), a diferencia de las del grupo 2 que fueron en total 36% ($n = 54$) ($p < 0.01$).

Para la presentación exclusiva de PE se encontró que en el grupo 1 el 9% ($n = 13$) presentaron PE, mientras que en el grupo 2, el 20% ($n = 30$) la desarrollaron ($p = 0.01$).

Para la presencia exclusivamente de hipertensión gestacional, no hubo diferencia significativa entre los grupos estudiados, ya que en el grupo 1, el 13% ($n = 18$) de las pacientes la desarrollaron, frente al 16% ($n = 24$) de las pacientes del grupo 2 ($p = 0.46$). La adherencia al tratamiento fue del 94%.

El riesgo relativo calculado fue de 0.47 (IC95%: 0.19 - 0.87), con Chi cuadrada de 6.46 ($p = 0.01$), es decir una reducción de 53% de los casos de PE en el grupo que recibió tratamiento con AAS en relación con el grupo que no lo recibió (**cuadro I**). El riesgo atribuible o diferencia de riesgos es de -0.11, es decir, una reducción absoluta del 11% en PE en el grupo que recibió AAS. El recíproco del riesgo atribuible (1/-0.11) nos mide el número necesario a tratar para prevenir una aparición de PE, que es de 9.

Para la presentación global de hipertensión inducida por el embarazo, es decir al considerar tanto las pacientes de PE como las de hipertensión gestacional, el riesgo relativo fue de 0.58 (IC95%: 0.39 - 0.85), con Chi cuadrada de 8.07 ($p < 0.01$); es decir, una reducción de 42% de hipertensión inducida por el embarazo en las mujeres que recibieron AAS (**cuadro II**). Siendo el riesgo atribuible, o diferencia de riesgos, de -0.16; es decir, una reducción absoluta del 16% en la presentación de hipertensión inducida por el embarazo. El número de pacientes necesarios a tratar (1/-0.16) para prevenir una aparición de hipertensión inducida por el embarazo es de 6.

La vía de resolución del embarazo se presenta con diferencia significativa para parto eutócico en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento con AAS (123 frente a 77 pacientes) y con predominancia de cesáreas para las pacientes que recibieron AAS (62 frente a 27 pacientes) ($p < 0.0001$).

Cuadro I Riesgo relativo para presencia de preeclampsia en mujeres embarazadas que recibieron ácido acetilsalicílico frente a las que no lo recibieron

	PE positiva	PE negativa	Número de pacientes
Grupo 1	13	126	139
Grupo 2	30	120	150
Número de pacientes	43	246	289

Grupo 1: mujeres embarazadas que recibieron AAS; Grupo 2: mujeres embarazadas que no recibieron AAS

PE = Preeclampsia; RR = 0.47 (IC95%: 0.25 - 0.86); Chi cuadrada = 6.46, $p = 0.01$

Cuadro II Riesgo relativo para presencia de enfermedad hipertensiva del embarazo en mujeres embarazadas que recibieron ácido acetilsalicílico frente a las que no lo recibieron

	EHE positiva	EHE Negativa	Número de pacientes
Grupo 1	29	110	139
Grupo 2	54	96	150
Número de pacientes	83	206	289

Grupo 1: mujeres embarazadas que recibieron AAS; Grupo 2: mujeres embarazadas que no recibieron AAS

EHE = Enfermedad hipertensiva del embarazo (incluye preeclampsia e hipertensión gestacional); RR = 0.58 (IC95%: 0.39 - 0.85); Chi cuadrada = 8.07, $p < 0.01$

La indicación de cesárea por parte del médico tratante fue, en primer lugar, debida a la desproporción cefalopélvica para ambos grupos de pacientes, en el 27% de casos en el grupo que recibió AAS (grupo 1) y 9% de casos en las que no lo recibieron (grupo 2).

No hubo diferencia significativa entre el peso de los productos para el grupo que recibió AAS, el cual fue de 3165 ± 0.25 g frente a 3115 ± 0.26 g del que no lo recibió. Se observó diferencia significativa entre los grupos de estudio con respecto al nacimiento de productos macrosómicos, pues fue mayor la proporción en el grupo que recibió AAS que en el que no lo recibió, 10 casos frente a 2, respectivamente ($p = 0.01$).

No se observó diferencia significativa en las edades gestacionales de los productos de ambos grupos de estudio, siendo de 38.4 ± 0.2 SDG en el grupo de AAS frente a 38.3 ± 0.1 SDG en el grupo que no lo recibió, así como tampoco para la frecuencia de prematurez.

No se presentó mortalidad materna en ningún caso. Respecto a la morbilidad materna, se presentó solamente en el grupo que no recibió AAS, en pacientes con preeclampsia severa, con la presencia de dos casos de insuficiencia renal aguda y dos casos de insuficiencia respiratoria.

En lo referente a la mortalidad fetal (óbitos), en el grupo que recibió AAS se presentaron 2 casos, aunque solo uno estuvo relacionado con la enfermedad hipertensiva del embarazo; mientras que en el grupo que no recibió dicho tratamiento se presentaron 3 casos, todos relacionados con enfermedad hipertensiva del embarazo, sin diferencia significativa entre los grupos.

Con respecto a la mortalidad perinatal, en el grupo que recibió AAS se presentó una muerte por prematurez y sin relación con enfermedad hipertensiva del embarazo; en el grupo que no recibió AAS hubo 5 defunciones, de las cuales 2 se relacionaron con enfermedad hipertensiva del embarazo y el resto por la prematurez misma. No hubo diferencia significativa entre los grupos de estudio al analizar este rubro.

En relación con la morbilidad perinatal, se trató predominantemente de presencia de prematurez, con 29 casos en el grupo de AAS y 28 casos en el otro grupo, sin observarse diferencia significativa. Al analizar su distribución, de acuerdo con la presencia de PE, hubo diferencia significativa entre los grupos, ya que se presentaron 7 casos de prematurez en el grupo de AAS frente a 16 casos en el grupo que no recibió AAS ($p = 0.01$).

Discusión

El presente estudio se llevó a cabo en pacientes con factores de riesgo elevados para el desarrollo de PE, como es el caso de las pacientes primigestas, pacientes con antecedente de PE en embarazos previos y la paciente con embarazo múltiple, semejante a lo realizado por Dixon *et al.*[9] en embarazadas de alto riesgo, así como en los estudios analizados por Yao *et al.*,[26] a diferencia de otras investigaciones en las que se han incluido a pacientes exclusivamente primigestas, o bien con enfermedad vascular, como son las hipertensas, diabéticas o con prueba predictiva alterada, como aquellas que presentan prueba de flujometría Doppler anormal, o prueba de rodada positiva.[5,6,8]

La dosis inicial de AAS empleada fue de 1.2 mg/kg de peso y la final, al término del embarazo, de 1 mg/kg de peso, lo cual está dentro de los parámetros internacionales aceptados (dosis de 0.5 a 1.5 mg/kg de peso) para lograr la inhibición de tromboxano A2 plaquetario (potente vasoconstrictor), sin modificar la actividad de la prostaciclina (vasodilatador).[6,7,11,13,14,15,16,17]

Además de la dosis en este estudio, es importante señalar el inicio del tratamiento, ya que, a diferencia de otros estudios en los cuales la dosis se administraba en diferentes momentos que van desde las 13 a las 30 SDG,[6,7,11,13,14,15,16,17,27] nuestro estudio inició uniformemente a las 21 SDG en promedio, con lo cual se persiguen dos fines: uno, el de poder descartar hasta esas semanas la presencia de algún estado hipertensivo preexistente y que por los cambios hemodinámicos propios del embarazo cursara enmascarado, y dos, poder evaluar el tiempo mínimo de tratamiento que en nuestro estudio fue de 10 y el máximo de 21 semanas, al efectuar el análisis se encontraron edades gestacionales mayores en el grupo tratado con AAS.

La adherencia al tratamiento en nuestro estudio fue del 94%, mayor que la reportada en otros estudios, como el estudio de Rotchell *et al*.,[19] que fue del 55%, en el del CLASP[14] de 88% y en el de Allhouse *et al*.,[27] en el que de 79 a 80% de las mujeres tomaron al menos el 80% del tratamiento, y 13 al 14% tomaron al menos el 50% de las píldoras.

La eficacia del AAS para disminuir la presencia de PE en pacientes con factores de riesgo elevado se demuestra en este estudio, con más del 50% de reducción de PE en el grupo que recibió AAS con una frecuencia de 9% en el mismo gripo. La diferencia de las proporciones en ambos grupos nos demuestra que el grupo que no recibió tratamiento presentó un riesgo elevado para desarrollar PE. En el grupo tratado con AAS se encontró una reducción del riesgo hasta del 53% para presentarla.

Estos resultados contrastan con algunos reportados en la literatura como el del CLASP,[14] con el que tenemos algunas diferencias, entre ellas, la de que utilizaron solo un factor de riesgo, como ser primigesta, o bien, factores de riesgo muy amplios y, por tanto, con diferentes riesgos para PE, como son las pacientes con lesiones vasculares previas (diabetes mellitus, hipertensión crónica o simplemente por haber tenido retraso en el crecimiento intrauterino), así como por haber utilizado diferente tipo de AAS (de liberación prolongada) con dosis y tiempo de reclutamiento diferente (de 12 a 32 SDG), además de porcentajes de adherencia al tratamiento más bajos, los cuales son determinantes de las respuesta al tratamiento.[13,14,5,16,17] Sin embargo, de forma similar a la de nuestro estudio, dos metaanálisis[28,29] y una revisión sistemática[30] muestran reducciones en la incidencia tanto de PE como de nacimientos pretérmino con el uso de dosis bajas de AAS.

El número de pacientes necesarios a tratar para prevenir la aparición de una PE es de 9, mientras que para todas las formas de hipertensión inducida es de 6; todos los valores menores a los reportados en la literatura por otros autores,[14,16,30] y que justifican su administración a nivel clínico.

La recurrencia de PE también se ve disminuida con el AAS, ya que para PE se reporta en la literatura en 15%, mientras que en este estudio fue de 0% en el grupo al que se le administró AAS, frente al 40% en el grupo que no recibió AAS.

Las formas de hipertensión gestacional se presentaron sin diferencias en los dos grupos, y estuvieron dentro de lo esperado; sin embargo, no debemos olvidar que estas formas representan a las futuras hipertensas crónicas y que es un porcentaje bastante considerable de casos.

En cuanto a la resolución del embarazo se tiene una diferencia de partos altamente significativa a favor del grupo que no recibió AAS y, por tanto, de cesáreas a favor del tratamiento. Al analizar las causas de cesáreas se tiene como primera indicación la desproporción cefalopélvica, sin embargo, al cruzar esta información con el peso de los productos no se tiene una justificación satisfactoria, por lo que todo queda en la valoración clínica del médico encargado de la resolución del embarazo, en donde también se observa una marcada diferencia en el porcentaje de sufrimientos fetales, lo cual se traduce en que debemos tener una mayor vigilancia del trabajo de parto en las pacientes que toman AAS.

El peso promedio de los productos al nacimiento no mostró ninguna diferencia significativa entre ambos grupos, las diferencias significativas entre los dos grupos solo se observaron en los primeros estudios de Beaufils *et al*.,[5] y en el metaanálisis de Imperiale *et al*.;[11] sin embargo, en otro estudio como el de Golding *et al*.[17] no se reporta ninguna diferencia en los pesos de los recién nacidos entre el grupo que recibió AAS y el que no lo recibió. En el análisis de los productos con igual o menor peso de 2500 g no se identificaron diferencias; sin embargo, sí las hubo en los productos macrosómicos de igual o más de 4000 g, por lo cual consideramos que sí hay una mayor tendencia a mejorar el peso neonatal.

La edad gestacional promedio del término del embarazo fue similar en ambos grupos, datos que concuerdan con los reportes de los estudios como el de Caritis *et al*.,[16] Golding *et al*.[17] y Sibai *et al*.,[18] y solamente en estudios posteriores como en el metaanálisis de Imperiale *et al*.,[11] y en el del CLASP[14] se demostró una mejoría en la edad gestacional en los grupos que recibieron AAS.

Al analizar la frecuencia de prematurez en la enfermedad hipertensiva del embarazo, tanto PE como hipertensión gestacional, se observa que hay una menor frecuencia en el grupo del AAS (7 casos frente a 16 casos), siendo esta diferencia significativa un evento no analizado en otros estudios.

En el análisis de la morbimortalidad materna se presenta predominancia de la morbilidad, ya que no se presentó ninguna muerte materna en ninguno de los grupos; sin embargo, la morbilidad predominó en el grupo que no recibió AAS con dos casos de insuficiencia renal aguda y dos casos de insuficiencia respiratoria, los cuales se recuperaron satisfactoriamente, a diferencia de lo reportado en estudios previos.[16,17]

La mortalidad fetal (óbitos) no presentó diferencias entre los grupos (1.4% frente a 2%), presentando frecuencias muy similares a las reportadas en la literatura y sin diferencias entre los grupos.[16,17]

La mortalidad perinatal se presenta con una diferencia significativa menor en el grupo que recibió AAS (0.7% frente a 3%), y menor que la reportada en estudios previos, en donde no hubo diferencias entre los grupos.[16,17]

En el grupo que recibió AAS no se reportaron efectos colaterales maternos o fetales, lo cual respalda su uso clínico. A nivel mundial el AAS se ha empleado en numerosos ensayos clínicos y hasta el momento actual se avala como seguro a dosis bajas.[11,13,14,15,16,17]

Conclusión

Concluimos que el AAS disminuye significativamente la presentación de PE, con un efecto reductivo del tratamiento en un 53% en caso de presentarla, disminuyendo la recurrencia de PE con tiempo mínimo de tratamiento de 15 semanas. A través de su mecanismo de acción, el AAS cumple sus funciones de prevención, aunadas a sus ventajas de seguridad en el binomio bajo costo y accesibilidad. Se requiere de un número bajo de pacientes a tratar para prevenir un caso para los diferentes grados de PE.

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. Organización Mundial de la Salud. Prevención y tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. Ginebra, Suiza: OMS; 2011. Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/rhr_11_30/es/.
2. Mone F, Mulcahy C, McParland P, McAuliffe FM. Should we recommend universal aspirin for all pregnant women? Am J Obstet Gynecol. 2016;(2):141.e1-141.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.086.
3. Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. Lancet. 2016; 387(10022):999-1011.
4. Organización Mundial de la Salud. Mortalidad materna. Ginebra, Suiza: OMS; 2018. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es/
5. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. Lancet. 1985;1(8433):840-2.
6. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonico A, et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. N Engl J Med. 1989; 321(6):357-62.
7. Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitiveprimigravidae. Lancet. 1986;1(8471):1-3.
8. Schröcksnadel H, Sitte B, Alge A, Steckel-Berger G, Schwegel P, Pastner E, et al. Low-dose aspirin in primigravidae with positive roll-over test. Gynecol Obstet Invest. 1992;34(3):146-50.
9. Dixon CL, Marrs C, Costantine MM, Pacheco LD, Saade GR, Chiossi G. Effect of Low-Dose Aspirin on the Time of Onset of Preeclampsia and Time of Delivery. Am J Perinatol. 2017;34(12):1219-1226. DOI: 10.1055/s-0037-1602421.
10. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. Drugs. 2017;77(17):1819-1831. DOI: 10.1007/s40265-017-0823-0.
11. Imperiale TF, Petrulis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. JAMA. 1991;266(2):260-4.
12. Lan PG, Gillin AG, Pelosi M, Tooher J, Sandager P, Hyett J. Effect of early use of low-dose aspirin therapy on late-onset preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(13):2137-2142. DOI: 10.1080/14767058.2018.1427718.
13. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy. Lancet. 1993;341(8842): 396-400.
14. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet. 1994;343(8898):619-29.
15. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med. 1993;329(17):1213-8.
16. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med. 1998;338(11):701-5.
17. Golding J. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. The Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(3):293-9.
18. Sibai BM. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(5):1275-8.
19. Rotchell YE, Cruickshank JK, Gay MP, Griffiths J, Stewart A, Farrell B, et al. Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(3):286-92.
20. Roberge S, Odibo A, Bujold E. Aspirin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. Clin Lab Med. 2016;36(2):319-29. DOI: 10.1016/j.cll.2016.01.013
21. Campos A. The Role of Aspirin in Preeclampsia Prevention: State of the Art. Acta Med Port. 2015;28(4): 517-24.
22. Panagodage S, Yong HE, Da Silva F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, et al. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment Modulates the Production of Cytokines and Improves Trophoblast Function in an in Vitro Model of Early-Onset Preeclampsia. Am J Pathol. 2016;186(12): 3217-3224. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.08.010.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5): 1122-31. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963. 88.
24. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la Detección y Diagnóstico de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. México: Secretaría de Salud; 2010. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/058_GPC_Enf.HipertdelEmb/HIPERTENSION_EMBARAZADAS_EVR_CENETEC.pdf
25. Instituto Mexicano del Seguro Social .Guía de Práctica Clínica (GP) Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Preeclampsia en Segundo y Tercer Nivel de Atención. Ciudad de México, México: IMSS; 2017. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/020GER.pdf
26. Yao S, Wu H, Yu Y. [Early intervention with aspirin for preventing preeclampsia in high-risk women: a meta-analysis]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2015;35(6): 868-73.
27. Allhouse AA, Jessel RH, Heyborne KD. The impact of low-dose aspirin on preterm birth: secondary analysis of a randomized controlled trial. J Perinatol. 2016;36(6):427-31.
28. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, Group PC. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2007;369(9575):1791-1798.
29. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. Obstet Gynecol. 2003;101(6):1319-1332.

30. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Int Med. 2014;160(10):695-703.

Cómo citar este artículo: Godínez V, Godínez-Vázquez VJ, Godínez-Vázquez PR, Sosa-Bustamante GP, Díaz de León-Morales LV. Prevención de la preeclampsia con ácido acetilsalicílico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019;57(5): 270-6.

Creatinina sérica como pronóstico de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo

Anel Gómez-García,[a] Jorge Cruz-Balandrán,[b]
Alejandro Villatoro-Martínez,[c] Cleto Alvarez-Aguilar[d]

Creatinin as predictor value of mortality in patients with acute coronary syndrome

Background: Cardiovascular diseases have become the leading cause of death worldwide.
Objective: To estimate serum creatinine (Cr) as a prognostic value of mortality in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS), which was admitted to the shock room in the emergency department (ED).
Material and Methods: A transversal, prospective study, which included 95 patients with ACS who were admitted to the shock room. The following variables were studied: laboratory tests with Cr, cardiovascular risk factors (CVRF), days of hospital stay, service to which it was derived and discharge condition (alive or dead). Statistical analysis was through SPSS v. 23.
Results: The diagnosis of admission was ACS without ST elevation (NSTE-ACS), 72.6%; and Acute Myocardial Infarction with ST elevation (STEMI), 27.4%. The 63.2% were discharged alive, 13.7% transferred to a third level hospital and 23.2% died. There was a difference in the level of Cr between living and deceased (p = 0.0001).
Conclusions: CR on admission of the patient with SCA provides prognostic information for mortality, and can be established as a prognostic marker of easy access and available in the ED.

Keywords	Palabras clave
Creatinine	Creatinina
Mortality	Mortalidad
Acute Coronary Syndrome	Síndrome Coronario Agudo

Recibido: 20/05/2019 **Aceptado**: 04/02/2020

En la última década, las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la principal causa de muerte a nivel mundial, ya que representan casi el 30% de todas las muertes y alrededor del 50% de las enfermedades no transmisibles. En México, el infarto agudo al miocardio (IAM), el accidente vascular cerebral, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal son causas frecuentes de morbimortalidad en el adulto, generando impacto económico y afectando el desarrollo social al afectar a la población en edad económicamente activa, representando una carga global para el país.[1]

Es sabido que la función renal alterada es un factor de mal pronóstico a largo plazo en los pacientes con algún síndrome coronario agudo (SCA)[2] o que han tenido un IAM,[3] ocasionando un mayor número de complicaciones de la enfermedad, además de que los pacientes presentan mayor mortalidad por una rápida y mayor frecuencia de reestenosis en pacientes revascularizados.[4,5] Numerosos trabajos han estudiado este valor pronóstico de la falla renal en el SCA con un número de pacientes incluidos de grandes ensayos clínicos multicéntricos, frecuentemente con estrictos criterios de inclusión o que han sido obtenidos de bases de datos previas, lo que dificulta la extrapolación de los resultados hacia los pacientes que ingresan a sala de choque en un hospital de segundo nivel, como lo es el Hospital General Regional (HGR) No. 1 del IMSS en Morelia, Michoacán, México.[6,7,8,9]

El índice que mejor valora la función renal es el filtrado glomerular (FG). Sin embargo, la concentración sérica de creatinina es la medida más frecuentemente utilizada para evaluar la función renal, solo que tiene la desventaja de que su relación con el FG no es lineal y tiene una baja sensibilidad a la hora de detectar la insuficiencia renal crónica. La *National Kidney Foundation* recomienda el uso de ecuaciones como la desarrollada por el grupo de estudio de Modificación de Dieta en Enfermedad Renal (MDRD) para estimar el FG y evaluar así la función renal.[10] Otros métodos más precisos a la hora de estimar el FG serían la depuración de creatinina a partir de la recolección de orina durante 24 horas o la medida del aclaramiento plasmático de

[a]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, División de Investigación Clínica. Morelia, Michoacán, México
[b]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 83, Servicio de Urgencias. Morelia, Michoacán, México
[c]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, División de Evaluación de la Investigación en Salud. Ciudad de México, México
[d]Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Estatal Michoacán, Coordinación Auxiliar de Investigación en Salud. Morelia, Michoacán, México

Comunicación con: Anel Gómez García
Teléfono: 443 322 2600, extensión 31015
Correo electrónico: anel.gomez@imss.gob.mx, anel.gomez.garcia@gmail.com

Resumen

Introducción: las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la principal causa de muerte a nivel mundial.

Objetivo: estimar la creatinina (Cr), sérica como valor pronóstico de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) que ingresaron a sala de choque en el servicio de urgencias (SU).

Material y Métodos: estudio prospectivo, transversal, que incluyó a 95 pacientes con SCA ingresados en sala de choque. Se estudiaron las siguientes variables: estudios de laboratorio con Cr, factores de riesgo cardiovascular (FRCV), días de estancia hospitalaria, servicio al que se derivó y condición de egreso (vivo/muerto). El análisis estadístico fue mediante SPSS v. 23.

Resultados: el diagnóstico de ingreso fue de SCA sin elevación del ST (SCASEST), 72.6%; e infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), 27.4%. Egresaron vivos el 63.2%, fueron trasladados a hospital de tercer nivel el 13.7% y falleció el 23.2%. Se encontró una diferencia en el nivel de Cr entre vivos y fallecidos (p = 0.0001).

Conclusiones: la Cr al ingreso del paciente con SCA proporciona información pronostica para mortalidad, y se puede establecer como un marcador pronóstico de acceso fácil y disponible en el SU.

un marcador exógeno como la inulina o la medición de cistatina C;[11] sin embargo, pierden utilidad clínica dentro del servicio de urgencias al no poder obtenerse de forma rápida, además que tampoco están exentos de errores durante la colecta de la muestra de orina.[12] Por ello, no parece adecuado su uso rutinario en los pacientes con enfermedad coronaria que ingresan a sala de choque, en los que se requiere tener rápidamente datos que contribuyan a conocer el pronóstico de mortalidad y así mejorar el tratamiento. El objetivo de este estudio fue estimar si la creatinina sérica puede servir como valor pronóstico de mortalidad en pacientes con SCA que ingresaron a sala de choque en un servicio de urgencias en un hospital de segundo nivel.

Métodos

Estudio prospectivo, transversal. Se incluyeron 95 pacientes, de ambos géneros y con una edad mayor de 40 años que ingresaron por SCA a la sala de choque del Servicio de Urgencias del Hospital General Regional No. 1 del IMSS en Morelia, Michoacán, durante un período de 6 meses. Se excluyeron aquellos pacientes que estando conscientes decidieron no participar en el estudio. El tamaño de muestra se calculó con base en la ecuación de una proporción,[13] con un nivel de confianza del 95% y estimando una proporción de 75% de pacientes con enfermedad coronaria que evolucionan satisfactoriamente y un grado de error que fue tolerado hacia cada lado de la media del 9%. La selección de los pacientes se realizó por el método de muestreo no probabilístico (por conveniencia). Las variables investigadas fueron la edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, historia previa de cardiopatía isquémica), días de estancia hospitalaria, servicio derivado, tipo de tratamiento (intervencionista y farmacológico), el servicio a donde fue enviado después del servicio de urgencias, estudios de gabinete y de laboratorio (haciendo énfasis en creatinina) que le realizaron durante su estancia en sala de choque y su condición de egreso hospitalario (vivo o muerto).

Si el paciente estaba inconsciente para responder a la inclusión de sus datos para el estudio, se le preguntó al familiar por su consentimiento para la inclusión al estudio. En el momento en el que el paciente se encontró estable y fue capaz de responder, tanto por escrito como verbalmente su aprobación para el ingreso al estudio, se le solicitó el consentimiento informado por escrito.

Análisis estadístico

Las variables de tipo cuantitativo se analizaron con medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar o error estándar). Para los datos categóricos se utilizó la frecuencia absoluta expresada en porcentaje. Se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de la distribución con el fin de decidir la utilización de las pruebas paramétricas o no paramétricas. La supervivencia se estimó mediante los límites de producto de Kaplan-Meier. Las cifras estadísticamente significativas fueron aquellas para las cuales se asociaron a p un valor < 0.05. Los datos se analizaron en el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS Ver. 23.0).

Aspectos éticos

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos establecidos para la investigación en seres humanos en la Declaración de Helsinki de 1975, así como con el acuerdo que emitió la Secretaría de Salud (NOM-012-SSA3-2012) y con las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud de los seres humanos; fue aprobado con el número R-2013-1602-29 emitido por el Comité Local de Investigación y de Ética de Investigación en Salud del HGR No. 1 del IMSS en Morelia, Michoacán, México.

Resultados

La muestra total del estudio fue de 95 pacientes con SCA que ingresaron a sala de choque en un período de 6 meses, con un rango de edad de 49 a 91 años, predominando los varones (*n* = 56, 58.9%). El diagnóstico de ingreso fue de SCA sin elevación del segmento ST (SEST) en 69 pacientes (72.6%).

Seguimiento

El destino que tuvieron los 95 pacientes que ingresaron a la sala de choque hasta el momento de egreso se muestra en la **figura 1**. La frecuencia de defunción fue del 23.2% (*n* = 22); el 63.2 % (*n* = 60) egresaron vivos, y solo 13.7% (*n* = 13) se trasladaron al hospital de tercer nivel más cercano, que fue el Centro Médico de Occidente y que se encuentra a una distancia de 287.5 km por carretera de la ciudad de Morelia, Michoacán.

En el **cuadro I** se presentan los factores de riesgo predisponentes para los pacientes que fallecieron y para los vivos en sala de choque, encontrando que el más predisponente fue la hipertensión arterial (77.3% y 63.0%, respectivamente) seguida de diabetes (63.6% y 39.7%, respectivamente).

El **cuadro II** presenta las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con SCA que fallecieron y los vivos al ingreso a la sala de choque. Los pacientes que fallecieron tuvieron cifras de creatinina más elevada que los de IAMCEST ($p = 0.0001$).

Trombólisis

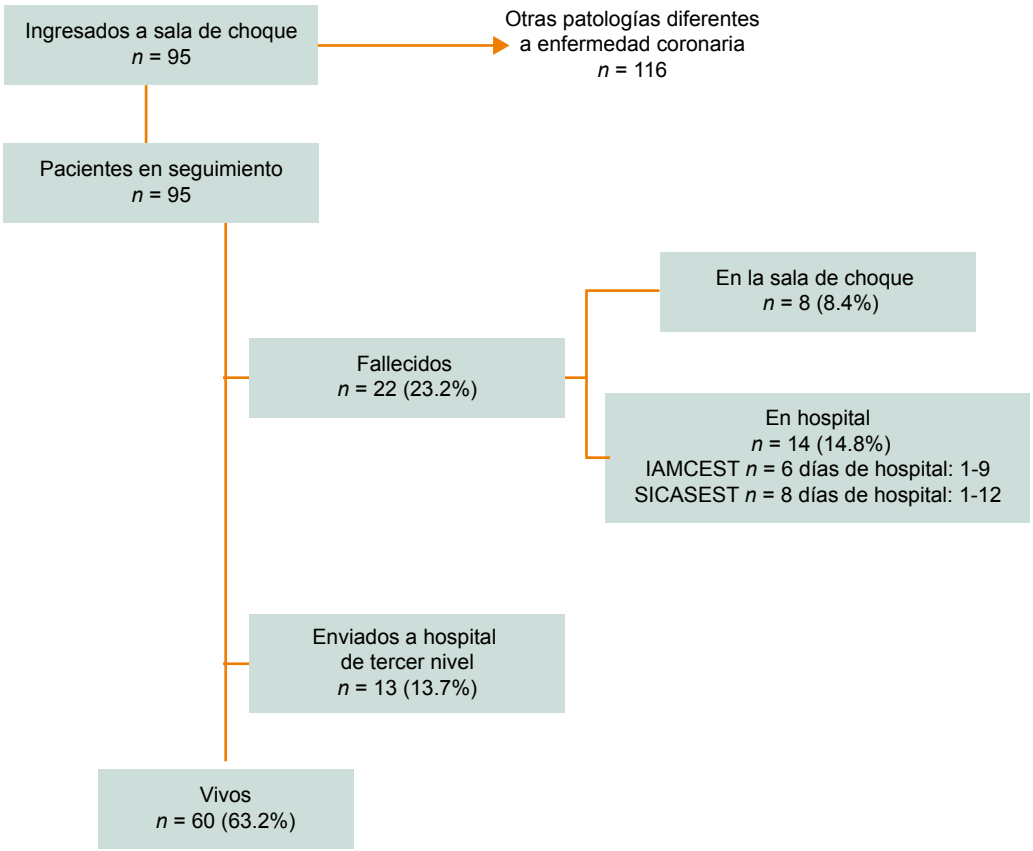
Los pacientes con terapia antitrombolítica en sala de choque representaron el 27.4% (*n* = 26).

Mortalidad

Del total de los pacientes que fallecieron, 23.2% (*n* = 22), el 8.4% (*n* = 8) fue al ingreso a sala de choque; mientras que durante la estancia hospitalaria por IAMCEST fueron 6 pacientes (días de hospitalización: 1-9 días), y por SICASEST fueron 8 pacientes (días de hospitalización: 1-12 días).

Los pacientes con creatinina > 2 mg/dL tienen 3.6 veces más riesgo de mortalidad (RR: 3.604, IC95%: 1.897- 6.850); mientras que los pacientes con concentraciones de creatinina entre 1.3 a 2 mg/dL tienen 2.3 veces más riesgo de mortalidad (RR: 2.304, IC95%: 1.123- 4.726) (**figura 2**).

Figura 1 Destino de los pacientes con síndrome coronario agudo que ingresaron a sala de choque



Cuadro I Frecuencia de factores de riesgo predisponentes en los pacientes fallecidos y no fallecidos con síndrome coronario agudo

	Fallecidos *n* = 22	No fallecidos *n* = 73	*p*
Edad (años)	67.09 ± 10.78	64.38 ± 14.66	0.424*
Sexo (F/V)	13/9	26/47	0.051**
Hipertensión arterial	77.3%	63.0%	0.215**
Tabaquismo	33.3%	63.9%	0.013**
Alcoholismo	28.6%	52.1%	0.057**
Diabetes mellitus	63.6%	39.7%	0.048**
Dislipidemia	19.0%	34.2%	0.184**
Cardiopatía previa	47.6%	35.6%	0.319**

F/V: Femenino/Varón

*Prueba *t* de Student para muestras independientes; **Chi cuadrada; $p < 0.05$

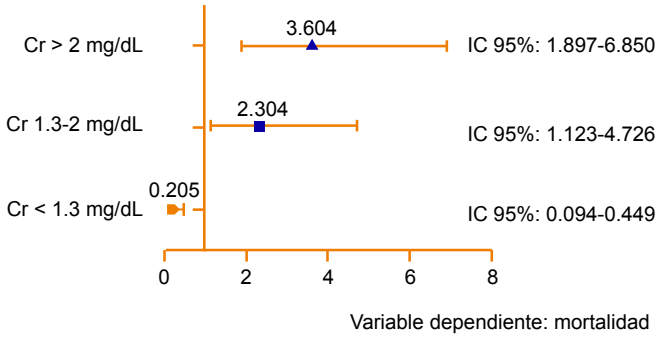
Cuadro II Características clínicas y bioquímicas basales de los pacientes fallecidos y no fallecidos con síndrome coronario agudo

	Fallecidos *n* = 22	No fallecidos *n* = 73	*p**
PAS (mm Hg)	120.86 ± 29.72	127.38 ± 23.02	0.246
PAD (mm Hg)	76.63 ± 18.18	77.82 ± 14.20	0.894
Hemoglobina (g/dL)	13.32 ± 2.26	14.19 ± 2.21	0.094
Hematocrito (%)	40.72 ± 6.66	42.09 ± 5.61	0.426
Plaquetas (miles/mm^3)	248.52 ± 103.94	243.40 ± 78.66	0.759
Leucocitos (miles/mm^3)	11.07 ± 5.18	9.84 ± 3.89	0.232
Glucosa (mg/dL)	269.23 ± 149.05	158.88 ± 97.18	0.003
Colesterol total (mg/dL)	133.44 ± 47.61	165.05 ± 51.01	0.049
Triglicéridos (mg/dL)	172.22 ± 70.18	198.42 ± 202.76	0.675
Creatinina (mg/dL)	2.35 ± 2.25	1.36 ± 2.24	0.0001
Ácido Urico (mg/dL)	7.73 ± 2.85	5.58 ± 1.55	0.004
CPK (U/L)	498.44 ± 534.98	416.79 ± 525.81	0.161
CPK-MB (U/L)	109.83 ± 280.35	57.27 ± 69.33	0.254
Ca^{+2} (mEq/L)	8.48 ± 1.13	8.81 ± 0.75	0.229
Cl^- (mEq/L)	98.45 ± 5.91	101.92 ± 6.59	0.018
K^+ (mEq/L)	4.99 ± 1.28	4.68 ± 3.45	0.012
Na^+ (mEq/L)	134.90 ± 6.99	137.82 ± 5.12	0.033
$HCO3^-$ (mEq/L)	15.25 ± 5.94	18.26 ± 4.76	0.027
pCO2 (mm Hg)	34.83 ± 12.05	29.76 ± 6.05	0.285
pO2 (mm Hg)	72.66 ± 35.88	83.69 ± 25.13	0.429

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica

*Prueba *U* de Mann-Whitney para muestras independientes; $p < 0.05$

Figura 2 Riesgo relativo para mortalidad de las categorías de creatinina en los pacientes con SCA que ingresaron a sala de choque



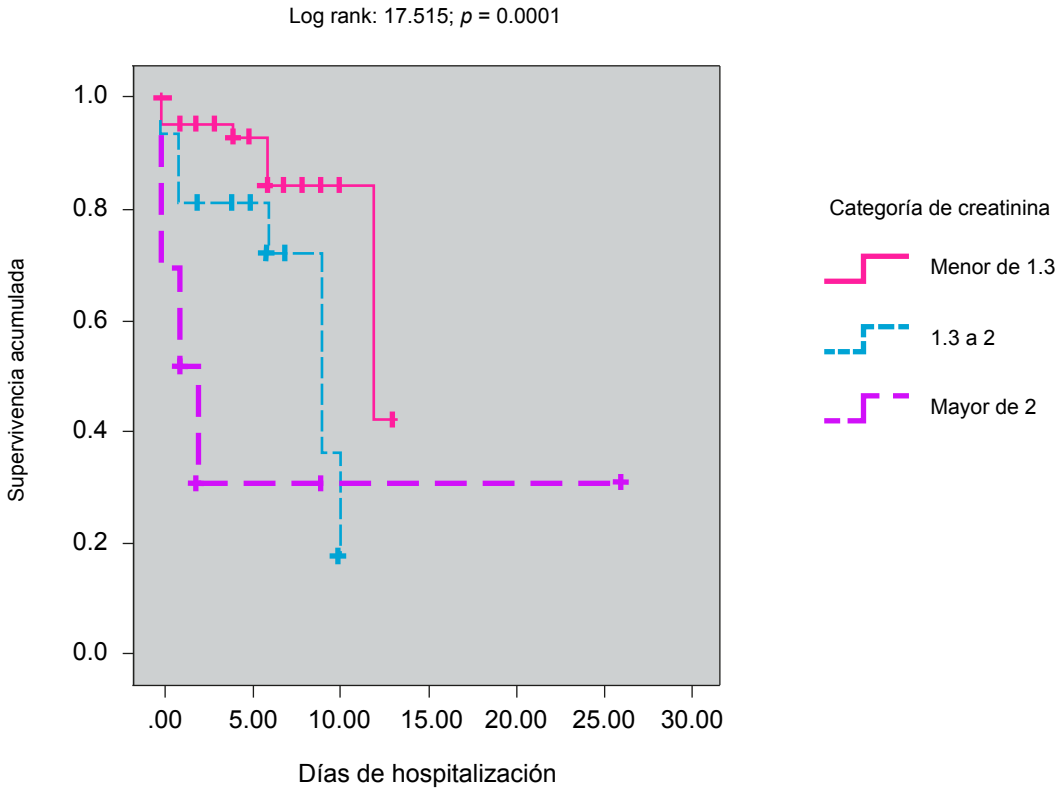
En la curva de supervivencia de Kaplan-Meier se refleja el incremento del riesgo de muerte en relación con la presencia de una creatinina mayor a 2 mg/dL, entre 1.3 y 2 mg/dL y menor a 1.3 mg/dL (**figura 3**).

Se observa que los pacientes con concentración de creatinina > 2 mg/dL tienen una estimación de supervivencia de 8.6 ± 3.5 días (mediana: 2 días); para creatinina entre 1.3 y 2 mg/dL, la estimación de la supervivencia resultó ser de 7.6 ± 0.96 días (mediana: 9 días) y para creatinina < 1.3 mg/dL el tiempo estimado de supervivencia fue ligeramente mayor (11.16 ± 0.59 días; mediana: 12 días).

Discusión

En México, las enfermedades cardiovasculares representan una de las causas más frecuentes de mortalidad general.[14] El presente estudio se realizó en un hospital de segundo nivel y demuestra que los pacientes con una creatinina sérica > 2 mg/dL tuvieron peor pronóstico de supervivencia. De los 95 pacientes que ingresaron a la sala de choque la frecuencia de mortalidad fue del 23.2%, esta frecuencia es alta en comparación con la reportada en el

Figura 3 Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en relación con la categoría de creatinina



segundo Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA-II),[15] donde, en una población de 8098 casos de pacientes con diagnóstico de síndromes coronarios, la mortalidad fue del 7%. Esta diferencia en las frecuencias puede ser debido a que en el RENASICA-II el 90% de los pacientes que se ingresaron fueron a hospitales del tercer nivel con capacidad para arteriografía coronaria, angioplastia coronaria transluminal percutánea y cirugía de revascularización coronaria, mientras que el hospital donde se realizó este estudio carece de estos servicios, por ser de segundo nivel de atención.

Es bien conocido que la trombólisis coronaria ha sido uno de los avances terapéuticos que más ha contribuido a la supervivencia del paciente con síndrome coronario.[16] En este estudio reportamos que al 23.15% (n = 22) de los pacientes que ingresaron a la sala de choque se le inició terapia antitrombolítica, lo cual es acorde con lo proporcionado en la literatura,[17] donde reportan una frecuencia menor al 25% de pacientes trombolizados con IAM. En este estudio se puede considerar una frecuencia baja en comparación con lo publicado en España, en donde el 41% de los pacientes con IAM que ingresan a las unidades coronarias reciben el tratamiento trombolítico.[18] A pesar de que es muy alto el porcentaje de pacientes que no recibieron trombólisis de esta muestra, ello denota que aún hay factores que afectan el cumplimiento de los objetivos y como causa principal de la no administración de trombólisis en nuestro hospital, es porque los pacientes llegan fuera del intervalo puerta-aguja. A pesar del efecto probado de la terapia trombolítica en la reducción de mortalidad en pacientes "con sospecha de" IAM, la terapia antitrombolítica continúa infrautilizándose o administrándose tardíamente.

Actualmente hay un interés creciente por la importancia pronóstica de la disfunción renal en los pacientes con SCA a causa, sobre todo, del incremento en la prevalencia de la ERC en México debida a diabetes mellitus e hipertensión arterial,[19,20] situación semejante en los pacientes incluidos con SCA, en quienes la mayor causa fue la hipertensión arterial. En el estudio de RENASICA-II se encontró que los factores de riesgo más prevalentes fueron tabaquismo en un 63%, hipertensión arterial en 54% y diabetes en un 41.5%, frecuencias parecidas a las de este estudio. Uno de los problemas más serios en México es que el 46.4% de los pacientes con diabetes o hipertensión no realiza medidas preventivas para evitar o retrasar las complicaciones de la enfermedad,[21] por lo que continuará en incremento la frecuencia de los SCA y la ERC.

Aunque hay controversia sobre la utilización de la creatinina sérica como indicador de mortalidad por la influencia de la edad, el sexo y la masa muscular entre otros factores en los pacientes con SCA, hay estudios[22] que utilizan el FG como el parámetro más importante para la valoración de la función renal en estos pacientes; sin embargo, el valor pronóstico del FG tras un SCA estimado mediante la fórmula de Cockroft-Gault o la ecuación de MDRD-4 es equivalente,[23] y en este estudio, con una muestra pequeña, el valor de la creatinina resultó ser un buen valor pronóstico de mortalidad.

El presente estudio demuestra que hay un incremento lineal entre creatinina y el riesgo de mortalidad, pues con un valor de creatinina de 1.3 mg/dL ya hay 2.3 veces más riesgo de que los pacientes fallezcan tras un SCA, sin diferencia en los factores de riesgo cardiovascular contrastados. Una limitación del presente estudio es que no se registraron los medicamentos prescritos para contrastar la eficacia terapéutica con las guías de práctica clínica, ya que hay estudios que mencionan que estos pacientes que desarrollan infarto al miocardio reciben estrategias terapéuticas menos agresivas.[24,25]

Conclusiones

El valor de la creatinina al ingreso del paciente con SCA proporciona información pronóstica para mortalidad a pesar de que no es utilizada en las escalas de estratificación de riesgo (por ejemplo, Killip) en este tipo de pacientes y por lo tanto se puede establecer como un marcador de obtención fácil y disponible para los pacientes que ingresan a sala de choque en Hospitales de segundo nivel de atención.

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. Rosas-Peralta M, Arizmendi-Uribe E, Borrayo-Sánchez G. ¿De que fallecen los adultos en México? Impacto en el desarrollo económico y social de la nación. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55(1):99-103.
2. Al SJ, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2002;106:974-980.
3. Mostaza JM, Manzano L, Suárez C, Cairols MA, Ferreira EM, Rovira E, et al. Prevalencia de enfermedad arterial periférica asintomática, estimada mediante el índice tobillo-brazo, en pacientes con enfermedad vascular. Estudio MERITO II. Med Clin. 2008;131(15):561-565.
4. Walsh CR, O´Donell CJ, Camargo CA Jr, Giugliano RP, Lloyd-Jones DM. Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction. Am Heart J. 2002;144(6):1003-1011.
5. Dumaine R, Collet JP, Tanguy ML, Mansencal N, Dubois-Randé JL, Henry P, et al. Prognostic significance of renal insufficiency in patients presenting with acute coronary syndrome (the Prospective Multicenter SYCOMORE Study). Am J Cardiol. 2004;94(12):1543-7.
6. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, Lipkin GW, Bonser RS, Graham TR, et al. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. Circulation. 2005;112(9 Suppl):I270-5.
7. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. J Am Coll Cardiol. 2003;42(9):1535-43.

8. Freeman RV, Mehta RH, Al Badr W, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2003;41(5):718-24.
9. PA, Soman SS, Shah SS, Smith ST, Marks KR, Yee J, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. J Am Coll Cardiol. 2000;36(3):679-84.
10. National Kidney Foudation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39 (2 Suppl 1):S1-266.
11. Treviño Becerra A, Baca Enciso R, Meza Coria C, Chávez Zúñiga MI, Gamboa Morales VE. Medición de la filtración glomerular comparativa por cistatina C y métodos convencionales basados en depuración de creatinina. Rev Hosp Jua Mex. 2010;77(1):22-27.
12. Stevens LA, Coresh J, Greene Tom, Levey AS. Assessing kidney function- measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med. 2006;354(23):2473-83.
13. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP. Tamaño de muestra. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(5): 517-522.
14. Sánchez-Arias AG, Bobadilla-Serrano ME, Dimas-Altamirano B, Gómez-Ortega M, González-González G. Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel. Rev Mex Cardiol. 2016;27 (s3):s98-s102.
15. García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Martínez-Bermúdez P, Azpiri-López JR, Autry-Caballero A, Martínez-Sanchez C, et al. RENASICA II, Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos. Arch Cardiol Mex. 2005;75(S1):S6-S19.
16. Castillo-López B, Campusano-Valdés A, Hernández-Pedroso W, Trueba-Rodríguez D, López-Palomares M, Morejon-Carbonell D. Trombólisis: aplicación, posibilidad e inconvenientes. Rev Cub Med Int Emerg. 2007;6(3): 768-778.
17. Armstrong PW, Cullen D, Antman E. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: the future is here and now. Circulation. 2003;107(20):2533-7.
18. Aronow WS. Thrombolysis and antithrombotic therapiy for coronary artery disease. Clin Geriatr Med. 2001;17 (1):173-88.
19. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia- Yáñez T, Muñoz Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal en México. Dial Traspl. 2010;31(1):7-11.
20. Amato D, Álvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, Rodríguez E, Ávila-Díaz M, Arreola F, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. Kidney International. 2005;68(97):S1-S7.
21. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Resultados ponderados. Ciudad de México, México: INSP; 2016. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf
22. Carda-Barrio R, de Agustín JA, Manzano MC, García-Rubira JC, Fernández-Ortíz A, Vilacosta I, et al. Valor pronóstico intrahospitalario del filtrado glomerular en pacientes con síndrome coronario agudo y creatinina normal. Rev Esp Cardiol. 2007;60(7):714-9.
23. Cabrerizo-García JL, Zalba-Etayo B, Pérez-Calvo JI. Valor pronóstico del filtrado glomerular en el síndrome coronario agudo: ¿índice de Cockcroft o ecuación MDRD? Med Clin. 2010;134(14):624-629.
24. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. Ann Intern Med. 2002;137(7):555-562.
25. Margolis G, Vig S, Flint N, Khoury S, Barkagan M, Keren G, et al. Prognostic implications of Chronic Kidney disease on patients presenting ST-segment elevation myocardial infarction with versus without stent thrombosis. Cardiorenal Med. 2017;7(2):150-157.

Cómo citar este artículo: Gómez-García A, Cruz-Balandrán J, Villatoro-Martínez A, Alvarez-Aguilar C. Creatinina sérica como pronóstico de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;57(5): 277-83.

Síndrome de sobreposición asma-enfermedad pulmonar obstructiva crónica: perfil clínico-funcional

José Luis Che-Morales,[a]
Jorge Valle-Piña,[a]
Jaber Carrillo-Chan[a]

Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: clinical-functional profile

Background: Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) affects 1 in 10 individuals worldwide. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS) have more symptoms, exacerbations and worse pulmonary function.
Objective: To evaluate the clinical-functional profile with ACOS who are detected in a second level clinic.
Methods: Retrospective study; 466 patients 18 years and older with COPD and asthma with acceptable spirometries were analyzed. ACOS definition proposed by Montes de Oca and colleagues was used. Patients were divided in three groups: Asthma, COPD and ACOS. Differences were estimated with Chi square and ANOVA with Bonferroni´s adjustment.
Results: 79.1% were diagnosed with asthma, 8.1% COPD and 12.6% ACOS. ACOS patients were more symptomatic; the exacerbation frequency during the last year was greater (Asthma: 24.9% vs. COPD: 15.8% vs. ACOS: 39%; p = 0.036); in patients with ACOS the magnitude of change in pulmonary function was greater than those with asthma (p = 0.000). The severity of obstruction was worse among those patients with COPD and ACOS. Having medical diagnosis of ACOS, dyspnea mMRC >2 and ACT <15 increased the probability of exacerbation during last the year.
Conclusion: The prevalence of ACOS was 12.6% in our group. The patients with ACOS had the worst disease control, more frequency of previous exacerbations and more severity in lung function.

Keywords	Palabras clave
Asthma	Asma
Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Prevalence	Prevalencia

Recibido: 08/06/2018 **Aceptado**: 13/01/2020

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma tienen una prevalencia del 10% en la población general.[1,2] Se ha documentado que los costos en la atención de los pacientes con sobreposición de ambas enfermedades (ACOS, síndrome de sobreposición asma-EPOC, por sus siglas en inglés) son del doble en comparación con los de los enfermos que las padecen de manera individual. Lo anterior puede ser explicado debido a que expresan un curso clínico más grave y mayor frecuencia de exacerbaciones.[3] El diagnóstico puede generar modificaciones en el tratamiento, tales como el uso de esteroides inhalados tempranamente.[1]

El ACOS es una entidad pobremente definida, por ende, se han desplegado esfuerzos significativos para su estudio, sin embargo la falta de evidencia sólida en su caracterización y definición da pie a que los lineamientos internacionales la definan vagamente como la coexistencia de datos clínico-biológico-fisiológicos de asma y EPOC en ciertos individuos susceptibles.[1,2] En ese sentido, se han propuesto varios criterios diagnósticos con el objetivo de sistematizar sus características, pero los resultados han sido heterogéneos y dependientes de las variables de agrupación.[4] En consecuencia, en diversas fuentes se registra una prevalencia de ACOS en pacientes con asma de entre el 13.3 y 61%, y en pacientes con EPOC de entre el 12.1 y 55.2%.[5] Esto cobra mayor relevancia en nuestro medio, pues de acuerdo con el proyecto PLATINO, en Latinoamérica la frecuencia de ACOS difiere de manera sustancial (2.3-26%) comparativamente con otras regiones geográficas.[5] Esta variación en las cifras epidemiológicas invita a reflexionar no solo en la precisión de los criterios diagnósticos, sino en las diferencias fenotípicas presentes en los diferentes grupos poblacionales.[6]

Por todo lo anterior, los autores pretendemos describir las características clínicas y funcionales de los pacientes con ACOS y compararlos con pacientes con asma y EPOC, con el objetivo de contribuir a una mejor identificación de la enfermedad.

Métodos

Diseño

Estudio retrospectivo en el cual se analizaron 972 archivos clínicos consecutivos de pacientes referidos a espirometría en el período comprendido entre junio de 2015 hasta julio de 2017. El 48% de los casos (466 individuos) tenían diagnóstico de asma o EPOC otorgado por un médico

[a]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Atención Ambulatoria No. 1, Departamento de Neumología e Inhaloterapia. Mérida, Yucatán, México

Comunicación con: José Luis Che Morales
Teléfono: 99 9611 8530, extensión 61751
Correo electrónico: neumo24che24@gmail.com

Resumen

Introducción: el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) afectan a uno de cada 10 individuos a nivel mundial. Su coexistencia (ACOS) se traduce en mayor frecuencia de síntomas, agudizaciones y en peor función pulmonar.

Objetivo: evaluar el perfil clínico-funcional de los pacientes con sobreposición asma-EPOC.

Métodos: estudio transversal y retrospectivo; se analizaron a 466 pacientes mayores de 18 años con asma y EPOC con espirometrías aceptables. Se usó la definición de ACOS propuesta por Montes de Oca *et al*. Los pacientes se dividieron en tres grupos: asma, EPOC y ACOS. Se estimaron las diferencias con Chi cuadrada y ANOVA con ajuste de Bonferroni.

Resultados: el 79.3% de los pacientes tuvo diagnóstico de asma, el 8.1% de EPOC y el 12.6% de ACOS. Los pacientes con ACOS fueron más sintomáticos; la frecuencia de una exacerbación en el año previo fue significativamente mayor en ellos (asma: 24.9% *vs*. EPOC: 15.8% *vs*. ACOS: 39%; p = 0.036); En los pacientes con ACOS, la magnitud del cambio en función pulmonar fue mayor al compararse con los pacientes con asma (p = 0.000). La gravedad de la obstrucción fue mayor entre los grupos de EPOC y ACOS (p = 0.000). Tener el diagnóstico de ACOS, disnea mMRC > 2 y ACT < 15 otorgaron una probabilidad mayor de exacerbaciones el año previo.

Conclusión: la prevalencia de ACOS fue de 12.6%. Los pacientes con ACOS tenían peor control de la enfermedad, más frecuencia de exacerbaciones previas y mayor gravedad de la función pulmonar.

y corroborado por un neumólogo de acuerdo con los lineamientos GINA (*Global Initiative for Asthma*, por sus siglas en inglés) y GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, por sus siglas en inglés), los cuales fueron incluidos en el análisis final. Las espirometrías y las evaluaciones clínicas fueron realizadas en una unidad de segundo nivel de atención (Unidad Médica de Atención Ambulatoria No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social [UMAA-IMSS] en Mérida, Yucatán, México).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con sospecha diagnóstica confirmada de asma o EPOC referidos desde las unidades de medicina familiar y hospitales generales regionales del IMSS de la Delegación Yucatán, y en quienes se realizaron maniobras espirométricas con grado de calidad A o B. Se excluyeron los casos con diagnósticos distintos a asma o EPOC, aquellos que no cumplieran las definiciones clínicas o espirométricas de las patologías en cuestión y las espirometrías con grado de calidad distinta (no A o B).

Todas las espirometrías fueron realizadas en el gabinete de espirometría de la UMAA-IMSS por dos técnicos debidamente capacitados y por un neumólogo bajo los estándares de calidad de la NIOSH (Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional, por sus siglas en inglés) y los lineamientos vigentes establecidos por la Sociedad Americana del Tórax/Sociedad Respiratoria Europea (ATS/ERS, por sus siglas en inglés).[7] Los predichos utilizados fueron de Pérez Padilla *et al*. El equipo fue un espirómetro de turbina MicroLab™ (Carefusion, 2011, Alemania) calibrado diariamente.

Para su estudio, los pacientes fueron agrupados de acuerdo con los criterios vigentes de asma, sobreposición de asma-EPOC (ACOS) y EPOC descritos en el estudio PUMA.[5] Se identificó al paciente con a) EPOC: si la espirometría demostraba una relación $VEF_1/CVF < 0.70$; b) asma: diagnóstico médico de asma o sibilancias en el último año asociado a reversibilidad (delta de cambio de VEF_1 o CVF posbroncodilatador > 12% y 200 mL); c) ACOS: relación $VEF_1/CVF < 0.70$ asociado a diagnóstico previo de asma o relación $VEF_1/CVF < 0.70$ asociado a sibilancias en el último año y reversibilidad (delta de cambio de VEF_1 o CVF posbroncodilatador > 12% y 200 mL).

Finalmente, se recolectaron las siguientes variables: edad, género, tabaquismo e intensidad (paquetes/año), diagnóstico previo de asma, tiempo de duración y edad de inicio, síntomas, escala ACT (escala de control de asma), CAT (escala de síntomas de EPOC), escala de disnea modificada del Consejo de Investigación Médica (mMRC), tratamiento farmacológico actual, antecedentes de exacerbaciones y número de las mismas en el año previo, peso, estatura, índice de masa corporal, volúmenes y flujos espirométricos pre y posbroncodilatador. Todos los datos fueron resguardados en la computadora del servicio de Inhaloterapia y protegidos mediante contraseña. Dado que fue un estudio retrospectivo de revisión de expedientes de pacientes atendidos consecutivamente no fue necesario un cálculo de tamaño de muestra.

Análisis estadístico

Las variables continuas y las categóricas se expresan en medias con desviación estándar (±DE), medianas con intervalo intercuartílico (IIC) y en frecuencias y porcentajes, respectivamente. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA) según correspondiera; se realizó análisis *post-hoc* de Bonferroni para localizar las diferencias entre ellos. Finalmente, se estimó la razón de momios para exacerbaciones en el año previo a la valoración inicial. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ bimarginal. Se utilizó el programa SPSS versión 24.0 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, EUA).

Resultados

Datos demográficos

Se analizaron 466 pacientes, de los cuales el 79.3% tuvieron diagnóstico de asma, 8.1% de EPOC y 12.6% de ACOS. La media de edad fue menor en los pacientes con

asma (52.3 ± 16.2) comparada con los pacientes con EPOC y ACOS ($p < 0.000$); la distribución de mujeres fue mayor en los casos de asma ($p < 0.000$), menor en el grupo de EPOC y muy similar con respecto a los masculinos en el grupo ACOS. El índice tabáquico fue mayor en los pacientes con EPOC con respecto a los otros dos grupos de estudio (mediana: 15; IIC: 15-39.2, $p < 0.000$) (**cuadro I**).

Asma

El 27% de los casos con asma, más del 40% de los sujetos con ACOS y 8% de los casos con EPOC tenían antecedente heredofamiliar de asma y/o alergias ($p = 0.001$). Un total de 6 de cada 10 y 8 de cada 10 casos de asma y ACOS respectivamente, ya habían sido diagnosticados previamente en algún momento de su vida ($p = 0.000$); por otra parte, el 80% de los casos de ACOS tenían una duración con asma de más de 15 años, significativamente mayor al grupo de asma ($p = 0.006$) (**cuadro I**).

Síntomas y escalas de control/impacto de la enfermedad

Las sibilancias fueron más prevalentes en los asmáticos al compararlos con ACOS y EPOC ($p < 0.000$), sin embargo, la expectoración fue el dato más frecuentemente reportado por los pacientes con ACOS, hecho significativamente distinto a los otros dos grupos ($p = 0.003$). Por otra parte, se observó una tendencia de mayor prevalencia en el síntoma de dolor torácico en los pacientes con ACOS ($p = 0.06$) (**cuadro I**). No se observaron diferencias significativas en la presencia de disnea y su gravedad entre los tres grupos ($p > 0.05$ en ambos rubros, respectivamente). Cabe destacar que la puntuación de CAT fue similar entre los tres conjuntos de pacientes, pero es llamativo que, en todos ellos, los síntomas eran mayores a 10 puntos, es decir, había un impacto importante de la enfermedad en la vida cotidiana ($p > 0.05$). Los puntajes obtenidos y la clasificación del control en la evaluación del control de asma (ACT) no fue distinta entre los grupos de asma frente a los de ACOS; lo contrario se observó entre EPOC y ACOS ($p = 0.026$) (**cuadro I**).

Cuadro I Datos demográficos de la población ($n = 466$)

Variables	Asma ($n = 369$)	EPOC ($n = 38$)	ACOS ($n = 59$)	Valor de p
Edad	52.3 ± 16.2	69 ± 10.1	61 ± 15.1	0.000*#
Femenino	283 (76.7)	15 (39.5)	33 (55.9)	0.000
IMC (Kg/m^2)	31 ± 6.5	26.9 ± 5.8	27.5 ± 4.4	0.000*#
Tabaquismo (paq/año)	0 (0-0)	15 (15-39.7)	0 (0-1.2)	0.00*$
Años de duración de asma	31.8 ± 24.7		40.8 ± 23.5	0.01
> 15 años	247 (66.9)		50 (84.7)	0.006
Síntomas y escalas				
Sibilancias	177 (48)	6 (15.8)	37 (62.7)	0.000
Dolor torácico	158 (42.8)	10 (26.3)	31 (52.5)	0.050
Expectoración	180 (48.8)	23 (60.5)	42 (71.2)	0.003
Disnea	302 (81.8)	31 (81.6)	53 (89.8)	NS
CAT	17 (10-25)	16 (16-25)	19 (13-26)	NS
ACT	18 (14-21.2)	20 (20-22)	16 (12-20)	0.026$
ACT descontrolado	103 (27.9)		20 (33.9)	NS
ACT control parcial	103 (27.9)		11 (18.6)	NS
ACT controlado	115 (31.2)		13 (22)	NS
Exacerbaciones el año previo				
Una exacerbación	92 (24.9)	6 (15.8)	23 (39)	0.036
Dos exacerbaciones	12 (3.3)	1 (2.6)	3 (5.1)	NS

Las variables están expresadas en frecuencias proporciones n (%) y en medias con desviación estándar o medianas con intervalo intercuartilar según corresponda

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ACOS: Síndrome de sobreposición asma-EPOC; IMC: Índice de Masa Corporal; (paq/año): número de paquetes/año; CAT: Cuestionario de evaluación de la EPOC; ACT: Cuestionario de control de asma; NS: No significativo

*significativa Asma *vs*. EPOC; #significativa Asma *vs*. ACOS; $significativa EPOC *vs*. ACOS. ANOVA con ajuste de Bonferroni

Exacerbaciones

La frecuencia de una exacerbación en el año previo fue significativamente mayor en los casos de ACOS (asma [24.9%] frente a EPOC [15.8%] frente a ACOS [39%]; $p = 0.036$) (**cuadro I**).

Función pulmonar

En el **cuadro II** se pueden observar las variables obtenidas de los tres grupos de estudio. Seis de cada 10 pacientes de cada uno de los tres grupos referían que la espirometría realizada fue la primera en toda su vida (**cuadro II**); dicha respuesta fue más frecuente en los casos de ACOS ($p = 0.000$).

En las maniobras posbroncodilatador, los pacientes con asma experimentaron normalización CVF y el VEF_1 a diferencia de los otros dos grupos con EPOC y ACOS, sin embargo, la magnitud del cambio en litros y porcentaje del predicho fue mayor en los pacientes con ACOS al compararse con los pacientes con asma ($p = 0.000$). Por otra parte, la frecuencia de pacientes con delta de cambio de CVF > 12% y 0.2 L y 15% y 0.4 L fue mayor en los pacientes con ACOS con respecto a los pacientes con asma, sin embargo, este fenómeno solo se observó en los asmáticos en lo respectivo al delta de VEF_1 > 12% y 0.2 L ($p = 0.000$) (**cuadro II**).

Gravedad de la obstrucción

Solamente el 50% de los pacientes con asma tuvo una función pulmonar normal (**cuadro II**). La gravedad de la obstrucción fue mayor entre los grupos de EPOC y ACOS, sin embargo, hubo mayor proporción de graves y muy graves en EPOC comparativamente con los pacientes del grupo ACOS ($p = 0.000$).

Riesgo de exacerbaciones

En el **cuadro III** se muestra la razón de momios (OR) de haber cursado una o más exacerbaciones el año previo a la evaluación inicial. Todas las variables exploradas fueron controladas de acuerdo con la edad, género, obesidad,

Cuadro II Función pulmonar (*n* = 466)

Variables	Asma (*n* = 369)	EPOC (*n* = 38)	ACOS (*n* = 59)	Valor de *p*
Primera espirometría/vida	241 (65.3)	24 (63.2)	40 (67.8)	0.000
Maniobra post-BD				
CVF (%)	80.2 ± 16.3	71.9 ± 15.8	76.1 ± 18	0.01*
CVF delta (%)	4.6 ± 10.4	12.1 ± 10.1	13.4 ± 11.4	0.000*#
Delta de cambio 12% y 0.2 Litros	57 (15.4)	16 (42.1)	27 (45.8)	0.000
Delta de cambio 15% y 0.4 Litros	18 (4.9)	7 (18.4)	12 (20.3)	0.000
VEF_1 (%)	83.5 ± 17.1	53.9 ± 16.6	58.3 ± 15	0.000*#
VEF_1 delta (%)	7.14 ± 9	12.5 ± 9.8	15.5 ± 12	< 0.003*#
Delta de cambio 12% y 0.2 Litros	61 (16.5)	9 (23.7)	24 (40.7)	0.000
Delta de cambio 15% y 0.4 Litros	1.2 (3.3)	0.00	1 (1.7)	NS
Rel. VEF_1/CVF (%)	84.6 ± 6.7	58.1 ± 10	60 ± 9.7	0.000*#
Gravedad de la Obstrucción (GOLD 2018)				
GOLD-I		5 (13.2)	5 (8.5)	NS
GOLD-II		15 (39.5)	36 (61)	0.030
GOLD-III		10 (26.3)	16 (27.1)	NS
GOLD-IV		4 (10.5)	2 (3.4)	NS

Las variables están expresadas en frecuencias proporciones n (%) y en medias con desviación estándar o Medianas con intervalo intercuartilar según corresponda

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ACOS: Síndrome de sobreposición asma-EPOC; Post-BD: Posbroncodilatador; CVF: Capacidad Vital Forzada; VEF_1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; Rel. VEF_1/CVF: Relación VEF_1/CVF; NS: No significativo

*significativa Asma *vs.* EPOC; #significativa Asma *vs.* ACOS; $significativa EPOC *vs.* ACOS. ANOVA con ajuste de Bonferroni

estatus económico, tabaquismo, duración del asma y dosis de glucocorticoides inhalados. Tener el diagnóstico de ACOS, un nivel de disnea mayor o igual a mMRC: 2 y una evaluación de control de asma por debajo de 15 puntos otorgaron un mayor riesgo o probabilidad de haber cursado con dichas exacerbaciones (OR: 2.1, IC95%: 1.2-3.6; OR: 1.7, IC95%: 1.1-2.6; OR: 2.4, IC95%: 1.5-3.7, respectivamente $p < 0.01$). Por el contrario, tener un ACT mayor de 20 puntos confirió una menor probabilidad (OR: 0.36; $p = 0.000$).

Discusión

Los principales hallazgos del presente trabajo son: 1) el 12.6% de los pacientes estudiados cumplieron criterio de ACOS; 2) 8 de cada 10 pacientes con ACOS tenían el diagnóstico previo de asma y eran más sintomáticos; 3) casi el 70% de los pacientes con ACOS nunca se habían realizado una espirometría; 4) los pacientes con ACOS tuvieron peor función pulmonar que los pacientes con asma, pero con gravedad similar a los pacientes con EPOC; 5) los pacientes con ACOS tuvieron mayor reversibilidad con respecto a los asmáticos, y 6) los sujetos con diagnóstico de ACOS, con disnea mayor o igual a 2 en mMRC y con ACT < 15 puntos presentaron mayor probabilidad de haber cursado con exacerbaciones en el año previo.

De acuerdo con diversos autores, la prevalencia estimada de ACOS oscila entre el 15-60% y en ocasiones depende de la evaluación del médico, la edad del diagnóstico o cuando la definición se basa en criterios espirométricos.[4,8,9]

En el presente estudio, la prevalencia de ACOS en pacientes con sospecha de enfermedad obstructiva fue de 12.6%, similar a lo publicado en PLATINO[10] y PUMA.[5] En el primero, la frecuencia reportada fue de 11.6% pero cabe hacer hincapié en que los pacientes fueron reclutados de la población general, con el objetivo de hacer una búsqueda intencionada de pacientes con EPOC. En el estudio PUMA, Montes de Oca *et al*. registraron una prevalencia de ACOS de entre 9.9% y 17.9% con criterios clínicos y espirométricos.[5] En el presente trabajo, los pacientes fueron enviados a nuestro centro de referencia con los diagnósticos presuntivos de asma o EPOC, algunos por primera vez y otros como parte de su seguimiento; por lo tanto, a pesar de estas diferencias, las definiciones utilizadas por nuestro grupo de trabajo para clasificar a pacientes con ACOS pueden ser instrumentos válidos y consistentes para identificarlos en sitios de referencia de enfermedades obstructivas. Cuando se agruparon los pacientes de acuerdo con la primera parte de la definición (relación VEF_1/CVF fija + antecedente de asma), la frecuencia fue de 10.9%; por otra parte, la segunda definición (relación VEF_1/CVF fija + sibilancias + reversibilidad) fue de 0.8%, muy por debajo de lo reportado por PUMA y PLATINO. Otros criterios propuestos incluyen determinación de niveles de IgE, eosinofilia periférica y en esputo, así como contar por lo menos con dos espirometrías separadas con reversibilidad; diversos autores han reportado su utilidad no solo para la clasificación, sino para guiar el tratamiento de manera personalizada, pero a costa de añadir mayor complejidad al estudio de este grupo de pacientes.[4]

Uno de los hallazgos más importantes fue que el 88% de los pacientes que se clasificaron como ACOS tenía el diagnóstico previo de asma, con una mediana de edad de inicio de 15 años. El antecedente de asma otorgado por un médico ha sido propuesto como criterio diagnóstico de ACOS y es actualmente materia de debate debido a que, frecuentemente, a los pacientes no se les ha realizado una espirometría, no todos los individuos con asma tienen síntomas típicos o responden igual a los corticosteroides inhalados, situación que influye en el diagnóstico, e inclusive, al indagar acerca de los antecedentes de asma en la infancia, el 50% de los enfermos clasifica de manera inadecuada sus síntomas.[11] A pesar de lo anterior, en algunos estudios longitudinales han demostrado que la limitación al flujo de aire en edades tempranas puede persistir hasta la edad adulta; otras hipótesis postulan que exposiciones a otros factores de riesgo (infecciones, humos diversos, etc.) y los pacientes con pulmones pequeños tienen un riesgo mayor de desarrollar obstrucción fija.[12,13]

Cuadro III Razón de momios de haber cursado con una o más exacerbaciones en el año previo*

Variable	OR	IC95%	Valor de *p*
ACOS	2.1	1.2-3.6	0.014
Disnea mMRC > 2	1.7	1.1-2.6	0.010
ACT controlado	0.36	0.22-0.61	0.000
ACT control parcial	1.1	0.6-1.7	0.710
ACT descontrolado	2.4	1.5-3.7	0.000

*Controlado por edad, genero, tabaquismo y duración del asma

OR: Razón de momios; ACOS: Síndrome de sobreposición asma-EPOC; mMRC: Escala de disnea del consejo de investigación médica; ACT: Cuestionario de control de asma

En nuestro estudio, cerca del 85% de los pacientes con ACOS tenía una duración promedio de asma de 40 años. A este respecto, Bonten *et al*., en un trabajo donde evaluaron seis criterios actuales para diagnóstico de ACOS, encontraron que la duración de asma (40-45 años de evolución) era más frecuente cuando la definición incluía el autorreporte de EPOC y asma al mismo tiempo, o si existía tabaquismo de al menos 10 paquetes/año, relación VEF_1/CVF fija y diagnóstico de asma antes de los 40 años.[14]

Los pacientes con ACOS tenían mayor frecuencia de sibilancias, dolor torácico y expectoración que los pacientes con EPOC y asma, tal como diversos autores lo han reportado en trabajos previos.[8,10,15,16]

Un hallazgo importante fue que 7 de cada 10 casos de ACOS nunca se habían realizado una espirometría previamente. El grupo de estudio PUMA demostró un subdiagnóstico de EPOC hasta en un 77%, principalmente por falta de disponibilidad de espirómetros y por la baja frecuencia de solicitud de estudios espirométricos por parte de los médicos.[17] Además, muchos pacientes, sobre todo adultos mayores, tienen pobre percepción de los síntomas a pesar de tener deterioro en la función pulmonar; algunos enfermos se lo atribuyen a la mala condición física, al proceso de envejecimiento o a la obesidad.[18] Dichas aseveraciones no pudieron ser exploradas directamente en nuestro grupo.

Los pacientes clasificados como ACOS que se estudiaron en nuestro centro tenían más deterioro de la función pulmonar que sus contrapartes de asma y EPOC, tal como se ha reportado por Menezes, Chung y Milanese;[16] sin embargo, los valores mejoraron en las maniobras pos-BD, quedando en magnitud similar a los pacientes con EPOC, lo que puede ser atribuible a la gran reversibilidad que el ACOS suele mostrar. Este dato es distinto a lo observado en el estudio PLATINO, en donde los pacientes con ACOS no mejoraron de manera sustancial posterior al BD tanto en CVF como en VEF_1 y siempre quedaron por debajo de la función pulmonar exhibida por los pacientes de asma y EPOC.[10] Nuestro grupo no tiene una respuesta precisa al comportamiento de la reversibilidad en los pacientes con ACOS, sin embargo, pensamos que una cantidad considerable de pacientes de este grupo en realidad son individuos con asma en fase de remodelación y el tipo de inflamación predominante en su vía aérea podría ser eosinofílica, situación que se ha relacionado con hiperrespuesta bronquial incrementada.[19] Por otra parte, otra explicación puede radicar en dos vertientes: 1) nuestra muestra de pacientes proviene de una región donde el asma ocupa el primer lugar a nivel nacional y 2) el asma es el principal diagnóstico de envío a nuestro centro.[20] Independientemente de estas observaciones, nuestros hallazgos revelan que los pacientes con ACOS tienen un mayor delta de cambio (12%-200 mL y 15%-400 mL) en la CVF, tal como lo describen Barrecheguren *et al.* en su cohorte.[21] Otras semejanzas con nuestro grupo de estudio fueron que el ACOS era más frecuente en mujeres y tenían menor índice tabáquico, así como una edad mayor a 60 años.[21]

Nuestros pacientes con ACOS tenían más frecuencia de exacerbaciones previas. Estos resultados son congruentes con los reportes de Montes de Oca, Menezes y Barrecheguren.[5,10,21] En el trabajo de Montes de Oca *et al*., el riesgo ajustado de exacerbaciones el año previo fue similar al de nuestros pacientes (OR: 2.2, IC95%: 1.1-4.39 y OR: 2.1, IC95%: 1.2-3.6, para PUMA y nuestro trabajo, respectivamente),[10] controlando edad, género, tabaquismo y duración del asma. Finalmente, el cuestionario de control de asma (ACT), los rangos de descontrol y el nivel de disnea (mMRC >2 puntos) también se relacionaron con exacerbaciones previas, situación que reafirma la necesidad de lograr el objetivo de control en este grupo de pacientes,[2,22] ya que los individuos con ACT en rangos de control tuvieron un factor de protección (OR: 0.36, IC95%: 0.22-0.61, $p = 0.000$).

En la actualidad existe una necesidad creciente de entender el comportamiento de ACOS debido a la falta de unificación de los criterios clínicos en pacientes que no tienen los síntomas clásicos de asma o EPOC, e incluso, la Iniciativa Global de Asma 2019 propone sugerencias pero sin indicar cuántos y cuáles son los más relevantes para el diagnóstico.[23] Cosío y Miratvilles hacen énfasis en que los pacientes con asma y espirometría compatible con relación VEF_1/CVF sin antecedente de tabaquismo deben clasificarse como pacientes con asma y obstrucción fija, dado que el humo de cigarrillo conlleva a un proceso fisiopatológico distinto al observado en las vías respiratorias de los asmáticos sin dicho antecedente. El impacto principal es el entendimiento de las divergencias en la historia natural de la enfermedad de ambas enfermedades y en el riesgo/beneficio de la indicación de glucocorticosteroides inhalados, dado que, por ejemplo, un grupo de pacientes con EPOC y tabaquismo pueden tener un componente eosinofílico de fondo sin haber tenido el diagnóstico previo de asma.[24,25]

El presente trabajo tiene varias limitaciones, en primer lugar, el diseño retrospectivo favorece sesgos naturales en la recolección de la información. En segundo lugar, el hecho de no haber incluido la determinación de biomarcadores tales como eosinófilos periféricos, en esputo y cuantificación de IgE, lo que impide sacar conclusiones más completas y dar una explicación a la fisiopatología de la enfermedad en este grupo; sin embargo, los autores creemos que con las herramientas disponibles en ambientes con recursos limitados puede ser suficiente para caracterizar y, sobre todo, diferenciar a los enfermos con asma y obstrucción fija. En tercer lugar, los criterios diagnósticos utilizados son distintos a los establecidos por otros autores, lo que limita la generalización de nuestros resultados.

Finalmente, pese a lo anterior, consideramos que los hallazgos derivados de esta amplia muestra de pacientes con enfermedad obstructiva pueden ser de utilidad en la toma de decisiones en los distintos niveles de atención en nuestro medio.

Conclusiones

La prevalencia de ACOS encontrada en el presente trabajo fue de 12.6%. Los pacientes con ACOS tuvieron peor control de la enfermedad, más frecuencia de exacerbaciones previas y mayor gravedad de la función pulmonar, comparativamente con los pacientes con asma.

Agradecimientos

Los autores reconocen de manera póstuma el trabajo y la contribución del técnico en inhaloterapia Amir Burgos Nieves.

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. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Fontana, WI, USA: GOLD; 2018. Disponible en: http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2018.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Disponible en: http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention.
3. Gerhardsson de Verdier M, Andersson M, Kern D, Zhou S, Tunceli O. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Doubled Costs Compare with Patient with Asthma Alone. Value Health 2015;18(6):759-66.
4. Bateman E, Reddel H, N van Zyl-Smit R, Agusti A. The asthma–COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? Lancet Respir Med. 2015;3(9):719-28.
5. Montes de Oca M, Laucho-Contreras M, López Varela M, Casas A, Schiavi E, Mora J. Asthma COPD overlap Syndrome (ACOS) in primary Care of four Latin America Countries: the PUMA study. BMC Pulmonary Medicine. 2017;17(1):69. DOI: 10.1186/s12890-017-0414-6.
6. Nielsen M, Barnes C, Ulrik C. Clinical characteristics of the asthma–COPD overlap syndrome – a systematic review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:1443-54. DOI: 10.2147/COPD.S85363.
7. Miller M, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. et al. ATS/ERS Task Force. Standarization of spirometry. Eur Respir J. 2005;26:319-338.
8. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. PloS One. 2013;8(5):e62985. DOI: 10.1371/journal.pone.0062985.
9. Lee J, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps B, Wenzel S, et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. Chest. 2007;132(6): 1882-9.
10. Menezes A, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister F, López-Varela M, et al. Increased Risk of Exacerbation and Hospitalization in Subjects With an Overlap Phenotype COPD-Asthma. Chest. 2014;145(2):297-304.
11. Tho N, Park H, Nakano Y. Asthma-COPD overlap síndrome (ACOS): A diagnostic challenge. Respirology. 2016;21(3):410-8.
12. Martinez F. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. Proc Am Thorac Soc. 2009;6(3):272–7.
13. Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J, Weatherall M, Beasley R. Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. Intern Med J. 2012;42 (1):83-8.
14. Bonten T, Kasteleyn M, Mutsert R, Hiemstra P, Rosendaal F, Chavannes N, et al. Defining asthma–COPD overlap syndrome: a population-based study. Eur Respir J. 2017; 49(5):pii.1602008. DOI: 10.1183/13993003.02008-2016.
15. Miravitlles M, Soriano J, Ancochea J, Muñoz L, Durán-Taurelia E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. Respir Med. 2013;107(7):1053-60.
16. Nielsen M, Boslev C, Suppli C. Clinical characteristics of the asthma–COPD overlap syndrome – a systematic review. International Journal of COPD. 2015;10:1443-54. DOI: 10.2147/COPD.S85363.
17. Casas-Herrera A, Montes de Oca M, López-Varela M, Aguirre C, Schiavi E, Jardim J, et al. COPD Underdiagnosis and Misdiagnosis in a High-Risk Primary Care Population in Four Latin American Countries. A Key to Enhance Disease Diagnosis: The PUMA Study. PLoS ONE. 2016; 11(4):e0152266. DOI: 10.1371/journal.pone.0152266.
18. Abramson M, Perret J, Dharmage S, McDonald V, McDoland C. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach. International Journal of COPD. 2014;9:945-962. DOI: 10.2147/COPD. S46761.
19. Zeki A, Schivo M, Chan A, Albertson T, Louie S. The asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. J Allergy (Cairo). 2011;2011: 861926. DOI: 10.1155/2011/861926.
20. Dirección General de Epidemiología. Información Epidemiológica de Morbilidad. Anuario 2011. México, DF.: SUIVE/DGE/SALUD/Información Epidemiológica de Morbilidad; 2011. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2011/morbilidad/nacional/veinte_principales_causas_enfermedad_nacional_grupo_edad.pdf
21. Barrecheguren M, Román-Rodríguez M, Miratvilles M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma–COPD overlap syndrome in a patient with COPD? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:1745-52. DOI: 10.2147/COPD.S87025
22. Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto L, Lehtimäki L, Haanpää J, Niemelä O, et al. Differences between asthma–COPD overlap syndrome and adult-onset asthma. Eur Respir J. 2017;49(5):pii.1602383. DOI: 10.1183/13993003.02383-2016.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Fontana, WI, USA: GOLD; 2019. Disponible en: http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2019.
24. Miratvilles M. Diagnosis of asthma-COPD overlap: the five commandments. Eur Respir J. 2017;49:1700506 DOI: 10.1183/13993003.00506-2017.
25. Cosio B, Dacal D, Pérez-de Llano L. Asthma–COPD overlap: identification and optimal treatment. Ther Adv Respir Dis. 2018;12:1-11. DOI: 10.1177/1753466618805662.

Cómo citar este artículo: Che-Morales JL, Valle-Piña J, Carrillo-Chan J. Síndrome de sobreposición asma-enfermedad pulmonar obstructiva crónica: perfil clínico-funcional.Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019;57(5):284-90.

Análisis del perfil epidemiológico de la comunidad indígena de Hueyapan, Morelos

Francisca Angélica Hernández-Torres[a]
Nereyda Hernández-Nava[b]

Analysis of the epidemiological profile of the indigenous community of Hueyapan, Morelos

Background: The epidemiological transition is a phenomenon that has had a different impact between urban and rural settings. The WHO points out that the population with the lowest socioeconomic status is the most adversely affected for the unequal distribution of resources, indigenous people are a part of this population.
Objective: To analyze the epidemiological profile of the indigenous people of Hueyapan, Morelos during the months of March to June 2017.
Methods: A cross-sectional epidemiological study was carried out in the indigenous community of Hueyapan, belonging to the municipality of Morelos, in 2017. A sample of 338 households was calculated; as inclusion criteria, those dwellings where the age of residence in Hueyapan was equal to or greater than four years were taken; a systematic sampling was carried out every three households, in addition, Mexico's INEGI and Health Department databases were analyzed from 2011 to 2015.
Results: In relation to morbidity, an upward trend was found in the crude rate, from 119.7 per 1,000 in 2011 to 270.7 per 1000 in 2015, among the most prevalent diseases in those years, infectious diseases were identified as major and the appearance of noncommunicable diseases began to be observed. In relation to mortality, a linear trend was observed in the crude rate of 5.7 per 1000 in 2011 to 6.6 per 1000 in 2015.
Conclusions: The epidemiological profile of Hueyapan coincides with a process of epidemiological transition where there is a double burden of disease. This suggests a challenge for the public health area that should be addressed from the creation of health strategies, programs and policies aimed at this population from an intercultural approach.

Keywords	Palabras clave
Indigenous Peoples	Pueblos Indígenas
Morbidity	Morbilidad
/mortality	/mortalidad
Health Profile	Perfil de Salud

Recibido: 20/11/2018 **Aceptado**: 13/02/2020

Desde la década de los setenta se venía pronosticando un fenómeno que podría llegar a cambiar el mundo de forma considerable, se hablaba de una transición demográfica y, con ella, una transición epidemiológica que vendrían a revolucionar la atención sanitaria, especialmente con tres situaciones importantes: el cambio de las enfermedades infecciosas como principales causas de muerte, las cuales serían sustituidas por las no transmisibles; el cambio en los patrones de morbilidad y mortalidad en la población joven y de adultos mayores, y el cambio de un predominio de mortalidad a uno de morbilidad.[1,2]

Se han descrito diversos factores por los que las enfermedades no transmisibles están desplazando a las infecciosas como principales causas de morbimortalidad, los más importantes son los de índole económico y social, dentro de los cuales los determinantes sociales de salud son considerados como los principales factores atribuibles a la aparición de enfermedades no transmisibles.[3]

La transición epidemiológica descrita, así como sus complicaciones afectan a todo el mundo, pero especialmente a los sectores menos favorecidos, dentro de los cuales se encuentra la población indígena, ubicándola con más capas de vulnerabilidad.[3]

La población indígena se enfrenta a un proceso de transculturación,[4] y con ello a la aparición de enfermedades no transmisibles, resultado de los cambios de estilos de vida propios de las áreas urbanas, tales como el consumo de tabaco, el sedentarismo, la mala alimentación y el abuso de sustancias.[5] Asimismo, se enfrenta a la persistencia de enfermedades transmisibles, que resultan de la exposición a microorganismos patógenos, humo de leña, quema de basura, entre otras.[6]

El incremento de estas enfermedades representa un reto para la atención sanitaria, ya que hay una mayor utilización de los servicios de salud a largo plazo y un aumento en los gastos de bolsillo, esto en población indígena con altos niveles de pobreza extrema y rezago social, lo cual supondría un gasto catastrófico en salud.[3,7]

Actualmente se cuenta con pocos estudios sobre la salud de los pueblos indígenas a nivel nacional e internacional, por lo cual es necesario contar con información actualizada sobre el proceso salud-enfermedad de las comunidades indígenas para asegurar un mejor acceso a la atención sanitaria y, con datos, hacer visibles a los que son invisibles ante la sociedad.

Este trabajo es parte de los resultados obtenidos de la realización de un Diagnóstico Integral de Salud Poblacional

[a]Instituto Nacional de Salud Pública, Escuela de Salud Pública de México Campus Cuernavaca, Maestría en Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México
[b]Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Coordinación Académica Región Altiplano, Licenciatura en Enfermería. Matehuala, San Luis Potosí, México

Comunicación con: Francisca Angélica Hernández-Torres
Teléfono: 48 8886 3170
Correo electrónico: angelica_171191@hotmail.com

Resumen

Introducción: la transición epidemiológica es un fenómeno que se ha presentado de forma distinta entre sectores urbanizados y rurales.

Objetivo: analizar el perfil epidemiológico de la comunidad indígena de Hueyapan, Morelos, durante el periodo de marzo a junio de 2017.

Métodos: se realizó un estudio epidemiológico transversal en la comunidad indígena de Hueyapan, perteneciente al municipio de Morelos, en 2017. Se calculó un tamaño de muestra de 338 viviendas; como criterios de inclusión se tomaron aquellas viviendas dónde la edad de residencia en Hueyapan fuera igual o mayor a cuatro años; se realizó un muestreo sistemático cada tres viviendas, además se analizaron bases de datos de INEGI y Secretaría de Salud de 2011 a 2015.

Resultados: en relación con la morbilidad, se encontró una tendencia ascendente en la tasa bruta. Dentro de las enfermedades más prevalentes se identificaron las enfermedades infecciosas como principales y se empezó a observar la aparición de enfermedades no transmisibles. En relación con la mortalidad, se observó una tendencia lineal en su tasa bruta.

Conclusiones: el perfil epidemiológico de Hueyapan coincide con un proceso de transición epidemiológica, donde existe una doble carga de enfermedad. Esto sugiere un reto para el área de la salud pública que debiera enfrentarse desde la creación de estrategias, programas y políticas de salud dirigidas a esta población desde un enfoque intercultural.

con enfoque Intercultural de la comunidad indígena de Hueyapan, Morelos, realizado en el periodo de marzo a junio de 2017, en cual se abordaron, desde la perspectiva hegemónica y tradicional, tres grandes esferas: determinantes sociales de salud, respuesta social organizada y riesgos y daños para la salud.

Metodología

Se realizó un estudio epidemiológico transversal en Hueyapan, Morelos, de marzo a junio de 2017, en el que se analizaron bases de datos de población del INEGI y de morbilidad y mortalidad de la Secretaría de Salud, del periodo de 2011 a 2015; además, se realizó una encuesta diseñada y aplicada por el equipo de trabajo, la cual no se encuentra validada, consistente en ítems dicotómicos, politómicos y de respuesta abierta, de la que se usaron las variables de edad (cuantitativa discreta de respuesta abierta), desnutrición, sobrepeso, obesidad, enfermedad crónico degenerativa y apego al tratamiento (cualitativas nominales de respuesta dicotómica) del apartado de morbilidad autorreportada.

La población de estudio para la encuesta estuvo conformada por los integrantes de las viviendas habitadas de la comunidad de Hueyapan que reportaron vivir en dicha comunidad desde hace cuatro años o más, se realizó el cálculo de tamaño de muestra estableciendo un nivel de confianza al 95%, y una tasa de no respuesta del 10%, dando como resultado una muestra de 338 viviendas, se realizó un muestreo probabilístico sistemático sin reemplazo cada 3 viviendas. Para el análisis de bases de datos, se incluyó al total de la población.

Para el análisis de datos se usó estadística descriptiva, para la encuesta se obtuvieron porcentajes y promedios, y para las bases de datos, se obtuvieron prevalencias y tasas usando el programa de análisis estadístico SPSS versión 22.

Para llevar a cabo este estudio se contó con la autorización del Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Salud Pública con versión aprobada: MARZO 09, 2017, DISP310, Folio identificador S49.

Resultados

Se analizaron las bases de datos de mortalidad del INEGI y de morbilidad proporcionada por la Secretaría de Salud; se realizaron 311 encuestas en las viviendas, lo que representó a 1458 personas, se obtuvo una tasa de no respuesta del 9%.

En relación con la morbilidad, la población de Hueyapan ha presentado una tendencia ascendente en la tasa bruta de 2011 con 119.7 por cada 1000 habitantes a 270.7 por cada 1000 habitantes en 2015 (**figura 1**).

En relación con las 10 primeras causas de morbilidad de 2011 a 2015, se observa que no hay variación significativa en las tres primeras causas, siendo las infecciones respiratorias agudas la principal causa durante los cinco años, seguida de las enfermedades infecciosas intestinales y las infecciones de vías urinarias, lo cual indica que los patrones de enfermedad se han mantenido constantes y no se han atacado los factores de riesgo que llevan a la adquisición de las enfermedades ya mencionadas. Las enfermedades crónicas no transmisibles han tenido un registro con variaciones, pero han estado presentes en la población (**cuadro I**).

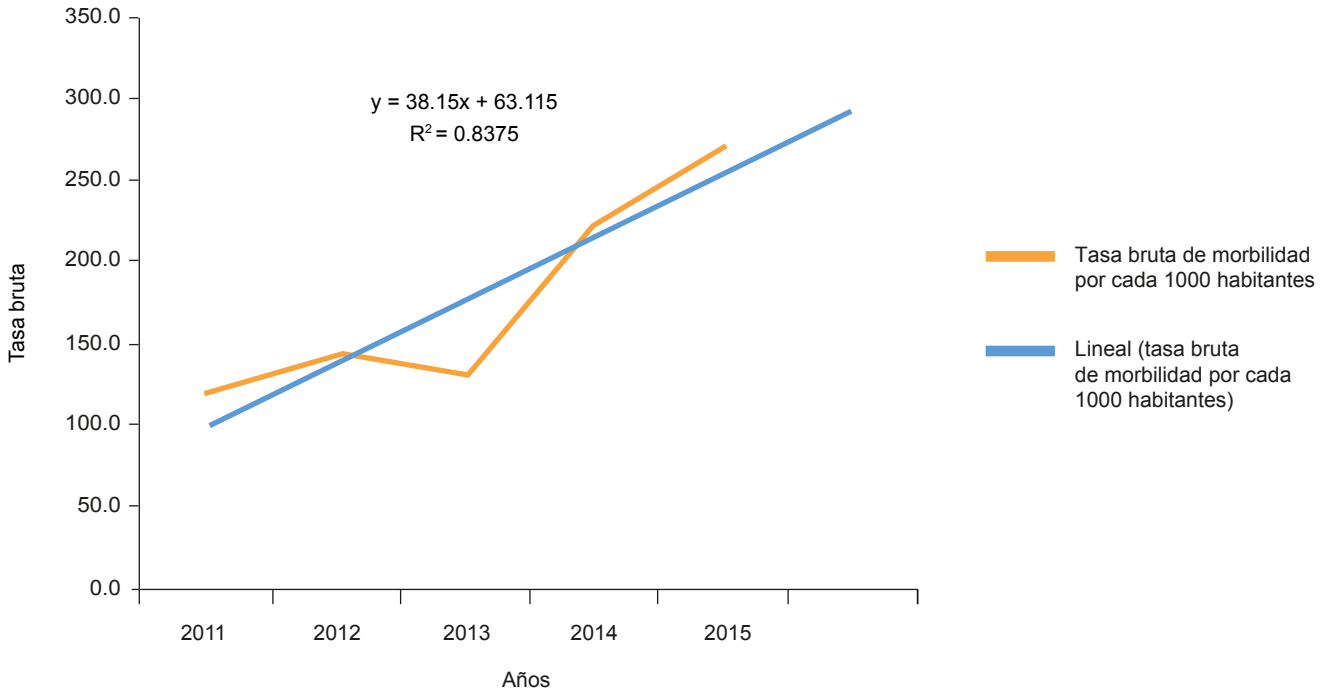
De los datos obtenidos de la encuesta, el 2.6% de la población reportó haber recibido un diagnóstico de desnutrición o bajo peso, y el 7.2% de sobrepeso u obesidad, de los cuales el 75% eran adultos jóvenes.

El 3.7% de la población mencionó tener diabetes, la cual fue diagnosticada en promedio a los 49 ± 13 años; el 73% mencionó llevar su control mensual y tratamiento. El 2.7% de la población tiene hipertensión arterial sistémica diagnosticada y el 67% reportó cumplir su control mensual y tratamiento prescrito.

En relación con la mortalidad, la comunidad ha presentado una tendencia lineal en su tasa bruta (**figura 2**) con 5.7 por cada 1000 habitantes en 2011, a 6.6 por cada 1000 habitantes en 2015; es decir, se produjo un aumento de 0.9 puntos porcentuales en cinco años, lo cual es casi el doble en comparación con el resto del país, dónde hay una diferencia de 0.46 (2011: 5.32 frente a 2015: 5.78).

En relación con la transición de la mortalidad en Hueyapan del 2011 al 2015 (**cuadro II**), se presentaron

Figura 1 Tasa bruta de morbilidad general por cada 1000 habitantes, Hueyapan, Morelos. 2011-2015



Fuente: Elaboración con base en la información proporcionada por la Jurisdicción Sanitaria Número 3 a través de INFOMEX

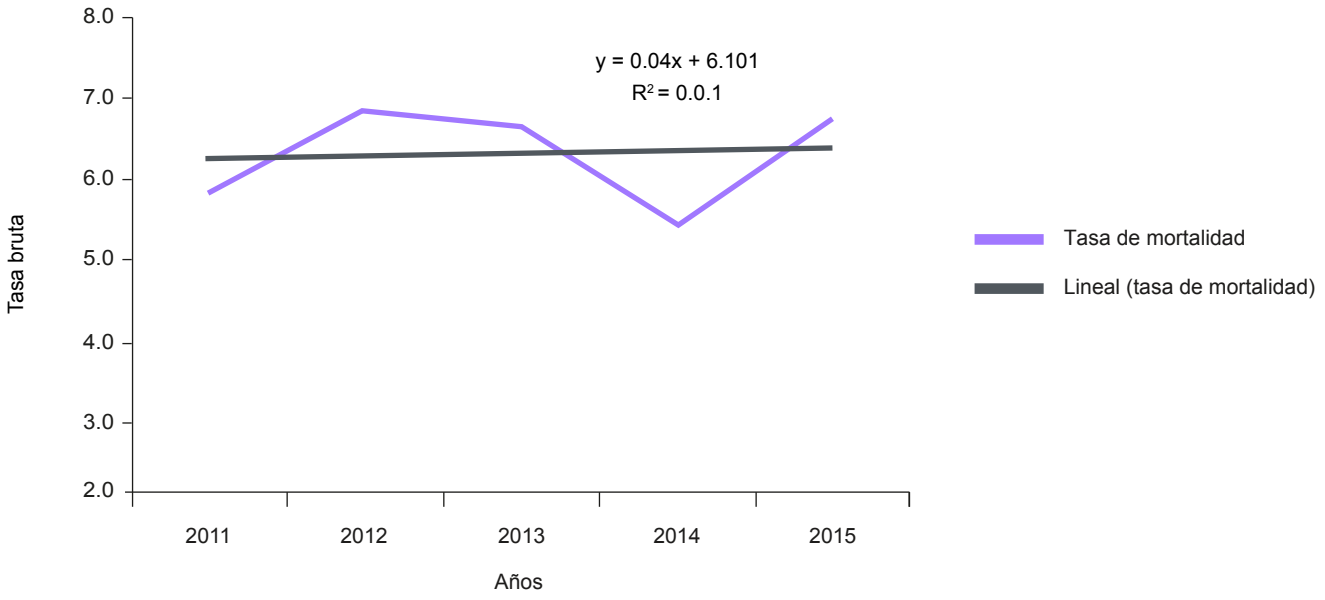
Nota: Se tomó la población a mitad del año proporcionada por CONAPO a nivel localidad para el cálculo de las tasas.

Cuadro I Diez primeras causas de morbilidad, Hueyapan, Morelos. 2011-2015

Causa	2011	2012	2013	2014	2015
Infecciones respiratorias agudas	60.6%	58.0%	72.3%	85.2%	74.0%
Infecciones intestinales por otros organismos y las mal definidas	16.2%	13.9%	7.5%	5.7%	8.9%
Infecciones de vías urinarias	10.0%	6.3%	7.2%	3.4%	7.2%
Tricomoniasis urogenital	2.4%	5.3%	6.8%	1.9%	2.8%
Violencia intrafamiliar				0.9%	1.9%
Candidiasis urogenital	2.1%	4.7%	1.9%		
Desnutrición leve	2.0%	2.6%	1.0%	0.5%	1.1%
Vulvovaginitis				0.4%	
Conjuntivitis				0.4%	
Neumonías y bronconeumonías	1.4%	2.2%			0.9%
Diabetes mellitus no insulinodependiente (Tipo II)			0.8%		
Úlceras, gastritis y duodenitis	1.4%		0.8%		0.7%
Amebiasis intestinal		1.6%			0.6%
Hipertensión arterial	1.0%	1.5%	0.7%	0.3%	
Otitis media aguda	1.0%		0.7%		
Faringitis y amigdalitis estreptocócicas		0.7%			
Otras infecciones intestinales debidas a protozoarios				0.2%	0.3%
Resto de diagnósticos	1.9%	3.3%	0.2%	1.0%	1.6%
n	792	952	878	1498	1831

Fuente: Elaboración propia con base en la información proporcionada por la Jurisdicción Sanitaria No. 3 a través de INFOMEX

Figura 2 Tasa bruta de mortalidad general por cada 1000 habitantes, Hueyapan, Morelos, 2015



Fuente: Elaboración con base en la información proporcionada por la Jurisdicción Sanitaria Número 3 a través de INFOMEX

Nota: Se tomó la población a mitad del año proporcionada por CONAPO a nivel localidad para el cálculo de las tasas.

Cuadro II Diez primeras causas de mortalidad por todos los grupos de edad, por años. Hueyapan, Morelos. 2011-2015

Causa	2011	2012	2013	2014	2015
Tumores (neoplasias)	15.8%	31.1%	27.3%	25.0%	20.0%
Enfermedades del sistema digestivo	15.8%	15.6%	18.2%	16.7%	15.6%
Enfermedades del sistema respiratorio	13.2%	11.1%	18.2%	16.7%	15.6%
Enfermedades del sistema circulatorio	13.2%	8.9%	9.1%	13.9%	11.1%
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	10.5%	6.7%	6.8%	11.1%	8.9%
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	7.9%	6.7%	6.8%	8.3%	6.7%
Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	7.9%	4.4%	4.5%	2.8%	4.4%
Enfermedades del sistema genitourinario	7.9%	4.4%	2.3%	2.8%	4%
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	5.3%	2.2%	2%	3%	2.2%
Enfermedades del sistema nervioso	2.6%	2.2%	2%	0.0%	2.2%
n	38	45	44	36	45

Fuente: Elaboración propia con base en la información proporcionada por la Jurisdicción Sanitaria No. 3

Nota: Se tomó la población a mitad del año proporcionada por CONAPO a nivel localidad para el cálculo de las tasas

variaciones en las causas de mortalidad; los tumores (neoplasias) estuvieron entre la primera y segunda causa hasta el 2014, con un promedio de 18.6%, sin embargo en el 2015 disminuyó el porcentaje y paso a ser la cuarta causa, con un 11.1%. Por otro lado, las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas, entre las que se incluye la diabetes, posicionada como la quinta causa de mortalidad en 2011, presentaron variaciones en los diferentes años, pero para el 2015 llegaron a ser la primera causa de mortalidad con un 20%. También se muestra que las enfermedades del sistema respiratorio disminuyeron de 13.2% a 8.9%.

Discusión

La vulnerabilidad en salud hace referencia a la falta de protección a poblaciones específicas las cuales presentan problemas de salud característicos, así como a las dificultades que tienen para resolverlos en comparación con otros estratos poblacionales. Las causas de este problema pueden ser múltiples, dentro de las que se encuentran: la falta de personal capacitado, falta de soporte social, económico, familiar, entre otros. Dentro de los grupos descritos propensos a la vulnerabilidad en salud se encuentra la población indígena.[8]

En la comunidad indígena estudiada y en el resto de las comunidades en América Latina no hay disparidades significativas respecto a los riesgos para la salud que estas presentan; de forma histórica, en los grupos vulnerables se han visto disparidades en salud, resultado de las brechas socioeconómicas, culturales y de acceso a los servicios de salud que cada vez son más requeridos, lo que representa más obstáculos en los sectores menos favorecidos.[9]

La población de Hueyapan presentó un aumento en las tasas de morbilidad general, esto mismo pasó con la tendencia global de México, dónde se siguen presentando enfermedades relacionadas con la pobreza.[10]

La tasa bruta de morbilidad en la comunidad fue de 270.7 por cada 1000 habitantes en 2015, lo que se encuentra por debajo de la media obtenida (390.2 por cada 1000 habitantes) en un análisis realizado por la Secretaría de Salud en 2012, sin embargo, se encuentra por encima de la tasa de estados como Chiapas.[11]

Los resultados de este estudio han evidenciado una alta prevalencia de morbilidad por enfermedades transmisibles, ubicándose las infecciones respiratorias agudas y la enfermedad diarreica en los primeros lugares.

En estudios realizados en México dirigidos a la población general[10] y dirigidos a población indígena[11] reportan que, en las comunidades indígenas, las enfermedades transmisibles, dentro de las cuales se encuentran las infecciones respiratorias agudas, la enfermedad diarreica y las infecciones de vías urinarias, resultaron ser las más comunes.

Otro estudio realizado en el estado de San Luis Potosí en una comunidad donde el 82% indicó ser indígena, se encontró que las principales causas de morbilidad infantil están representadas por las infecciones respiratorias agudas y las enfermedades diarreicas, siendo estas reportadas por el 76.6% de las familias de la comunidad.[6]

En países como Chile, el Ministerio de Salud en 2017, en su informe sobre el plan para los pueblos indígenas, señala que en los pueblos indígenas siguen prevaleciendo las enfermedades infecciosas y que, en muchos de los casos, triplican en prevalencia comparada con la del resto de la población chilena.[12]

En este estudio se encontró que en la comunidad de Hueyapan, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, consideradas enfermedades no transmisibles, están tomando relevancia, esto es consistente con estudios realizados en población indígena a nivel internacional y nacional; en relación con la hipertensión arterial sistémica, en población indígena amazónica de Perú, se encontró una prevalencia de 14.5% en población mayor de 35 años, lo que evidencia una alta prevalencia en esta región y probablemente en otras regiones indígenas.[3]

Otro estudio en Colombia, en población indígena Zenú, encontró una prevalencia de 40.8% de hipertensión arterial sistémica en la muestra de estudio, y se identificó que el consumo de tabaco, el consumo de alcohol, la dieta inadecuada y el bajo nivel de actividad física son factores de riesgo para dicha enfermedad.[13]

En relación con la diabetes mellitus tipo 2, un estudio realizado en Oaxaca a finales de los noventa con población indígena mazateca, encontró una prevalencia de 2.01%, observando que, conforme incrementa la edad, aumenta la prevalencia; sin embargo, a partir de los 65 años se encontró una prevalencia con tendencia a la disminución, esto puede deberse debido al año de realización del estudio y a los estilos de vida presentes en la corte generacional de los mayores de 60 años; además, se observó una relación de diabetes mellitus tipo 2 con la obesidad, el índice de masa corporal, los antecedentes heredofamiliares y la presencia de hipertensión arterial sistémica.[14]

Estudios realizados en población mexicana donde se estudió la prevalencia de hipertensión arterial sistémica y de diabetes mellitus tipo 2, se encontró que estas se han ido incrementado de manera progresiva.[10] De forma específica en población indígena, datos reportados por la Secretaría de Salud se identificaron las enfermedades no transmisibles, dentro de las cuales se encuentran la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus tipo 2 y el asma.[11]

La carga de enfermedad por sexo en los habitantes de Hueyapan se inclina hacia las mujeres, quienes representaron el 58% del total de la prevalencia de morbilidad; similar a este resultado, la Secretaría de Salud[11] registró que el 58.1% de las enfermedades fueron en mujeres y el 41.9% en hombres. En otro estudio en Chile, en la población Mapuche,[15] se obtuvo un resultado similar donde se puede observar que la situación de inequidades en salud desde la perspectiva de género es similar en otros países.

La tendencia de la tasa bruta de mortalidad general en la comunidad de Hueyapan se ha mantenido de forma lineal, este comportamiento es similar a lo reportado en el estado de Chiapas;[16] sin embargo, esto no es consistente a lo encontrado en el resto de México, donde se ha reportado a nivel global una disminución de la tasa de mortalidad de 1997 al 2000.[10,17]

La tasa bruta de mortalidad reportada para la comunidad en 2015 fue de 6.6 por cada 1000 habitantes, la cual es

superior al promedio reportado en el informe de la Secretaría de Salud para los estados con municipios indígenas (4.9 por cada 1000 habitantes).[11]

En el estudio realizado en Chile en la comunidad indígena Mapuche se señala que las personas indígenas tienen 30% más riesgo de morir en comparación con los no indígenas.[15]

En relación con las principales causas de mortalidad, la comunidad de estudio registra las enfermedades no transmisibles dentro de sus principales causas, esto fue similar al estudio de la Secretaría de Salud[11] y a un estudio realizado en Veracruz,[18] estos datos son similares para la población no indígena.[10]

En Chiapas, considerado el tercer lugar de los estados de México con 27.9% de población indígena,[19] se registró una tendencia en el cambio de los patrones de mortalidad muy similares a los de la población de Hueyapan, se presentó un aumento de muertes por enfermedades no transmisibles, sin embargo, las enfermedades infecciosas continúan siendo una de las causas importantes de muerte.[16]

La mortalidad reportada por la Secretaría de Salud de acuerdo con el sexo ha documentado que la tasa en hombres es, en promedio, 10% menor a la de las mujeres, lo que es similar a lo obtenido en este estudio.[11]

Conclusiones

Los resultados de este estudio fortalecen la hipótesis de que el perfil epidemiológico de la comunidad de Hueyapan coincide con el proceso de transición epidemiológica; esto representa un problema para la comunidad debido a que se están enfrentando a una situación de doble carga de la enfermedad, donde se observa un predominio de las enfermedades transmisibles como principales causas de morbilidad y las enfermedades no transmisibles como principales causas de mortalidad.

La tasa bruta de morbilidad tiene tendencia ascendente, con mayor prevalencia de infecciones respiratorias agudas y enfermedades diarreicas, sobre lo que cabe destacar que existen programas por parte de la Secretaría de Salud[20] que buscan eliminar las enfermedades infecciosas y que han resultado exitosos en los sectores urbanos, mientras que en las comunidades indígenas con índices de rezago social elevados no se ha logrado esto.[21] Es necesario realizar estudios con mayor profundidad para realizar una evaluación de estos programas en estos sectores específicos y reestructurar las estrategias que están planteando, tomando en cuenta la cosmovisión de la población.

Dada la discrepancia en los reportes de prevalencia de enfermedades no transmisibles, como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, entre lo encontrado en bases de datos y lo autorreportado por los pobladores en la encuesta, se sugiere la realización de un tamizaje en población mayor a 35 años para verificar los datos.

Además, es evidente la falta de adherencia a los tratamientos al encontrar 33% de personas con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica y 27% con diagnóstico de diabetes mellitus que no están adscritos a los programas de control y tratamiento de la enfermedad; estas enfermedades son consideradas en la literatura como factores asociados a mortalidad por trastornos metabólicos y nutricionales.[22,23,24]

Las intervenciones enfocadas a disminuir los factores de riesgo para presentar enfermedades no transmisibles en los habitantes de Hueyapan pueden resultar una estrategia costo-efectiva útil para el sector salud.[25]

La tasa bruta de mortalidad general se encuentra por encima de la media nacional encontrada en comunidades indígenas, es importante señalar que, además de las muertes por enfermedades no transmisibles, los accidentes y las lesiones están dentro de las primeras causas de muerte en los pobladores de Hueyapan, lo que pudiera relacionarse con una mayor tasa de mortalidad en hombres comparada con la de las mujeres; algunos estudios han reportado la *masculinidad* como factor condicionante de mortandad por accidentes y lesiones en hombres,[26] para lo cual se requeriría realizar un estudio etnográfico para conocer las causas específicas de este fenómeno.

Al ser Hueyapan una comunidad indígena que preserva sus usos y costumbres, donde la medicina tradicional forma parte representativa de su vida, se hace pertinente el fortalecimiento de los programas prioritarios en promoción, prevención y manejo de las enfermedades, tomando en cuenta los usos y costumbres de la población.[27]

Con este estudio se hace visible la necesidad de generar información acerca de los pueblos indígenas, a modo de conocer sus patrones de salud-enfermedad característicos para, de esta forma, crear programas y políticas específicos que enfrenten el reto que representan para el área de la salud pública.

Por último, con base en el estudio realizado, se hace necesaria una revisión sobre lo actualmente implementado en relación con el fortalecimiento de la atención primaria de la salud bajo la línea establecida por la carta de Ottawa,[28] específicamente en materia de educación para la salud, promoción de estilos de vida saludables y reforzamiento de la acción comunitaria.

Además, el monitoreo y análisis periódico (cada tres años) de la situación de salud de las comunidades indígenas se sitúa como una actividad prioritaria dentro de las funciones de la salud pública, integrando la generación de indicadores de salud a través de la cooperación multidisciplinaria, desde la perspectiva epidemiológica hasta la social. De esta forma, se podrían mantener los programas prioritarios de salud actualizados y responder a las necesidades específicas de la población, buscando así reducir las brechas existentes entre población indígena y no indígena, eliminando las inequidades en salud, que son causas injustas y evitables de muertes en poblaciones vulnerables a través de la generación de políticas inclusivas desde la perspectiva intercultural y de género.

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

Referencias

1. Frenk J, Frejka T, Bobadilla JL, Stern C, Lozano R, Sepúlveda J, et al. La transición epidemiológica en América Latina. Bol of Saint Panam. 1991;111(6):485-96; Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/16560/v111n6p485.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Gómez RD. La transición epidemiológica y la salud pública: ¿explicación o condena? Rev Fac Nac Salud Pública. 2001;19(2):57-74. Disponible en: http://www.redalyc.org/html/120/12019207.pdf
3. Ramos W, Venegas D, Honorio H, Pesantes J, Arrasco J, Yagui M. Enfermedades no transmisibles: efecto de las grandes transiciones y los determinantes sociales. Rev Peru Epidemiol. 2014;18(1):1-10. Disponible en: http://www.redalyc.org/pdf/2031/203132677006.pdf
4. Chiappe CM. ¿Transculturación o Acultura? Matices conceptuales en Juan Van Kessel y Alejandro Lipschutz. Rev Ciencias Soc. 2015;35 47-57. Disponible en: http://www.redalyc.org/pdf/708/70843331004.pdf
5. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación de las enfermedades no transmisibles 2010. Ginevra, Suiza; OMS: 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/es/
6. Terán-Hernández M, Díaz-Barriga F, Cubillas-Tejada AC. Diagnóstico de salud y percepción de riesgos, elementos clave para una propuesta de intervención en comunidades indígenas de México. Rev Panam Salud Publica. 2016;39(2):106-14. Disponible en: https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2016.v39n2/106-114/es
7. Arenas E, Parker S, Rubalcava L, Teruel G. Evaluación del Programa del Seguro Popular del 2002 al 2005. Impacto en la utilización de servicios médicos, en el gasto en salud y en el mercado laboral. Trimest Econ. 2015;82(328):807-45. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=31343926003
8. Juárez-Ramírez C, Márquez-Serrano M, Salgado de Snyder N, Pelcastre-Villafuerte BE, Ruelas-González MG, Reyes-Morales H. La desigualdad en Salud de grupos vulnerable en México: adultos mayores, indígenas y migrantes. Rev Panam Salud Publica. 2014;35(4):284-290. Disponible en: https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2014.v35n4/284-290/es
9. López-Calva LF, Soloaga I. Informe Regional sobre Desarrollo Humano para América Latina y el Caribe 2010. Nueva York, EUA: PNUD; 2010. Disponible en: http://hdr.undp.org/sites/default/files/rhdr-2010-rblac.pdf
10. Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, Pahua Díaz D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Rev Fac Med UNAM. 2016;59(6):8-22. Disponible en: http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2016/un166b.pdf
11. Fernández-Cantón SB. Perfil epidemiológico de los grupos vulnerables en México. México, D.F.: Secretaría de Salud; 2012. Disponible en: https:// epidemiologiatlax.files.wordpress.com/2012/10/grupos_vulnerables_final_junio12.pdf
12. Ministerio Nacional de Salud de Chile – Banco Mundial. Plan para Pueblos Indígenas. Proyecto de Apoyo al Sector Salud. Santiago de Chile: MINSAL; 2017. Disponible en: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/04/PPI-_Chile_HESSP-7-de-abril-2017-MINSAL-OK.pdf
13. Ocampo-Rivero MM. Factores predisponentes relacionados con la hipertensión arterial en indígenas zenúes, Córdoba, Colombia, 2015. [Tesis de Maestría]. Perú: Universidad Peruana Unión; 2016t. Disponible en: http://repositorio.upeu.edu.pe/bitstream/handle/UPEU/500/M%C3%B3nica_Tesis_maestria_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14. Castro-Sánchez H, Peña E. La prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de insulina y factores de riesgo asociados, en población mazateca del estado de Oaxaca, México. Gac Med Mex. 1997;133(6):527-34. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1997-133-6-527-534.pdf
15. Ministerio Nacional de Salud de Chile. Perfil epidemiológico básico de la población mapuche residente en el área de cobertura del Servicio de Salud Araucanía Norte. Santiago de Chile: MINSAL; 2011. Disponible en: https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/SERIE%20PUBLICACIONES%20SITUACION%20DE%20SALUD%20N%C2%B0%208%20ARAUCANIA%20NORTE.pdf
16. Jiménez-Acevedo H, Núñez-Medina G. El sistema de salud de Chiapas ante la transición demográfica y epidemiológica. Cuadernos del CENDES. 2016;33(92):79-103. Disponible en: http://www.redalyc.org/pdf/403/40350807005.pdf
17. Núñez Medina G. Modelo de transición logística aplicado a la población de México. Notas de Población. 2015;(101):11-36. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/39371/1/01_Nunez_101A.pdf
18. Montero-Mendoza E. Mortalidad en un área indígena de Veracruz. Enfermedades transmisibles y no transmisibles. Papeles Poblac. 2011;17(68):41-68. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-74252011000200003
19. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día internacional de los pueblos indígenas (9 de agosto). Datos Nacionales. Encuesta Intercensal 2015. México: INEGI; 2016. Disponible en: https://www.contenidos-pearson.com/PDF%20Historia%202/Historia_020.pdf
20. Secretaría de Salud. Programa Sectorial de Salud 2013-2018. México: SS; 2016. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/programa-sectorial-de-salud-21469
21. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a Propósito Del Día Del Niño (30 De Abril). México: INEGI; 2015. Disponible en: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2015/niño0.pdf
22. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Tébar FJ, Ortega E, Nubiola A, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2015). Clínica e Investig en Arterioscler. 2015;27(4):181-92. DOI: 10.1016/j.arteri.2014.12.003
23. Araújo L, Betancourt B, Dos Santos G, González V, Vasques L, Vignolo W, et al. La Hipertensión Arterial es factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la Enfermedad Renal Crónica. Rev Uruguaya Med Interna. 2016;1(3):4-13. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S2993-67972016000300001&script=sci_arttext&tlng=es
24. Veliz-Rojas L, Mendoza-Parra S, Barriga OA. Adherencia terapéutica y control de los factores de riesgo cardiovasculares en usuarios de atención primaria. Enfermería Univ. 2015;12(1):3-11. DOI: 10.1016/j.reu.2015.05.003
25. Arredondo A, Orozco E, Alcalde-Rabanal J, Navarro J, Azar A. Challenges on the epidemiological and economic burden of diabetes and hypertension in Mexico. Rev Saude Publica. 2018;52:23. DOI: 10.11606/S1518-8787.2018052000293
26. Rodríguez-Luna R. Juegos de chicos, lesiones de jóvenes, muertes de hombres: masculinidades y prevención de la violencia. Sociológica. 2015;30(84):75-115. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/pdf/soc/v30n84/v30n84a3.pdf
27. Menéndez EL. Salud intercultural: propuestas, acciones y fracasos. Cien Saude Colet. 2016;21(1):109-18.

Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000100109&lng=es&tlng=es

28. Organización Mundial de la Salud. Health promotion: Ottawa Charter. Ginebra, Suiza: OMS; 1986. Disponible en: http://amro.who.int/Spanish/AD/SDE/HS/ OttawaCharterSp.pdf

---

Cómo citar este artículo: Hernández-Torres FA, Hernández-Nava N. Análisis del perfil epidemiológico de la comunidad indígena de Hueyapan, Morelos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019;57(5):291-8.

Microbiota, cáncer e inmunoterapia

Luis Cabezón-Gutiérrez,[a] Magda Palka-Kotlowska,[a] Sara Custodio-Cabello,[a] Maria Luisa Villamayor-Delgado,[b] Ana Isabel Franco-Moreno,[c] Parham Khosravi-Shahi[d]

Microbiota, cancer and immune therapy

The relationship between cancer and microbes is complex and not entirely known. The objective of this manuscript is to review the scientific evidence on the relationship between the microbiome, cancer and immunotherapy. A non-systematic literature review was done in the databases MEDLINE, COCHRANE, and DATABASE, and articles of greater scientific rigor, mainly reviews or prospective studies/randomized clinical trials published to date (May 2018), were selected. Terms used in the search included: *microbiome*, *microbiota*, *cancer*, *immune checkpoint inhibitors*, *PD-L1*, *PD-1* and *CTLA-4*.

Keywords	Palabras clave
Microbiota	Microbiota
Cancer	Cáncer
Immunotherapy	Inmunoterapia
Neoplasms	Neoplasias

Recibido: 11/12/2018 **Aceptado**: 09/12/2019

Los humanos somos/estamos gobernados, en parte, por los microorganismos que hospedamos.[1] La relación entre el cáncer y los microbios es compleja y no del todo conocida. Aunque generalmente se considera que el cáncer es una enfermedad con una importante base genética y ambiental, los microorganismos están implicados en, aproximadamente, el 20% de los tumores malignos humanos.[2] Los microbios presentes en distintas mucosas pueden formar parte del microambiente tumoral de las neoplasias del tracto aerodigestivo, y los microbios intratumorales pueden afectar el crecimiento y la diseminación del cáncer.[3,4,5,6]

Por el contrario, la microbiota intestinal también funciona en la desintoxicación de los componentes de la dieta, reduciendo la inflamación y manteniendo un equilibrio en el crecimiento y la proliferación de la célula huésped. La posibilidad de la terapéutica del cáncer basada en microbios ha suscitado interés durante más de 100 años, desde las toxinas de Coley (una de las formas más precoces de terapia de bacterias contra el cáncer) hasta la era actual de los microbios de diseño de la biología sintética y los trasplantes de microbiota. Por lo tanto, la relación entre la microbiota y el cáncer requiere una perspectiva holística.

La inmunoterapia utilizada contra el cáncer ha sufrido un importante avance y transformación en los últimos años, siendo, en la actualidad, uno de los pilares fundamentales de su tratamiento. Este avance lo representan fundamentalmente los llamados *immune checkpoints inhibitors* (inhibidores del punto de control inmunológico). En la práctica clínica habitual existen fundamentalmente dos tipos de fármacos; los inhibidores de CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4) y los inhibidores de PD-1 y/o PD-L1. Dichos fármacos tienen como finalidad quitar el freno del sistema inmune y, por tanto, permitir que pueda atacar a la célula tumoral.

Se realizó una búsqueda en Pubmed con los términos *microbiota* e *immunotherapy* (inmunoterapia) hasta la fecha 1 de octubre de 2018. De los 475 artículos iniciales que aparecieron en la búsqueda se aplicó el filtro de revisión y ensayo clínico, reduciéndose a 204. Finalmente se seleccionaron por la calidad científica de los mismos un total de 50 artículos.

A continuación, se revisa y discute la relación existente entre la microbiota intestinal, el sistema inmune y la eficacia de la inmunoterapia contra el cáncer.

[a]Hospital Universitario de Torrejón, Departamento de Oncología Médica. Madrid, España

[b]Hospital Universitario Ramón y Cajal, Departamento de Oncología Médica. Madrid, España

[c]Hospital Universitario Infanta Leonor, Departamento de Medicina Interna. Madrid, España

[d]Hospital Universitario Gregorio Marañón, Departamento de Oncología Médica. Madrid, España

Comunicación con: Luis Cabezón Gutiérrez

Teléfono: 349 1626 2600

Correo electrónico: lcabezon@torrejonsalud.com

Resumen

La relación entre el cáncer y la microbiota es compleja y no del todo conocida. El objetivo de esta publicación es revisar la evidencia científica sobre la relación existente entre el microbioma, el cáncer y la inmunoterapia. Para ello se ha realizado una revisión no sistematizada de la literatura por medio de la consulta de la base de datos de MEDLINE, COCHRANE y DATABASE y se han seleccionado los artículos de mayor rigor científico, principalmente revisiones y estudios prospectivos/ensayos clínicos randomizados publicados hasta mayo de 2018. Los términos utilizados en la investigación fueron *microbioma*, *cáncer*, *inmunoterapia*, *inhibidores de immune checkpoints*, *PD-L1*, *PD-1* y *CTLA-4*.

Importancia del microbioma

En los últimos años, se ha descubierto una amplia población microbiana en el intestino y la piel humana (se estima que cada individuo tenemos unos 30 billones de microbios),[7] y las alteraciones de esta flora pueden provocar profundas modificaciones en la salud. Entre las funciones de la misma, se encuentra la regulación del sistema inmune.[8]

El intestino humano es el sitio anatómico con mayor y más compleja colección de entidades microscópicas, denominada microbioma, el cual incluye bacterias, arqueas, eucariotas microbianas y virus.[7] El microbioma intestinal asociado a individuos sanos está dominado por especies bacterianas de *Bacteriodetes* y *Firmicutes phyla*, con representación de *phyla* adicionales menos dominantes, como *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*.[9]

El epitelio intestinal a través de sus péptidos secretores antibacterianos y la red de células del sistema inmune innato y adaptativo regulan la inmunidad intestinal. Las células inmunes de la mucosa intestinal se organizan específicamente para formar el tejido linfoide asociado al intestino, donde las células inmunes se activan mediante antígenos bacterianos. Este sistema inmune nos protege de las infecciones por patógenos, al mismo tiempo que mantiene la tolerancia a los antígenos bacterianos alimentarios y ambientales. La capa de moco sobre el epitelio intestinal contiene efectores antimicrobianos e inmunoglobulina A secretora, siendo el primer componente defensivo intestinal.[10]

Microbioma e inmunoterapia

Si bien es cierto que la inmunoterapia es eficaz en gran número de tumores, continúa existiendo un importante porcentaje de pacientes que no responden a la misma. Uno de los posibles factores que podrían influir en la falta de eficacia de la inmunoterapia es el microbioma intestinal.[11]

A continuación, se desarrolla brevemente la investigación realizada hasta la fecha que vincula la flora intestinal con la respuesta a la terapia de inhibidores de *immune checkpoints*.

Una de las primeras publicaciones que examinó la relación entre la microbiota intestinal y la inmunoterapia fue el trabajo publicado por Vétizou *et al*.,[12] específicamente entre las bacterias comensales y el tratamiento con anticuerpos anti-CTLA-4. En ratones criados bajo condiciones libres de patógenos específicos y gérmenes, o en modelos de ratones tratados con antibióticos, los autores encontraron que la eficacia de ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4) fue significativamente mayor en aquellos casos de colonización intestinal por dos especies de bacterias del orden *Bacteroidales (phylum Bacteroidetes)* y una especie del orden *Burkholderiales (phylum Proteobacteria)*. Además se documentó que estas dos especies *(Bacteroidales y Burkholderiales)* redujeron significativamente los signos histopatológicos de la colitis, un evento adverso con anticuerpos anti-CTLA-4 que puede llegar a ser grave.[13] Demostraron además que la administración a pacientes de determinados cultivos bacterianos vivos, antes y después del tratamiento con ipilimumab, mejoró sus resultados.

Sivan *et al*. aportan una sólida evidencia sobre cómo la eficacia de la terapia que bloquea la PD-L1 puede incrementarse con la modulación de la microbiota intestinal.[14] En dicho estudio se examinó el crecimiento subcutáneo de melanoma B16.SIY en ratones C57BL/6 genéticamente similares, crecidos en el Laboratorio Jackson (JAX) y Taconic Farms (TAC). Descubrieron que el crecimiento tumoral era más agresivo en ratones TAC, en comparación con los ratones JAX, y que los ratones TAC tenían una acumulación significativamente menor de células T CD8+ intratumorales. Asimismo, llevaron a cabo experimentos en los que demostraron que dicha diferencia se debía a la distinta microbiota intestinal que presentaban los ratones. Demostraron que la transferencia profiláctica de materia fecal de ratones JAX a ratones TAC era suficiente para retrasar el crecimiento tumoral. Para examinar si la población microbiana era efectiva como terapia única, administraron material fecal de ratones JAX solos o en combinación con anticuerpos monoclonales (mAb) anti-PD-L1 en ratones TAC. Demostraron que solo la

materia fecal era suficiente para inhibir el crecimiento tumoral y que el tratamiento de combinación mejoraba aún más dichos resultados. Para identificar las especies bacterianas responsables, utilizaron la secuenciación del ARN ribosómico 16S (16S rRNA) e identificaron especies de *Bifidobacterium (B)*, particularmente *Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium adolescentis* como las especies candidatas. El papel de estas especies de *Bifidobacterium* en la mejora de la inmunidad protectora antitumoral se investigó en ratones TAC con xenoinjerto de melanoma mediante la administración por sonda oral de un cóctel de especies de *Bifidobacterium* que contenían *B. breve y B. longum.* También demostraron que se obtenía un mayor control antitumoral en comparación con aquellos ratones que no recibieron dicho tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La explicación que dan los autores a dicho fenómeno es por el efecto que las especies de *Bifidobacterium* tienen sobre la activación de las células dendríticas (CD), lo que a su vez mejora la función efectora de las células T CD8+ específicas contra el tumor. Sin embargo no fueron capaces de explicar los posibles mecanismos por los que las especies de *Bifidobacterium* activan las células dendríticas.

Para apreciar mejor el mecanismo biomolecular funcional por el cual las especies de bifidobacterias generan una respuesta antitumoral inmune, Spranger *et al.*[15] contextualizan la investigación realizada por Sivan. Sugieren que ciertas CD son claramente dependiente de las especies de *bifidobacterias* para el cebado y la proliferación de las células T efectoras CD8+. Dicha afirmación apoyaría otras publicaciones que reconocen la acción inmunomoduladora de algunas especies de *bifidobacterium*.[16,17]

Matson *et al*.,[18] al examinar las muestras de heces obtenidas de pacientes con melanoma metastásico antes del tratamiento con inmunoterapia anti-PD-1, descubrieron que *B. longum, Collinsella aerofaciens* y *Enterococcus faecium* eran más abundantes en los pacientes que respondieron al tratamiento, lo que respalda el potencial beneficio/sinergia de determinada microbiota con la inmunoterapia. Frankel *et al*.,[19] demostraron que los pacientes con melanoma que respondieron al tratamiento con *immune checkpoints* presentaban mayor abundancia de *Bacteroides caccae*. Wargo *et al*.[20] examinaron la microbiota intestinal humana y los metabolitos de pacientes con melanoma metastásico que recibieron terapia anti-PD-1 usando rRNA 16S. Descubrieron que la diversidad y composición bacteriana en los pacientes que respondieron a la terapia fueron significativamente diferentes de las de los pacientes que no respondieron. Los respondedores tenían una mayor diversidad de bacterias y una mayor abundancia de *Clostridiales*, y los no respondedores tenían una mayor abundancia de *Bacteroidales*.

Gopalakrishnan *et al*.,[21] compararon la microbiota intestinal de pacientes con melanoma metastásico tratados con terapia anti-PD-1. Demostraron que los pacientes que respondieron presentaban significativamente mayor diversidad y abundancia bacteriana de la familia *Ruminococcaceae* (pertenece al orden de los *Clostridiales*), en comparación con los pacientes que no respondieron a la terapia. Además, realizaron experimentos de trasplante de microbiota fecal en ratones libres de gérmenes, en los que demostraron que al trasplantarles muestras de heces de pacientes que respondieron a la terapia anti-PD-1 y anti-PD-L1 obtenían una mayor respuesta con la terapia anti-PD-1 y anti-PD-L1, junto con una mayor densidad de células T CD8+.

Otro estudio reciente de Routy *et al*.,[22] investigó los efectos de la microbiota intestinal en la terapia anti-PD-1. En su estudio, se recogieron datos de 140 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, 67 pacientes con carcinoma de células renales y 42 pacientes con carcinoma urotelial. Encontraron que en los 69 pacientes tratados con anti-PD-1 que recibieron antibióticos (dos meses antes o un mes después de comenzar el tratamiento) la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron más cortas. Analizaron la composición de la microbiota intestinal mediante secuenciación obteniendo una mayor abundancia de *Akkermansia muciniphila* en los pacientes que respondieron a la terapia anti-PD-1. Confirmaron estos hallazgos al trasplantar las muestras de heces de los pacientes que habían recibido antibióticos en ratones libres de patógenos específicos o ratones libres de gérmenes y observaron crecimiento tumoral. También demostraron que *A. muciniphila* sola fue capaz de restaurar los efectos antitumorales del bloqueo PD-1 que había sido inhibido por los antibióticos. Paralelamente, monitorizaron en sangre la respuesta celular contra *A. muciniphila*, midiendo el IFN gamma generado por los linfocitos T CD4+ y CD8+, asociándose un mejor resultado clínico cuanto mayores fueron dichos niveles. Sin embargo, no lograron descifrar el mecanismo subyacente por el cual *A. muciniphila* mejora los resultados de la inmunoterapia. En los estudios anteriores queda la duda de ¿a qué concentración o en qué situación la microbiota intestinal estimula el sistema inmunitario? Además, otras investigaciones han demostrado que ciertas especies de *bifidobacterias* influyen en el desarrollo de enfermedades tiroideas autoinmunes[23] y trastornos alérgicos en bebés y niños.[24] Por tanto, es necesario realizar más investigaciones que resuelvan las incoherencias existentes.

En conjunto, los estudios anteriores nos permiten concluir que el microbioma intestinal influye notablemente en el resultado del tratamiento de la inmunoterapia contra el cáncer tanto en ratones como en humanos. El modificar el sistema inmune del organismo y transformar los tumores no inflamados en inflamados gracias a la acción del microbioma intestinal podría constituir un nuevo enfoque terapéutico en la batalla contra el cáncer y el sistema inmune.[25] No obstante, los estudios de la investigación prospectiva dirigidos a comprender las propiedades funcionales de diferentes especies de microbioma intestinal y los mecanismos mediante los cuales ciertas comunidades comensales bacterianas interactúan con el sistema inmune nos permitirán caracterizarlo mejor y poder manipular el microbioma intestinal humano para mejorar la respuesta del paciente a la inmunoterapia. Es importante destacar que un número importante de los estudios expuestos se ha realizado en modelos murinos. Si bien dichos experimentos son cruciales, ya que permiten procedimientos experimentales que no se podrían realizar fácilmente en humanos, la extrapolación de datos es complicada y controvertida. Las estructuras anatómicas del tracto gastrointestinal humano y del ratón, así como los revestimientos de la pared intestinal, no solo son significativamente diferentes,[26,27,28] sino que también se ha observado que el 85% de los microbios que

colonizan el intestino en ratones no se encuentra en humanos.[29]

En el **cuadro I** se resumen las distintas especies bacterianas que incrementan la eficacia de la inmunoterapia.

Probióticos e inmunoterapia

Si bien la definición inicial de los probióticos propuesta en 1965 se refiere a sustancias secretadas por los microorganismos que estimulan el crecimiento de otros (en oposición a los *antibióticos*), actualmente el término probiótico hace referencia a un preparado o a un producto que contiene cepas de microorganismos viables en cantidad suficiente como para alterar la microflora en algún compartimento del huésped (por implantación o colonización) y que produce efectos beneficiosos en dicho huésped.[30] La definición incluye productos que contienen microorganismos (por ejemplo, leches fermentadas) o un preparado de microorganismos (por ejemplo, comprimidos o polvos).[31] La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone una definición más simple y se refiere a microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidad adecuada, confieren un efecto beneficioso sobre la salud del huésped.[32] El término prebiótico se refiere a los ingredientes de los alimentos no digeribles que producen efectos beneficiosos sobre el huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de un tipo o de un número limitado de bacterias en el colon. Esta definición se solapa, en parte, con la definición de fibra dietética, aunque añade la selectividad de los prebióticos sobre ciertos microorganismos en concreto.[31]

Se postula que los probióticos mejoran los perfiles microbianos intestinales equilibrando y promoviendo la homeostasis de la microbiota, evitando situaciones que pueden desencadenar disbiosis microbiana intestinal o de células epiteliales intestinales (disrupción de la barrera intestinal).[33] Se postula que la administración de probióticos influye positivamente en el equilibrio inmunológico local y en la fisiología local y extraintestinal.[34]

Los probióticos pueden modificar la respuesta biológica a través de múltiples mecanismos, entre los que se encuentran:[35,36]

- El desplazamiento competitivo de patógenos en la luz intestinal, el epitelio y la mucosa intestinal.
- La síntesis de proteínas antimicrobianas tóxicas para los patobiontes (es decir, bacterias que son capaces de ocasionar actividad patógena contra el huésped).
- La producción de sustratos metabólicos que promueven el mantenimiento de la barrera epitelial, la integridad de la mucosa y la modulación de la función inmune.

No obstante, el mecanismo por el cual los probióticos ejercen su acción beneficiosa para la salud, no ha sido completamente dilucidado, aunque los datos clínicos y experimentales indican un efecto inmunomodulador en el huésped. Las interacciones entre el huésped humano y el microbioma intestinal promueven la tolerancia inmunológica y la regulación/estabilización metabólica, lo que ayuda a establecer el control de la fisiología local y extraintestinal del órgano terminal (por ejemplo: la inmunidad hepática, renal y de mucosas). Por tanto, la utilización de probióticos abre un campo de experimentación en distintas áreas, tanto como terapia única como adyuvante de otro tipo de fármacos.[35]

La evidencia científica demuestra que la administración de probióticos puede modular tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Klein *et al*.,[37] demostraron en adultos jóvenes sanos que el recibir un suplemento diario de probióticos, en comparación con el placebo, aumenta de forma significativa la proporción de granulocitos y monocitos con actividad fagocítica. Dichas observaciones fueron confirmadas por el grupo de Gill,[38] demostrando un aumento significativo en las respuestas de anticuerpos séricos a antígenos (administrados por vía oral y sistémica) en ratones tratados con probióticos.

Las bacterias probióticas más ampliamente investigadas en modelos animales y ensayos clínicos son las de las especies de *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*. Se ha demostrado su potencial inmunomodulador gracias a los estudios realizados en la prevención de la enfermedad alérgica.[39] Las bacterias intestinales (bien patógenas o comensales) interactúan con el sistema linfoide de la mucosa intestinal a través de receptores de reconocimiento de patrones que se expresan en células M epiteliales intestinales especializadas y en las células dendríticas. Las células presentadoras de antígeno, a través de esta interacción, modulan la respuesta inmune del huésped.[39,40] Dichas vías de señalización son fundamentales para el mantenimiento de la homeostasis inmune intestinal y extraintestinal, lo que permite la protección del huésped contra los patógenos intestinales, mientras que, al mismo tiempo, evita la sobreactivación inmune a través de la inducción de respuestas tolerogénicas.[41] Prácticamente todo el desarrollo de la sinergia entre probióticos y sistema inmune se ha desarrollado en el campo de las vacunas. En el **cuadro II** se resumen los distintos estudios con probióticos y vacunas realizados en adultos.[42]

Por último, cabe destacar que el intestino delgado contiene linfocitos intraepiteliales CD4+ CD8+ (DP), que se originan en las células T CD4+ intestinales, a través de la regulación negativa del factor de transcripción Thpok, las cuales tienen funciones reguladoras. Estos DP están ausentes en los ratones libres de gérmenes, lo que sugiere que su diferenciación depende de factores microbianos. Se observó que el número de dichas células inmunoreguladoras fue significativamente mayor en aquellos ratones con presencia de *Lactobacillus reuteri*.[50] Esta vía podría ser explorada en el futuro por la posible sinergia existente entre la inmunoterapia y dicha cepa bacteriana.

Conclusiones

La relación entre el microbioma y el sistema inmune es fundamental. Existe suficiente evidencia científica preclínica y en modelos animales que relaciona el tipo de

Cuadro I Especies bacterianas que incrementan la eficacia de la inmunoterapia

Tipo de bacterias	Modelo	Metodología	Resultados
Bacteroidetes phylum, Proteobacteria phylum.	Ratón	• Pirosecuenciación de amplicones de ARN ribosómico 16S de heces	• La eficacia de ipilimumab fue significativamente mayor en aquellos casos de colonización intestinal por *Bacteroidetes phylum* y *Proteobacteria phylum* • Estas dos especies además redujeron significativamente los signos histopatológicos de la colitis[12]
Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium adolescentis	Ratón	• Trasplante fecal • Análisis de ADN microbiano • Administración bacteriana • Clasificación celular • Perfiles de expresión génica	• Algunas especies de *Bifidobacterium* mejoraron in vivo la eficacia de la terapia anti-PD-L1[14]
Fecalibacterium prausnitzii, Bacteroides thetaiotamicron, Holdemania filiformis, Dorea formicogenerans	Humano	• Secuenciación metagenómica • Perfil metabolómico intestinal	• Pacientes con melanoma que respondieron a nivolumab (anti PD-1) se enriquecieron con *F. prausnitzii, B. thetaiotamicron y H. filiformis* • Pacientes con melanoma que respondieron a pembrolizumab (anti PD-1), su microbiota intestinal estaba enriquecida con *D. formicogenerans*[19]
Clostridiales	Humano	• Secuenciación 16S rRNA • Secuencia de genoma completo • Inmunohistoquímica • Citometría de flujo • Análisis de citocinas • Perfiles de expresión génica	• Los pacientes con melanoma que respondieron a la terapia anti-PD-1 tenían una mayor diversidad de bacterias y una mayor abundancia de *Clostridiales*[20]
Ruminococcaceae (perteneciente al orden *Clostridiales*)	Ratón / Humano	• Secuenciación 16S rRNA • Secuencia de genoma completo • Inmunohistoquímica • Citometría de flujo • Análisis de citocinas • Perfiles de expresión génica • Trasplante de microbiota fecal	• Los pacientes con melanoma que respondieron a la terapia anti-PD-1 tenían una mayor diversidad de bacterias y una mayor abundancia de *Ruminococcaceae* • Ratones libres de gérmenes, trasplantados con muestras de heces de pacientes tratados con anti-PD-1 y anti-PD-L1 tuvieron un crecimiento tumoral significativamente menor y mejor respuesta a la terapia anti-PD-1 y anti-PD-L1 junto con una mayor densidad de células T CD8 + intratumoral[21]
Akkermansia muciniphila	Ratón / Humano	• Secuenciación metagenómica • Trasplante de microbiota fecal • Inmunohistoquímica • Citometría de flujo • Análisis de citocinas	• El 27% de los pacientes con cáncer que tomaron antibióticos antes o poco después de iniciar la terapia anti PD-1 tuvieron una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global más cortas • *A. muciniphila* fue más abundante en aquellos pacientes que respondieron a la terapia anti-PD-1 • A. *muciniphila* sola fue capaz de restaurar los efectos antitumorales del bloqueo de PD-1 que había sido inhibido por los antibióticos[22]
Enterococcus faecium	Humano	• Secuenciación 16S rRNA • Secuenciación metagenómica • PCR cuantitativa específica de especie • Inmunohistoquímica • Trasplante fecal	• Los pacientes con melanoma que respondieron a la terapia anti-PD-1 tuvieron una mayor proporción de B. longum, C. aerofaciens y E. Faecium • En ratones libres de gérmenes trasplantados con material fecal de los pacientes que respondieron se objetivó mejor control tumoral, mayor actividad de las células T y una mayor eficacia de la terapia anti-PD-L1[18]

Cuadro II Estudios clínicos que investigan los efectos de los probióticos en las respuestas a vacunas en adultos

Probiótico	Metodología	Vacuna	Resultados
L. rhamnosus GG (LGG)	1 x 10^{10} UFC + 295 mg de inulina cada 12 h durante 4 ss	Virus de la gripe atenuado nasal	Protección contra la cepa H1N1 similar para el grupo placebo y probiótico La cepa H3N2 mostró un título protector incrementado para el grupo de LGG Inmunogenicidad mejorada[43]
L. casei Shirota	1.3 x 10^{10} UFC al día durante 176 días	Vacuna trivalente de la gripe	Sin significación estadística o clínica en la protección contra síntomas respiratorios o mejoría en las tasas de seroprotección Sin inmunogenicidad mejorada[44]
B. animalis ssp. lactis BB-12 *L. paracasei ssp. paracasei* *L. casei* 431®	1 x 10^{9} UFC al día durante 6 ss	Vacuna parenteral trivalente de la gripe	Aumento significativamente mayor en el título de anticuerpos IgG específicos de la vacuna y aumento de anticuerpos IgA secretores específicos de la vacuna en el grupo del probiótico Inmunogenicidad mejorada[45]
L. plantarum CECT7315/7316	Grupo A: 5 x 10^{9} UFC al día durante 12 ss Grupo B: 5 x 10^{8} UFC al día durante 12 ss	Vacuna trivalente de la gripe	El consumo de probióticos después de la vacunación aumentó los niveles de anticuerpos IgA e IgH específicos de la influenza. También se observó una tendencia creciente en los anticuerpos IgM Inmunogenicidad mejorada[46]
B. longum BB536	5 x 10^{10} UFC cada 12h durante 12 ss	Vacuna trivalente de la gripe	Aumento de IgA en el grupo probiótico en comparación con el placebo a la semana 16 Modificación beneficiosa en el microbioma intestinal Inmunogenicidad mejorada[47]
L. casei 431®	1 x 10^{9} UFC al día durante 42 días	Vacuna trivalente de la gripe	No beneficio de la respuesta inmune en el grupo de los probióticos si bien menor duración de los síntomas respiratorios (sin diferencias en la incidencia o gravedad de los mismos) Sin inmunogenicidad mejorada[48]
L. paracasei MCC1849	1 x 10^{9} UFC al día durante 6 ss	Vacuna trivalente de la gripe	No diferencias significativas en los parámetros inmunes entre los grupos Inmunogenicidad parcialmente mejorada[49]

L: Lactobacillus; *B: Bifidobacterium;* UFC: Unidades formadoras de colonias; ss: Semanas

microbioma con la eficacia de la inmunoterapia en cáncer. A su vez, un gran número de ensayos clínicos demuestran aumento de la inmunogenicidad de las vacunas al utilizarlas con probióticos. Por desgracia, a pesar de todo ello, no existen estudios prospectivos que evalúen el posible efecto sinérgico de los probióticos con la inmunoterapia utilizada contra el cáncer. Es por tanto un apasionante campo abierto de investigación en el que algo tan simple *a priori* como seleccionar y administrar determinadas cepas bacterianas a un individuo podrían optimizar y mejorar los resultados antitumorales de la terapia inmune contra el cáncer, siendo además una estrategia barata y más segura.

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. Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease. Rev Gastroenterol Mex. 2013;78(4):240-8.
2. Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: Scourge, sentinel or spectator? J Oral Microbiol. 2012;4:9367.
3. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012;13(6):607-15.
4. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. Nat Rev Cancer. 2013;13(11):800-12.
5. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. Nat Rev Cancer. 2013; 13(11):759-71.
6. Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. Cell Host Microbe. 2014;15(3):317-28.
7. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biology. 2016;14(8):e1002533.
8. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. Clinical immunology. 2015;159(2):122-127.
9. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012;486:207-214.
10. Humphries A, Daud A. The gut microbiota and immune checkpoint inhibitors. Hum Vaccin Immunother. 2018;14 (9):2178-2182.
11. Okumura R, Takeda K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. Exp Mol Med. 2017; 49:e338.
12. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. Science. 2015;350 (6264):1079-1084.
13. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's & Colitis. 2016;10(4):395-401.
14. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti–PD-L1 efficacy. Science. 2015;350(6264):1084-9.
15. Spranger S, Sivan A, Corrales L, Gajewski TF. Tumor and Host Factors Controlling Antitumor Immunity and Efficacy of Cancer Immunotherapy. Advances in Immunology. 2016; 130:75-93.
16. Schiffrin EJ, Brassart D, Servin AL, Rochat F, Donnet-Hughes A. Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. The American Journal of Clinical Nutrition. 1997;66(2): 515S-520S.
17. Young SL, Simon MA, Baird MA, Tannock GW, Bibiloni R, Spencely K, et al. Bifidobacterial species differentially affect expression of cell surface markers and cytokines of dendritic cells harvested from cord blood. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 2004;11(4):686-690.
18. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre M-L, et al. The commensal microbiome is associated with anti–PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science. 2018;359(6371):104-8.
19. Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, Froehlich TW, Xie Y, Frenkel EP, et al. Metagenomic shotgun sequencing and unbiased metabolomic profiling identify specific human gut microbiota and metabolites associated with immune checkpoint therapy efficacy in melanoma patients. Neoplasia. 2017;19(10):848-55.
20. Wargo JA, Gopalakrishnan V, Spencer C, Karpinets T, Reuben A, Andrews MC, et al. Association of the diversity and composition of the gut microbiome with responses and survival (PFS) in metastatic melanoma (MM) patients (pts) on anti-PD-1 therapy. J Clin Oncol. 2017;35(15): 3008.
21. Gopalakrishnan V, Spencer C, Nezi L, Reuben A, Andrews M, Karpinets T, et al. Gut microbiome modulates response to anti–PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science. 2018;359(6371):97-103.
22. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CP, Alou MT, Daillre R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. Science. 2018;359(6371):91-7.
23. Kiseleva EP, Mikhailopulo KI, Sviridov OV, Novik GI, Knirel YA, Szwajcer-Dey E. The role of components of Bifidobacterium and Lactobacillus in pathogenesis and serologic diagnosis of autoimmune thyroid diseases. Beneficial Microbes. 2011;2(2):139-154.
24. Stsepetova J, Sepp E, Julge K, Vaughan E, Mikelsaar M, de Vos WM. Molecularly assessed shifts of Bifidobacterium ssp. and less diverse microbial communities are characteristic of 5-year-old allergic children. FEMS immunology and medical microbiology. 2007;51(2):260-269.
25. Goubet AG, Daillère R, Routy B, Derosa L, M Roberti P, Zitvogel L. The impact of the intestinal microbiota in therapeuticresponses against cancer. C R Biol. 2018;341 (5):284-289.
26. Treuting PM, Arends M, Dintzis SM. Lower Gastrointestinal Tract. In Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS, editors, Comparative Anatomy and Histology: a Mouse, Rat and Human Atlas. 2 ed. Elsevier Science. 2017. p. 213-228.
27. Casteleyn C, Rekecki A, Van Der Aa A, Simoens P, Van Den Broeck W. Surface area assessment of the murine intestinal tract as a prerequisite for oral dose translation from mouse to man. Laboratory Animals. 2010;44(3):176-183.
28. Nguyen TLA, Vieira-Silva S, Liston A, Raes J. How informative is the mouse for human gut microbiota research? Disease Models & Mechanisms. 2015;8(1):1-16.
29. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(31):11070-11075.

30. Olveira-Fuster G, González-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. Nutr Hosp. 2007;22 (Supl. 2):26-34.
31. Schrezenmeir J, De Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. Am J Clin Nutr. 2001;73(Supl. 2):361-4.
32. FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada: FAO/WHO; 2002. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic _ guidelines.pdf
33. Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial microbes: The pharmacy in the gut. Bioengineered. 2016;7(1):11-20.
34. Vitetta L, Hall S, Linnane AW. Live probiotic cultures and the gastrointestinal tract: Symbiotic preservation of tolerance whilst attenuating pathogenicity. Front Cell Infect Microbiol. 2014;4:143.
35. Vitetta L, Palacios T, Hall S, Coulson S. Gastrointestinal tract commensal bacteria and probiotics: Influence on end-organ physiology. Prog Drug Res. 2015;70:1-33.
36. Ozen M, Dinleyici EC. The history of probiotics: The untold story. Benef Microbes. 2015;6(2):159-165.
37. Klein A, Friedrich U, Vogelsang H, Jahreis G. Lactobacillus acidophilus 74–2 and bifidobacterium animalis subsp lactis DGCC 420 modulate unspecific cellular immune response in healthy adults. Eur J Clin Nutr. 2008;62(5):584-593.
38. Gill HS, Rutherfurd KJ, Prasad, J, Gopal PK. Enhancement of natural and acquired immunity by lactobacillus rhamnosus (HN001), lactobacillus acidophilus (HN017) and bifidobacterium lactis (hn019). Br J Nutr. 2000;83(2):167-176.
39. Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: Clinical effects in allergic disease. Curr Opin Pediatr. 2010;22(5):626-634.
40. Amdekar S, Dwivedi D, Roy P, Kushwah S, Singh V. Probiotics: Multifarious oral vaccine against infectious traumas. FEMS Immunol Med Microbiol. 2010;58(3)2:99-306.
41. Vitetta L, Hall S, Coulson S. Metabolic Interactions in the Gastrointestinal Tract (GIT): Host, commensal, probiotics, and bacteriophage influences. Microorganisms. 2015;3 (4):913-932.
42. Vitetta L, Saltzman ET, Thomsen M, Nikov T, Hall S. Adjuvant Probiotics and the Intestinal Microbiome: Enhancing Vaccines and Immunotherapy Outcome. Vaccines. 2017;5(4):pii: E50
43. Davidson LE, Fiorino AM, Snydman DR, Hibberd PL. Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2011;65(4):501-507.
44. Van Puyenbroeck K, Hens N, Coenen S, Michiels B, Beunckens C, Molenberghs G, et al. Efficacy of daily intake of lactobacillus casei shirota on respiratory symptoms and influenza vaccination immune response: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy elderly nursing home residents. Am J Clin Nutr. 2012;95(5):1165-1171.
45. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains bifidobacterium animalis ssp. Lactis, BB-12(R) and lactobacillus paracasei ssp. Paracasei, l. Casei 431(R) in an influenza vaccination model: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr. 2012;107(6):876-884.
46. Bosch M, Mendez M, Perez M, Farran A, Fuentes MC, Cune J. Lactobacillus plantarum CECT7315 and CECT7316 stimulate immunoglobulin production after influenza vaccination in elderly. Nutr Hosp. 2012;27(2): 504-509.
47. Akatsu H, Iwabuchi N, Xiao JZ, Matsuyama Z, Kurihara R, Okuda K, et al. Clinical effects of probiotic bifidobacterium longum BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding. J Parenter Enter Nutr. 2013;37(5):631-640.
48. Jespersen L, Tarnow I, Eskesen D, Morberg CM, Michelsen B, Bugel S, et al. Effect of lactobacillus paracasei subsp. Paracasei, l. Casei 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Am J Clin Nutr. 2015;101(6):1188-1196.
49. Maruyama M, Abe R, Shimono T, Iwabuchi N, Abe F, Xiao JZ. The effects of non-viable lactobacillus on immune function in the elderly: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Int J Food Sci Nutr. 2016; 67(1):67-73.
50. Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, Di Luccia B, Ahern PP, et al. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4+CD8αα+ T cells. Science. 2017;357 (6353): 806-810.

Cómo citar este artículo: Cabezón-Gutiérrez L, Palka-Kotlowska M, Custodio-Cabello S, Villamayor-Delgado ML, Franco-Moreno AI, Khosravi-Shahic P. Microbiota, cáncer e inmunoterapia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019;57(5):299-306.

Factores asociados a deserción en consulta externa en hospital del Seguro Social del Perú

Cristian Díaz-Vélez,[a] Vicente A. Benites-Zapata,[b] Eric Ricardo Peña-Sánchez,[c] Moisés Apolaya-Segura,[d] Diego Urrunaga-Pastor[e]

Factors associated with dropout in outpatient clinic in a Peruvian Social Security hospital

Background: dropout is considered a problem because attention is interrupted, causing in many cases, complications and important sequelae. The prevalence and factors associated with outpatient referral (DECE) in a national hospital in Peru, 2014-2015, were evaluated.
Methods: analytical cross-sectional design. The DECE is that medical appointment by external office that was not specified. Demographic factors related to the medical appointment were collected. To assess the factors associated with DECE, a generalized linear model of the Poisson family with robust standard errors (crude and adjusted) was used.
Results: Of 592160 medical appointments granted, the prevalence of DECE was 20.2%. The average age was 51.10 ± 23.23 years and 59.6% were women. The factors associated with a greater probability of DECE were: being a woman, being under 18 years of age or adult, programming schedule, type of patient of the service and the hospital; and have more than 15 days of deferral in the appointment.
Conclusions: One out of every five patients did not make an appointment in the outpatient clinic. There were demographic and health system factors associated with a higher prevalence of DECE, which could be considered to propose strategies to reduce it.

Keywords	Palabras clave
Ambulatory Care	Atención Ambulatoria
Universal Health Insurance	Cobertura Universal del Seguro de Salud
Medical Care	Atención Médica
Health Services Accessibility	Accesibilidad a los Servicios de Salud
Peru	Perú

Recibido: 24/05/2019 **Aceptado**: 18/12/2019

Se define *deserción en salud* al uso inicial de un servicio médico seguido del abandono de este, con el consiguiente incumplimiento de la totalidad del tratamiento. En el caso de la deserción en consulta externa (DECE), esta ocurre cuando el paciente que programó una cita médica no acude a la misma.[1] En un sistema de salud donde el acceso a los servicios de salud es limitado,[2] la DECE repercute negativamente en la utilización de los servicios de salud. La DECE hace que disminuya la productividad y evita que se aprovechen de manera eficiente la cantidad limitada de citas médicas que están disponibles en los hospitales públicos. Por lo tanto, la DECE es un problema que amenaza la adecuada gestión de los servicios de salud.[3]

Se han descrito ciertos determinantes para la DECE, entre los cuales están: la gravedad de la enfermedad,[4] la mejoría inicial de la patología tras empezar el tratamiento,[5] la inestabilidad económica de la familia,[6] la dificultad horaria para acudir a la cita médica, la presencia de trabajo por parte del paciente y los problemas con el personal de salud.[1]

Si bien estos factores descritos en la literatura aportan al entendimiento de la DECE, ningún estudio previo ha evaluado este problema para la salud pública en un hospital nacional peruano de la seguridad social con una población tan amplia. Se espera que los resultados de esta investigación puedan orientar a los gestores en salud a tomar decisiones informadas y basadas en la evidencia que permitan disminuir la DECE. Entonces, el objetivo del presente estudio fue valorar la prevalencia y los factores asociados a la DECE de un hospital nacional de Perú, durante el periodo 2014-2015.

Métodos

Diseño, ámbito y población de estudio

Se llevó a cabo un diseño transversal analítico. El Perú tiene un sistema de salud fragmentado, constituido por

[a]Oficina de Inteligencia Sanitaria, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud. Chiclayo, Perú
[b]Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Centro de Investigación en Epidemiología Clínica y Medicina Basada en Evidencias. Lima, Perú
[c]Universidad San Ignacio de Loyola, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud. Lima, Perú
[d]Ministerio de Salud del Perú, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, Unidad Técnica de enfermedades Metaxenicas y Arbovirosis. Lima, Perú
[e]Universidad Científica del Sur. Lima, Perú

Comunicación con: Cristian Díaz Vélez
Teléfono: 519 9869 7613
Correo electrónico: cristiandiazv@hotmail.com

Resumen

Introducción: se considera la deserción un problema debido a que interrumpe la atención, ocasionando, en muchos casos, complicaciones y secuelas importantes. Se planteó valorar la prevalencia y los factores asociados a la deserción en consulta externa (DECE) en un hospital nacional de Perú, 2014-2015.

Métodos: diseño transversal analítico. La DECE es aquella cita médica por consultorio externo que no fue concretada. Se recolectaron factores demográficos y relacionados a la cita médica. Para valorar los factores asociados a la DECE se utilizó un modelo lineal generalizado de la familia Poisson con errores estándares robustos (crudo y ajustado). Se reporta como medida de asociación a la razón de prevalencias (RP) con sus IC95%.

Resultados: de 592 160 citas médicas otorgadas, la prevalencia de DECE fue de 20.2%. La edad promedio fue 51.1 ± 23.2 años, y el 59.6% fueron mujeres. Los factores asociados a una mayor probabilidad de DECE fueron: ser mujer, ser menor de 18 años de edad, horario de programación (tarde), tipo de paciente (continuador y de reingreso) del servicio y del hospital y tener más de 15 días de diferimiento en la cita.

Conclusiones: uno de cada cinco pacientes no concretó su cita en consulta externa. Se evidenciaron factores demográficos y del sistema de salud asociados a una mayor prevalencia de DECE que podrían ser tomados en cuenta para plantear estrategias para disminuirla.

subsistemas. El principal subsistema es el Ministerio de Salud, que se encarga de cubrir las necesidades de salud de la población pobre, mediante un seguro de salud subsidiado denominado Seguro Integral de Salud. El otro subsistema importante es la seguridad social, que tiene atiende las necesidades de salud de la población trabajadora mediante un seguro semicontributivo. Los otros subsistemas son el privado y el de las fuerzas armadas y policiales.[7] El estudio fue llevado a cabo en un hospital de tercer nivel de atención, perteneciente a la seguridad social. Entonces, la población que acude al hospital son personas que tienen empleo formal y/o sus derechohabientes (esposa e hijos).

Criterios de elegibilidad y tamaño de muestra

Se incluyeron todos los pacientes citados para consulta externa del hospital durante los años 2014 y 2015. Se excluyeron las atenciones no médicas, como enfermería, nutrición, psicología, asistencia social y odontología. Dado que se revisó a todos los pacientes que acudieron a consulta externa durante el periodo de estudio, la muestra estuvo constituida por todos los participantes que cumplían los criterios elegibilidad

Variables y mediciones

La variable principal de estudio fue la DECE, la cual se definió como aquella cita médica por consultorio externo que no fue concretada. Se recolectaron factores relacionados a los pacientes como: edad categorizada en grupos etarios (< 18 años, 18 a 65 años y > 65 años), sexo, el tipo de paciente (nuevo, continuador y de reingreso) por servicio en consulta externa y por hospitalización. Se consideró *paciente nuevo* a la persona que por primera vez en su vida acude a solicitar atención de salud. Se consideró *continuador* a la persona que acude a atenderse en el servicio por segunda o más veces en el año. Se consideró *paciente de reingreso* a la persona que acude por primera vez en el año al servicio, pero ya ha sido atendida anteriormente en el servicio de salud en años anteriores. Asimismo, se recolectaron factores relacionados a la cita médica como: el tipo de cita (programada/adicional), turno (mañana, tarde o noche), momento de atención en el turno (a primera hora del turno, entre segunda y tercera hora o última hora del turno), el diferimiento de la cita mayor igual a 15 días (Sí/No), y el tipo de horas programadas (horas ordinarias, horas extras y horas régimen de prestaciones complementarias de trabajo). Las horas extras se diferencian de las horas régimen de prestaciones complementarias de trabajo de riesgo (RPCT) en que las horas extras se pagan independientemente de la cantidad de citas atendidas, mientras que el pago de las horas RPCT sí está basado en ese indicador.[8,9]

Procedimiento de recolección de datos

Los datos de las variables de interés fueron obtenidos a través de la oficina de inteligencia sanitaria del hospital para el periodo de estudio establecido por el área de informática, que es independiente del presente estudio. Los datos fueron exportados del sistema de gestión hospitalaria del hospital y entregados al equipo de investigación sin ningún identificador en un archivo de Excel. Posteriormente, se llevó a cabo un control de calidad de los datos obtenidos y se prepararon las variables para el análisis estadístico.

Plan de análisis estadístico

Se presentan las variables numéricas como promedios con desviación estándar y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Para valorar los factores asociados a la DECE se llevó a cabo un modelo lineal generalizado de la familia Poisson con errores estándares robustos simple y multivariado. Se reportó como medida de asociación a la razón de prevalencias (RP) ajustada por

múltiples variables, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). El ingreso de las variables al modelo de regresión multivariado se hizo siguiendo un criterio epidemiológico, consistente con la revisión de la literatura. Con lo cual, todas las variables propuestas fueron ingresadas al modelo multivariado. Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el software estadístico STATA 14.0.

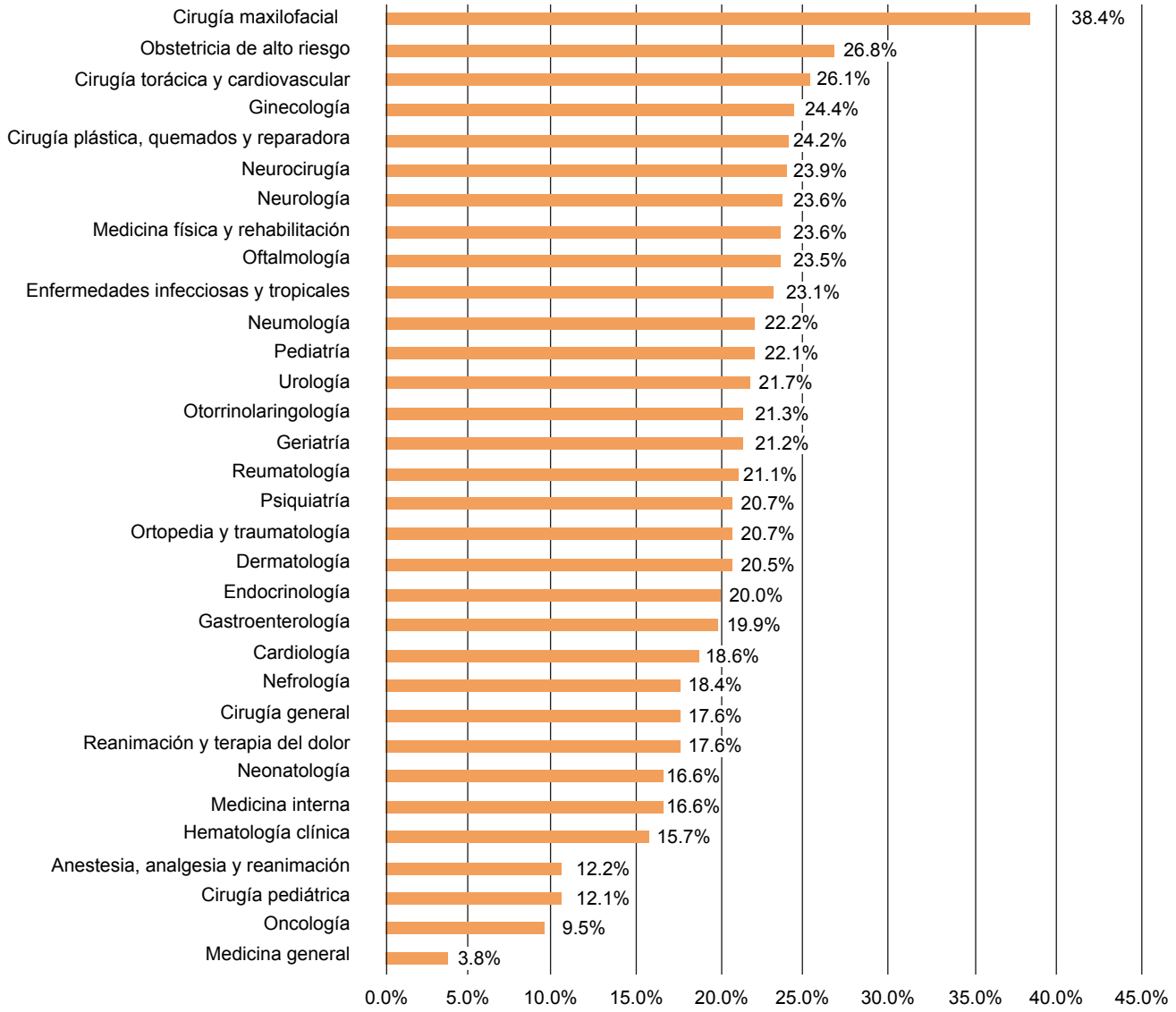
Aspectos éticos

El presente estudio fue elaborado como propuesta operativa y según la directiva de investigación del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, este tipo de investigación es exonerada de revisión del Comité de Ética en Investigación. Además, se guardó la confidencialidad de la información a la que se obtuvo acceso.

Resultados

El hospital otorgó 592 160 citas médicas (295 970 en el 2014 y 296 190 en el 2015) habiéndose realizado 479 674 atenciones médicas (238 116 en el 2014 y 241 558 en el 2015). El promedio de edad de los participantes fue 51.1 ± 23.2 y el 59.6% fueron mujeres. La prevalencia de DECE fue del 20.2%, siendo el servicio de medicina general el de más baja prevalencia de DECE con 3.8%, y el servicio de cirugía maxilofacial el de más alta prevalencia de DECE con 38.4% (**figura 1**). El 30.1% de las citas fueron adicionales, el 69% fueron citas en el turno de mañana, el 57.1% de los pacientes eran continuadores en consulta externa, el 92.7% de las citas tuvieron un diferimiento mayor a 15 días y el 74.7% de los pacientes fueron atendidos en horas ordinarias. Las características de la población de estudio y de las citas se describen en el **cuadro I**.

Figura 1 Deserción en consulta externa según servicio de un hospital nacional del Seguro Social del Perú, 2014-2015



Cuadro I Características de la consulta externa de un hospital nacional del Seguro Social del Perú, 2014-2015

Características	*n*	Porcentaje (%)
Deserción		
Sí	119 616	20.2
No	472 544	79.8
Tipo de consulta		
Programada	413 920	69.9
Adicional	178 240	30.1
Turno		
Mañana	408 590	69
Tarde	181 201	30.6
Noche	2369	0.4
Tipo de paciente (servicio)		
Nuevo	113 103	19.1
Reingreso	140 934	23.8
Continuador	338 123	57.1
Tipo de paciente (hospital)		
Nuevo	30 200	5.1
Reingreso	130 867	22.1
Continuador	431 092	72.8
Momento de atención		
Primera hora	171 134	28.9
Última hora	215 546	36.4

La probabilidad de ocurrencia de la deserción aumenta en 3% si se otorga a un asegurado del sexo femenino (RPa = 1.03; IC95%: 1.02-1.04), y un 12% si es otorgada a un menor de 18 años, en comparación con un adulto mayor (RPa = 1.12; IC95%: 1.10-1.16) y cuadriplica la probabilidad de DECE si es un adulto (RPa = 4.13; IC95%: 3.97-4.78), un 9% si es turno de tarde comparado con el turno de mañana (RPa = 1.09; IC95%: 1.02-1.16), un 22% si la cita es a primera hora del turno, comparada con la segunda a tercera hora del turno (RPa = 1.22; IC95%: 1.20-1.23), un 21% en pacientes continuadores, ya sea del servicio o del hospital (RPa = 1.21; IC95%: 1.20-1.23 y RPa = 1.21; IC95%: 1.19-1.24), y un 3% (RPa = 1.03; IC95%: 1.02-1.04) y 7% (RPa = 1.07; IC95%:) si es reingreso del servicio y hospital, comparado con ser paciente nuevo respectivamente. Adicionalmente, cuando la cita tenía un diferimiento mayor a 15 días, la probabilidad de DECE se triplicaba (RPa = 3.13; IC95%: 3.03-3.47). El **cuadro II** presenta los factores asociados a DECE en el presente estudio.

En contraste, la probabilidad de DECE disminuyó en 9% si se trataba de una cita adicional (RPa = 0.91; IC95%: 0.89-0.91), un 8% si la cita era en turno noche comparado con el turno de la mañana (RPa = 0.92; IC95%: 0.91-0.93), un 28% si era la última hora del turno, comparada con la segunda a tercera hora del turno (RPa = 0.72; IC95%: 0.71-0.73), un 25% si eran horas extras (RPa = 0.75; IC95%: 0.74-0.77) y 9% si fueron horas RPCT (RPa = 0.91; IC95%: 0.84-0.99) comparado con las horas ordinarias, respectivamente.

Discusión

En el presente estudio, que valoró la prevalencia de deserción en consulta externa (DECE) y sus factores asociados, se encontró que uno de cada cinco pacientes no concretó su cita médica en consulta externa en un hospital peruano de la seguridad social. Asimismo, se identificaron los factores asociados a una mayor probabilidad de DECE, los cuales fueron: el género femenino, ser menor de edad o adulto en comparación con ser adulto mayor, el turno de la cita en la tarde comparado con tener la cita en la mañana, el tipo de paciente (continuador y de reingreso) ser del servicio y del hospital, comparado con ser paciente nuevo, y tener más de 15 días de diferimiento transcurridos en la cita. En contraste, se evidenció que los factores asociados a una menor probabilidad de DECE fueron: si la cita fue adicional, el turno de la cita (en la noche comparado con tener citas en la mañana), si la cita fue en la última hora del turno (en comparación con la segunda a tercera hora del turno) y si fueron horas extras u horas de régimen de prestaciones complementarias de trabajo (RPCT), comparadas con horas ordinarias, respectivamente.

La prevalencia de DECE hallada en nuestro estudio es menor a la prevalencia de 65.7% hallada en un estudio

Cuadro II Factores asociados a la deserción en la consulta externa de un hospital nacional del Seguro Social del Perú, 2014-2015

Características	RPa*	IC95%**
Sexo (masculino *vs*. femenino)	1.03	1.02-1.04
Edad (años)	0.99	0.997-0.998
Tipo de cita (programada *vs*. adicional)	0.91	0.89-0.91
Turno		
Mañana	Referencia	-
Tarde	1.09	1.02-1.16
Noche	0.92	0.91-0.93
Primera hora del turno	1.22	1.20-1.23
Ultima hora del turno	0.72	0.71-0.73
Tipo paciente (servicio)		
Nuevo[£]	Referencia	-
Continuador[&]	1.21	1.20-1.23
Reingreso[€]	1.03	1.02-1.04
Tipo paciente (hospital)		
Nuevo[£]	Referencia	-
Continuador[&]	1.21	1.19-1.24
Reingreso[€]	1.07	1.06-1.08
Diferimiento[1] (días)	1.00	1.0050-1.0053
Hora programada del médico		
Horas ordinarias	Referencia	-
Horas extras[2]	0.75	0.74-0.77
Horas RPCT[3]	0.91	0.84-0.99

* RP: Razón de Prevalencia ajustada calculada mediante regresión de Poisson

** IC95%: Intervalos de confianza al 95%

[£] Nuevo: primera vez que acude: [€]reingreso: primera vez en el año; [&]continuador: atenciones previas en el año

[1] Diferimiento: definido en los pacientes nuevos con cita en consulta externa, en un período mayor a nueve días

[2] Horas extras: régimen de prestaciones complementarias de trabajo, donde el pago es por turbo realizado

[3] Horas RPCT: régimen de prestaciones complementarias de trabajo, donde el pago es por producción realizada

realizado en pacientes asmáticos atendidos en consulta externa en México;[4] al 30.9% en pacientes psiquiátricos atendidos en consulta externa en Venezuela.[5] Asimismo, se reportó en otro estudio una prevalencia de 53% de deserción en gestantes que acudían a sesiones de psicoprofilaxis obstétrica, cifra mayor a la hallada por nosotros, no obstante, este estudio solo evaluó a 75 gestantes.[1]

Nuestro estudio es el primero de la región que estudia los factores asociados relacionados a las características de la cita en un hospital de tercer nivel de atención y centro de referencia de la seguridad social en el norte del Perú. La mayoría de los estudios reportan los factores sociodemográficos asociados a la DECE, pero carecen de información respecto a las características de la cita y del turno en el que se desarrolla la cita. En relación al sexo, nuestro estudio encontró asociación entre el sexo femenino y la DECE, al igual que el estudio en pacientes psiquiátricos atendidos en consulta externa en Venezuela, en donde se reporta que la mayoría de participantes que abandonaron la consulta fueron de sexo femenino.[5] En contraste, no se evidenció asociación con el sexo en un estudio de las causas de abandono de la consulta de niños y adolescentes con malnutrición en Venezuela.[6] En cambio, el sexo masculino se asoció a abandono de la consulta externa durante el primer año en una clínica que atendía a pacientes con glaucoma en Nigeria.[10] En cuanto a la edad, nuestro estudio evidenció una mayor prevalencia de DECE en adultos y menores de edad en comparación con los adultos mayores, tal como se describió en un estudio realizado en pacientes de consulta externa que acudían a una clínica privada en Singapur, que registró una mayor posibilidad de DECE en los pacientes menores de 20 años de edad.[11] En cuanto a las características de la cita, un estudio realizado en pacientes que reprogramaron su cita por abandono en un servicio ambulatorio de dermatología de un hospital en Portugal,[12] encontró que la mayoría de las citas reprogramadas fueron de pacientes con citas de seguimiento, similar a lo reportado en nuestro estudio para los continuadores en consulta externa u hospitalización.

Considerando la demanda de atención de la población,[13] es necesario optimizar la oferta de servicios, por lo que se deben plantear estrategias que ayuden a reducir la tasa de deserción,[14] pudiendo iniciarse sobre los factores asociados encontrados en el presente estudio. Se podrían enfocar

algunas intervenciones en los horarios del día en los que presenta mayor prevalencia de DECE; una posible medida podría ser la utilización de recordatorios vía mensaje de texto, que en otros estudios muestra tener un impacto adecuado.[15,16,17] Asimismo, es importante reducir los días de diferimiento de las citas, y establecer programas de seguimiento a los pacientes continuadores para mejorar su adherencia al tratamiento, especialmente en aquellos asegurados con enfermedades crónicas,[18,19] en quienes un inadecuado tratamiento deriva en diversas complicaciones que incrementan los costos para cualquier sistema de salud.

El presente estudio tiene limitaciones, pues debido a su diseño transversal no se pueden establecer relaciones de causalidad. No obstante, el diseño nos permite establecer marcadores asociados a la DECE que podrían permitir a los gestores en salud planear los servicios de consulta externa. Otra limitación es que el estudio fue llevado a cabo en una sola sede hospitalaria, por lo que los resultados no son extrapolables a todos los hospitales de Perú. El sistema de salud peruano está fragmentado en diversos subsistemas de salud;[7] en ese sentido, este estudio ha sido llevado a cabo en un hospital de la seguridad social, por lo cual se necesita valorar la DECE en dichos subsistemas de salud, en donde los factores asociados podrían diferir de los encontrados en esta investigación, además de compararlo con otros estudios[20] que muestren variables diferentes o análisis de otras variables dependientes del proceso.[21] También, se debe considerar como limitación del estudio, la calidad de la información registrada, tanto en la historia clínica,[22] pero sobre todo en los registros informáticos,[23] de donde se obtuvieron los datos y que, según estudios previos, tendrían deficiencias.

Se recomienda que se lleven a cabo estrategias para disminuir la deserción, tales como: mejorar la calidad de la atención de parte del personal de salud hacia los usuarios (mediante cursos de capacitación, charlas u otros); en la medida de lo posible, otorgar consultas con el médico de seguimiento o de preferencia; disminuir el tiempo de diferimiento de la consulta médica y proporcionar facilidades para la más pronta atención de los pacientes en espera,[24] de ese modo se esperaría una disminución en la pérdida de recursos de salud por inasistencia. Además, se sugiere al Seguro Social de Salud, enviar recordatorios de citas mediante llamadas telefónicas o mensajes de texto.[25]

En conclusión, uno de cada cinco pacientes no concretó su cita en consulta externa. Se evidenciaron factores demográficos y de las características de la cita en consulta externa asociados a una mayor prevalencia de deserción, los cuales podrían ser tomados en cuenta para plantear estrategias de mejora a fin de disminuir la prevalencia.

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. Paima-Del Águila L. Razones que se asocian a la deserción de psicoprofilaxis al II Essalud Tarapoto-2006 [Tesis]. Tarapoto, Perú. Universidad Nacional San Martín; 2008. Disponible en: http://repositorio.unsm.edu.pe/handle/11458/716
2. Benites-Zapata VA, Lozada-Urbano M, Urrunaga-Pastor D, Márquez-Bobadilla E, Moncada-Mapelli E, Mezones-Holguín E. Factores asociados a la no utilización de los servicios formales de prestación en salud en la población peruana: análisis de la Encuesta Nacional de Hogares (ENAHO) 2015. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2017;34(3):478-84.
3. Conde F. Efectividad, Eficacia y Eficiencia de la Consulta Externa de Medicina Interna en un Hospital General Básico. [Tesis]. Córdoba, España. Universidad de Córdoba; 2001. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=71076
4. Fernández-Vega M, Vargas MH, Regalado-Pineda J, Chapela-Mendoza R, Salas-Hernández J. Características de pacientes asmáticos mexicanos atendidos en consulta externa. Rev Investig Clínica. 2005;57(4):513-521.
5. Jo T, Almao S, Abandono del tratamiento en una consulta externa de psiquiatría y psicología clínica. Revista Electrónica de PortalesMédicos.com; 2006. Disponible en: http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/98/1/11.htm
6. Nahr-Velásquez E. Factores asociados a las causas de abandono de la consulta de niños y adolescentes con malnutrición. Rev Cienc Soc (Ve). 2013;19(4):694-706
7. Alcalde-Rabanal JE, Lazo-González O, Nigenda G. Sistema de Salud de Perú. Salud Publica Mex. 2011;53 (supl):243-54.
8. Morales-Ramírez MA. Artículo 16. Régimen de prestaciones. e-Revista Internacional de la Protección Social. 2016;1(2):180-192.
9. LES Soluciones. Compendio Peruano de Seguridad Social. Lima, Perú: LEX Soluciones S.A.C.; 2016. Disponible en: http://repositorio.upn.edu.pe/bitstream/handle/11537/21117/Seguridad%20social.pdf?sequence=1
10. Ashaye AO, Adeoye AO. Characteristics of patients who dropout from a glaucoma clinic. Journal of Glaucoma. 2008;17(3):227-232.
11. Lee VJ, Earnest A, Chen MI, Krishnan B. Predictors of failed attendances in a multi-specialty outpatient centre using electronic databases. BMC Health Services Research. 2005;5(1):51. Disponible en: https://doi.org/10.1186/1472-6963-5-51
12. Guedes R, Leite I, Baptista A. Dermatology missed appointments: an analysis of outpatient non-attendance in a general hospital's population. International Journal of Dermatology. 2014;53(1):39-42. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-4632.2012.05710.x
13. Terranova-Veliz L, Reluz-Salazar O, Osada-Liy J. Asistencia y disponibilidad de los recursos humanos en salud de establecimientos de salud, Chiclayo 2015. Rev Cuerpo Méd HNAAA. 2018;11(1):24-30.
14. Ávila MES, Rosales MEC, García FS, Cisneros CB. Frecuencia y causas de deserción de los pacientes que asisten a consulta subsecuente de la División de Servicios Clínicos del Instituto Mexicano de Psiquiatría. Salud Ment. 1997;20(Supl 3):13-18.
15. Busse P, Curioso WH. Diseño de mensajes de texto (SMS) para motivar a madres gestantes a que acudan a su centro de salud en una zona urbano-marginal del Perú [Tesis]. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2011. Disponible en: https://bit.ly/2VB8QFn

16. Ibañez-Perez RP. QaliText: estudio de envío de mensajes de texto como recordatorio de citas de control infantil dirigido a madres de niños de 1 A 7 meses de edad en los centros de salud de primer nivel. [Tesis]. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018. Disponible en: http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/3949
17. Condori-Lizárraga IRA. Ensayo aleatorizado controlado del envío de mensajes de texto para mejorar la asistencia a citas de los pacientes continuadores en TARGA. [Tesis]. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018. Disponible en: http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/3796
18. Carhuallanqui R, Diestra-Cabrera G, Tang-Herrera J, Málaga G. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos atendidos en un hospital general. Revista Médica Herediana. 2010;21(4):197-201.
19. Prado-Cucho S, Bendezú-Quispe G. Uso de tecnologías de la información y comunicación (TIC) para mejorar la adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedades crónicas. Revista Médica Herediana. 2013;24(1):82-83.
20. Benítez ÁPR, Bastidas ILO, Camargo YS. Factores que influyen en la deserción terapéutica de los consultantes de un centro universitario de atención psicológica. International Journal of Psychological Research. 2009;2 (2):137-147.
21. Llerenas CM, Alvarez G. En espera de atención médica. Salud Pública de México. 2014;26(1):50-9.
22. Puescas-Sánchez P, Díaz-Nolazco MA, Díaz-Vélez C. Calidad técnica de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados en un hospital de EsSalud de Chiclayo. 2008-2010. Rev Cuerpo Med HNAAA. 2015;5(2):5.
23. Díaz-Vélez C. Errores en el registro de información en un hospital de alta complejidad. Journal of Healthcare Quality Research. 2019;34(4):219-220. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2603647919300314
24. Price RS, Balcer LJ, Galetta SL. Education research: a new system for reducing patient nonattendance in residents' clinic. Neurology. 2010;74(10):34-36.
25. Da Costa TM, Salomão PL, Martha AS, Pisa IT, Sigulem D. The impact of short message service text messages sent as appointment reminders to patients' cell phones at outpatient clinics in São Paulo, Brazil. Int J Med Inform. 2010;79(1):65-70.

Cómo citar este artículo: Díaz-Vélez C, Benites-Zapata VA, Peña-Sánchez ER, Apolaya-Segura M, Urrunaga-Pastor D. Factores asociados a deserción en consulta externa en hospital del Seguro Social del Perú.Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019; 57(5):307-13.

Al índice

Hipertensión arterial pulmonar desde la evaluación del riesgo al tratamiento combinado

Luis Efren Santos-Martínez[a] Luis Antonio Moreno-Ruiz[b] Carlos Cabrera-Ramírez[b] Beatriz Carolina Mendoza-Pérez[c] Héctor Galván-Oseguera[d] José Antonio Magaña-Serrano[e] Karina Lupercio-Mora[f] Guillermo Saturno-Chiu[g]

Pulmonary arterial hypertension from the risk assessment to combined treatment

This paper shows the importance of the guideline clinical practice as well as the centers for comprehensive care of pulmonary arterial hypertension. The current treatment of pulmonary arterial hypertension is analyzed according to its severity, stratified through the evaluation of the multiple parameters of risk and its mortality to 1 year. The prognosis of the disease is considered and the place of the combined treatment indicated in sequential manner or from the beginning.

Keywords	Palabras clave
Risk Assessment	Medición de Riesgo
Prognosis	Pronóstico
Drug Therapy	Tratamiento Farmacológico
Practice Guideline	Guía de Práctica Clínica

Recibido: 14/03/2019 **Aceptado**: 10/02/2020

El descubrimiento de fármacos con actividad vasodilatadora pulmonar específica y las nuevas vías de acción descubiertas y desarrolladas han traído progresos significativos en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Con estudios más estrictos para la selección de pacientes y para detectar el resultado final (eventos) se ha podido demostrar que el tratamiento de la HAP podría asociarse con beneficios a largo plazo.[1,2,3]

Estos beneficios no solo han obedecido al uso de los medicamentos, sino también de las recomendaciones no farmacológicas, a mejores métodos de diagnóstico realizados con oportunidad y a guías de tratamientos actualizados y aplicados a la práctica clínica.

No obstante, a pesar de los avances en el conocimiento y el tratamiento de la HAP, esta permanece como una enfermedad incapacitante y fatal.[4] Debido a esto, los esfuerzos en la investigación para limitar la historia natural y enlentecer la progresión de la enfermedad son primordiales. Nuevas formas de administración de fármacos, combinaciones de ellos y vías de acción, podrían mejorar aún más la terapéutica en estos pacientes,[5] por tal motivo las opciones de tratamiento disponibles deben ser utilizadas de forma eficaz y oportuna en cada paciente.

El objetivo de este trabajo se centra en la estratificación de la severidad de la HAP a través de la evaluación de parámetros múltiples del riesgo para mortalidad a un año, a fin de optimizar su tratamiento; además del pronóstico y el lugar que tiene el tratamiento combinado indicado de forma secuencial o de inicio.

[a]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Departamento de Hipertensión Pulmonar y Corazón Derecho. Ciudad de México, México

[b]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Departamento de Hospitalización. Ciudad de México, México

[c]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Departamento de Consulta Externa. Ciudad de México, México

[d]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Departamento de Insuficiencia Cardiaca. Ciudad de México, México

[e]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, División de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante. Ciudad de México, México

[f]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, División de Educación en Salud. Ciudad de México, México

[g]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Dirección General. Ciudad de México, México

Comunicación con: Luis Efren Santos Martínez
Teléfono: sanlui@cardiologia.org.mx
Correo electrónico: 55 5627 6900, extensión 22015

Resumen

En este trabajo se señala la importancia de las guías de actuación clínica, así como de los centros de atención integral de la hipertensión arterial pulmonar. Se analiza el tratamiento actual de la hipertensión arterial pulmonar de acuerdo a su severidad, estratificado a través de la evaluación de parámetros múltiples de riesgo y su mortalidad a 1 año. Además, se considera el pronóstico de la enfermedad y el lugar que tiene el tratamiento combinado indicado en forma secuencial o desde un inicio.

Tratamiento actual de la HAP

En las guías de actuación,[6] la estrategia para el tratamiento de los pacientes con HAP favorece la monoterapia, mientras que el tratamiento combinado secuencial o de inicio en caso de deterioro clínico, con monoterapia. De acuerdo con la evidencia escrita disponible y con la experiencia en el tratamiento de la entidad, su objetivo se ha modificado con base en el riesgo de mortalidad a un año, esto es, a lograr un estado de riesgo bajo[6,7,8,9,10] (**cuadro I**).

El estudio y tratamiento integral del paciente con HAP es un concepto actual que incluye el estado físico, mental y el bienestar social. De esta manera, el esquema actual aún aceptado y ofrecido en guías de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC)/Sociedad Europea Respiratoria (SER) es posible dividirlo en 3 pasos:[6]

Paso 1:[6,7,8,9,10] El primer paso incluye la adopción de medidas generales: asegurarse que el paciente esté involucrado en su cuidado.[11] Se ha señalado que esto mejora su calidad de vida. Las modificaciones al estilo de vida y el apoyo psicosocial a través de la educación, asociaciones de pacientes y mayor involucramiento familiar y de amigos, también pueden ser benéficas para el paciente.[11]

El paciente con HAP clínicamente estable y con tratamiento farmacéutico adecuado debe estar en programas de ejercicio, implementados de preferencia por especialistas en centros de HAP,[6] esta medida puede mejorar su capacidad para realizar ejercicio y su calidad de vida.[12] La actividad física intensa, excesiva, o el ejercicio isométrico no se recomiendan, dado el riesgo de resultar en síncope.[13] De no ser posible estar en un programa, se les debería alentar a ejercitarse en casa con ejercicio aeróbico de bajo nivel y limitado por síntomas.

Los beneficios en la salud de un paciente que hace cambios en su estilo de vida de forma temprana de su enfermedad lo harían un mejor candidato para trasplante pulmonar si este fuese necesario. En particular, si el paciente es obeso podría ser rechazado para trasplante pulmonar,[14] de ahí la importancia de plantear la pérdida de peso en etapas tempranas de la enfermedad.

Otras medidas incluyen:[6,7,8,9,10] Evitar el embarazo, vacunación contra influenza y neumococo, oxigenoterapia en vuelos comerciales si la presión arterial de oxígeno es < 60 mm Hg y si el paciente está en clase funcional (CF) III o IV; en cirugía electiva se recomienda considerar la anestesia epidural en lugar de la general.

Paso 2:[6,10] El segundo se refiere al tratamiento de soporte. El edema como consecuencia de falla del ventrículo derecho (VD) es común en pacientes con HAP;[6,13] se debe tratar la sobrecarga hídrica inicialmente, en lo que se considera el tratamiento específico de la HAP. Los diuréticos pueden utilizarse en presencia de retención hídrica y falla del VD; además, se debería seguir una dieta restringida en sodio para prevenir mayor retención hídrica.[6,13] Los antagonistas de la aldosterona podrían ser de beneficio, debido a su actividad diurética y a su posible participación en el remodelado y disfunción cardiopulmonar.[14] No hay aún evidencia suficiente de su uso en ensayos clínicos controlados (ECC).[6,13] La anticoagulación favorecerá al grupo I, mantener el INR (Índice Internacional Ajustado) entre 2 y 3. Aunque las guías SEC/SER recomiendan solo tratamiento anticoagulante en pacientes con HAP idiopática, hereditaria y la debida al uso de anorexígenos, el nivel de evidencia que lo apoya ha sido disminuida, dados los resultados controversiales acerca del beneficio de utilizar anticoagulantes en HAP.[15,16] La digoxina deberá utilizarse en arritmias rápidas para favorecer frecuencias cardiacas bajas. Puede ocurrir deficiencia de hierro y habrá de considerarse la corrección de la anemia y del perfil de hierro;[6,13] no se cuenta con datos en ECC acerca de este tópico. La concentración de vitamina D está reducida en pacientes con HAP,[7] su reemplazo mejora el tamaño del VD y la capacidad de ejercicio en pacientes con deficiencia de vitamina D e hipertensión pulmonar;[7] al respecto no hay ECC de este tópico.

Paso 3:[6,10] Se refiere al tratamiento con vasodilatadores pulmonares específicos (12 fármacos aprobados para el tratamiento de la HAP), con diferentes rutas de administración, clase y nivel de evidencia; están agrupados en tres tipos de fármacos de acuerdo a la vía patogénica

afectada: La vía de la prostaciclina (PGI_2): prostanoides sintéticos y análogos (epoprostenol, beraprost, treprostinil e iloprost) y agonistas del receptor IP (selexipag); la vía de los antagonistas de los receptores de endotelina (ARE): (bosentan, ambrisentan, macitentan); la vía del óxido nítrico: inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IFD-5) (sildenafil, tadalafil, vardenafil), estimulador de la guanilato-ciclasa soluble ([sGC] riociguat); además de los bloqueadores de los canales del calcio, limitados a pacientes respondedores a maniobras de reto farmacológico en el cateterismo cardiaco derecho (CCD).

En este contexto del tratamiento habrá de considerarse que los pacientes con HAP actualmente vistos en la práctica clínica son más añosos y con más comorbilidades que los observados en épocas anteriores.[6,7] La importancia del manejo en un centro experto no puede ser sobreestimado. La HAP es una enfermedad compleja que requiere de tratamiento integral y, por ende, de un equipo multidisciplinario, que incluya doctores especialistas en HAP, enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales y grupos de apoyo.[6,10]

El pronóstico de la HAP con tratamiento

Sin tratamiento, el pronóstico de la HAP es adverso para la función y la vida. En la década de 1990 la supervivencia sin tratamiento vasodilatador pulmonar específico se estimó en 2.8 años promedio;[17] por años de seguimiento de 1 (68%, IC95%: 61 a 75%), 3 (48%, IC95%: 41 a 55%) y 5 (34%, IC95%: 24 a 44%), además se encontró limitada de acuerdo con la clase funcional. La mortalidad estuvo fuertemente asociada a parámetros hemodinámicos de la función del VD (presión arterial pulmonar media, presión de aurícula derecha media e índice cardiaco) y permitió construir una ecuación pronóstica.[17] Esta ecuación fue validada en población mexicana y admitió estimar la mediana de supervivencia en 4.04 años (2.98 a 5.08 años).[18]

En la era de tratamiento con fármacos vasodilatadores pulmonares específicos, un metaanálisis del año 2010[19] demostró reducción de la mortalidad en 44% (p = 0.0016) con monoterapia específica; otro del 2016[20] señaló que al comparar monoterapia frente al placebo hubo reducción de la mortalidad (OR: 0.50 [IC95%: 0.33 - 0.76], p = 0.001), mejoría de la caminata de 6 minutos (PC6M), CF, parámetros hemodinámicos y reducción de la incidencia de retiro del estudio debido a eventos adversos, lo que trajo la esperanza de mejoría en la supervivencia y calidad de vida en éstos pacientes con HAP.

Sin embargo, a pesar de los datos previamente acotados con la monoterapia, estos fármacos distan mucho aún de ser la respuesta para la curación de esta enfermedad, y aunque su supervivencia se ha modificado, la enfermedad continúa siendo progresiva, por lo que se han probado otras formas de manejo, vías de administración y la combinación de fármacos.

En otro metaanálisis[21] se informó que el tratamiento combinado frente a la monoterapia se asoció con un descenso del riesgo en 38% para deterioro clínico combinado 0.62 (IC95%: 0.50-0.77), la reducción del riesgo se debió a disminución de eventos no fatales 0.56 (IC95%: 0.40-0.78), y no por baja de la mortalidad 0.79 (IC95%: 0.53 - 1.17), también se mostró mejoría en la PC6M, en la CF y en la hemodinámica. Estos resultados fueron similares a un segundo metaanálisis del mismo año.[22]

Evaluación del riesgo en HAP

Una vez establecido el diagnóstico se requiere elegir la mejor opción de tratamiento en función de las metas y objetivos en HAP, así como de su escalamiento acorde a la respuesta del paciente, como ha sido indicado en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC)/Sociedad Europea Respiratoria (SER).[6]

El tratamiento orientado por metas u objetivos en HAP es un concepto que ya es conocido desde hace algunos años, pero este enfoque ha evolucionado a uno basado en el riesgo de muerte estimado a un año.[6,7,8,9,10] Estrategias previas en guías SEC/SER han utilizado en su evaluación con este objetivo un número diverso de variables;[6] en la puntuación de riesgo del estudio REVEAL[23,24] se incluyeron 12 a 14 variables (incluyeron una n = 2716 basal y al seguimiento 2529), en el registro suizo,[25] cuatro (incluyeron n = 530 basal y al seguimiento 383), en el registro alemán (COMPERA),[26] ocho (incluyeron n = 1588 basal y al seguimiento 1094) y en el registro francés,[27] cuatro (incluyeron n = 1017 basal y al seguimiento 1017).

Las recomendaciones de la SEC/SER acerca de las decisiones de tratamiento versan a que estas sean realizadas de forma comprensiva, de acuerdo con la evaluación de parámetros múltiples de riesgo[6,7,8,9,10] (progresión de síntomas, síncope, clase funcional, prueba de caminata de 6 minutos, prueba de ejercicio cardiopulmonar, niveles en plasma de BNP/NT-pro-BNP, hallazgos ecocardiográficos y hemodinámicos) (**cuadro I**).

La CF es un predictor de resultados en HAP,[8,28] y lograr una CF-I o CF-II es una meta importante del tratamiento.[6] A pesar de esto, muchos pacientes en CF-II han continuado su evolución (historia natural) hacia la progresión de la enfermedad y la muerte temprana. Estos datos fueron informados en el registro francés,[27] en donde alrededor del 20% de los pacientes categorizados de forma basal en CF-II, murieron durante los 3 años de seguimiento.

La limitada utilidad de los indicadores de pronóstico individual, como la CF, ha permitido que otros indicadores sean aceptados para evaluar el riesgo de deterioro clínico o de fallecimiento, como lo es a través de parámetros múltiples.[6,7,8,9,10] Basado en estas medidas, el estado de riesgo de cada paciente puede ser categorizado como bajo, intermedio o alto, correspondiendo a un estimado de mortalidad a un año de < 5%, 5-10% y > 10%, respectivamente[6,7,8,9,10] (**cuadro I**).

La meta principal del tratamiento es mantener un estado de riesgo bajo (parámetros múltiples).[6,7,8,9,10] La validación de esta meta de riesgo se realizó a través del análisis de supervivencia estimada en tres registros europeos (COMPERA,[26] suizo[25] y francés[27]).

En el registro COMPERA[26] se evaluaron pacientes con diagnóstico nuevo de HAP, de acuerdo con una forma abreviada de su estado de riesgo y supervivencia propuesto por las guías SEC/SER. La mortalidad observada en las

Cuadro I Evaluación del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar[6,10]

Factores pronósticos (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5 - 10%)	Riesgo alto (> 10%)
Evidencia clínica de falla del ventrículo derecho	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de Síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional	Síncope de repetición
Clase Funcional, OMS	I, II	III	IV
Caminata de 6 Minutos	> 440 m	165 - 440 m	< 165 m
Prueba de Ejercicio Cardiopulmonar	VO_2 Pico > 15 mL/min/kg (65% del predicho) VE/ VCO_2 < 36	VO_2 Pico 11 - 15 mL/min/kg (35 - 65% del predicho) VE/ VCO_2 36 - 44.9	VO_2 Pico < 11 mL/min/kg (< 35% del predicho) VE/ VCO_2 ≥ 45
Niveles Plasmáticos de BNP/pro-BNP	BNP < 50 ng/l, NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50 - 300 ng/l, NT-proBNP 300 -1.400 ng/l	BNP > 300 ng/l, NT-proBNP > 1.400 ng/l
Hallazgos Ecocardiográficos	No derrame pericárdico Área de AD < 18 cm^2	Derrame pericárdico mínimo o ausente Área de AD 18 - 26 cm^2	Derrame pericárdico Área de AD > 26 cm^2
Parámetros Hemodinámicos	Presión AD < 8 mmHg, Índice cardiaco ≥ 2.5 l/min/m^2, SvO_2 > 65%	Presión AD 8-14 mmHg, Índice cardiaco 2,0-2.4 l/min/m^2, SvO_2 60-65%	Presión AD > 14 mmHg, Índice cardiaco < 2.0 l/min/m^2, SvO_2 < 60%

El objetivo del tratamiento es mantener o regresar al paciente de riesgo intermedio o alto, hasta riesgo bajo a través de maniobras terapéuticas

AD: Aurícula derecha; BNP: Péptido auricular natriurético; VE/VCO_2: Razón entre ventilación por minuto y producción de bióxido de carbono (CO_2) OMS: Organización Mundial de la Salud; VO_2: Consumo de oxígeno; SvO_2: Saturación venosa de oxígeno

cohortes de riesgo a un año posterior al diagnóstico fue: bajo (2.8%) intermedio (9.9%) y alto (21.2%).

En el registro Suizo[25] de HAP se evaluaron pacientes con diagnóstico reciente (primera vez) de HAP, quienes iniciaron tratamiento y tuvieron una evaluación de parámetros múltiples del riesgo previa al inicio del tratamiento y al seguimiento (mediana 4 meses).[25] Se les clasificó como de riesgo bajo, intermedio o alto, así como del beneficio en llegar o permanecer en la categoría de riesgo bajo. Al inicio, la supervivencia a uno, tres y cinco años en concordancia al nivel de riesgo fueron: bajo (99, 95 y 85%), intermedio (83, 67, y 52%) y alto (74, 51, y 35%), respectivamente. Hubo un comportamiento similar en el seguimiento. La ventaja de permanecer en la categoría de riesgo bajo de acuerdo con uno, tres y cinco años de supervivencia fue: 100, 98 y 89%; para los que tuvieron mejoría y llegaron a la categoría de riesgo bajo: 98, 96 y 96%; los que permanecieron en riesgo intermedio o alto: 90, 68 y 50%, y para aquellos que se deterioraron a riesgo intermedio o alto: 81, 60 y 43%, respectivamente.[25]

El registro francés[27] demostró claramente que el paciente necesita tener el mayor número de parámetros como sea posible en la categoría de riesgo bajo, a fin de tener un mejor pronóstico a largo plazo. Los pacientes con HAP que tuvieron peores resultados durante el primer año de tratamiento fueron aquellos con uno o dos criterios de riesgo bajo, que aquellos que tuvieron tres o cuatro criterios.[27]

El número de variables que los registros utilizaron en la definición de riesgo bajo fueron: puntuación REVEAL ≤ 6 y el porcentaje de mortalidad a 1 año, el cual se obtuvo de acuerdo con la categoría de riesgo bajo, intermedio y alto fue ≤ 2.6% - 7.0% - ≥ 10.7%, respectivamente. Registro suizo: puntuación promedio ≤ 1.5, y la mortalidad (1.0% - 7.0% - 26.0%); COMPERA puntuación promedio 1.5, mortalidad (2.8% - 9.9% - 21.2%) y el Registro francés 3 a 4, mortalidad (1.0% - [no disponible] - 13% - 30%), respectivamente.[10,25,26,27]

No obstante, lograr la meta de mantener a un paciente en estado de riesgo bajo es alentador, el médico debe estar atento a los posibles cambios patológicos que se estén dando a nivel de la vasculatura pulmonar y del VD, ya que estos pueden estar ocurriendo sin que haya evidencia de deterioro clínico aparente.[27,28] Van de Veerdonk *et al.*[29] evaluaron una cohorte de pacientes con progresión de la enfermedad, resultando en muerte o trasplante pulmonar después de ≥ 5 años de estabilidad clínica. En este estudio no se observaron cambios en la CF, capacidad de ejercicio y hemodinámica; sin embargo, hubo progresión de la enfermedad que fue precedida por cambios en la estructura y función del VD, lo que sugiere que un perfil clínico aparentemente estable podría enmascarar el desarrollo de la falla del VD.[28,29] Este perfil de relativa estabilidad podría ser evidenciado por una enfermedad aguda o, incluso, una cirugía menor que obligara al médico a

plantearse la posibilidad de aumentar el régimen terapéutico.

Es probable que los cambios patológicos de la vasculatura pulmonar en todos los pacientes con HAP sean continuos y, en concordancia con lo expresado, el término estable podría no ser correcto, aun para pacientes en la categoría de riesgo bajo. Por lo que la evaluación del riesgo debe ser tan frecuente como sea necesaria (y no solo en presencia de deterioro o complicación) con la finalidad de asegurar que cualquier cambio en el estado de riesgo o en los parámetros individuales sea detectado oportunamente. En todo paciente que tenga cambios del estado de riesgo bajo a intermedio o alto, habrá de considerarse la posibilidad de deterioro de la enfermedad y el médico tendría que plantearse la posibilidad de tener que escalar el tratamiento.

Tratamiento combinado en la HAP

La estrategia del tratamiento para cada paciente con HAP debería de ser guiada por su nivel de riesgo, esto aparentemente incrementaría los beneficios del tratamiento combinado dadas las diversas vías patológicas involucradas.[30]

La evidencia actual acerca del tratamiento combinado es a favor de ser la estándar o efectiva,[1,2,3] y esta estrategia ahora forma una parte integral de las guías SEC/SER.[6,10] A fin de asegurar un mejor resultado para los pacientes, es importante considerar cómo el tratamiento combinado puede ser optimizado en la práctica clínica, en términos del riesgo/beneficio a favor del paciente. Cuál combinación utilizar y cuándo iniciarla requiere conocer la información que favorece a algunos de los fármacos dada su efectividad.

Usualmente, el tratamiento combinado ha incluido dos fármacos[6,10,30] de forma secuencial o inicial, sin embargo, por primera vez en un ensayo clínico aleatorizado a largo plazo (GRIPHON),[2] se demostró que la combinación triple era también efectiva.

Las posibles combinaciones que con frecuencia han sido utilizadas incluyen un fármaco de los grupos ARE e IFD-5 o ARE y sGC; un fármaco IFD-5 puede ser parte también del tratamiento dual o triple, específicamente en presencia de HAP severa. Los diversos fármacos utilizados como monoterapia o tratamiento combinado de las diversas vías de acción se muestran en los **cuadros II, III, IV** y **V**.

Tratamiento combinado dual: vía del óxido nítrico y de la endotelina

En pacientes con HAP el tratamiento combinado dual con un ARE y un IFD-5 han demostrado mejorar los resultados a largo plazo.[1,2,3] En el estudio AMBITION (ambrisentan + tadalafil) el riesgo de eventos de falla clínica se redujo en 50% en pacientes vírgenes a tratamiento y de nuevo diagnóstico, así como en 63% (HR: 0.372, IC95%: 0.217 a 0.639, $p = 0.0002$) del riesgo de hospitalización por HAP en pacientes tratados con la combinación inicial frente a monoterapia.[31] En el estudio SERAPHIN (macitentan) del 64% de los pacientes que estaban recibiendo tratamiento para la HAP al inicio, el 96% estuvieron recibiendo un IFD-5.[32] En pacientes que estaban recibiendo tratamiento de respaldo, la adición de macitentan redujo significativamente el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad en 38%, comparado con el placebo.[1] Además, la evaluación de pacientes con diagnóstico nuevo que incluyó a aquellos con y sin tratamiento de respaldo, mostró una reducción del riesgo a 57% con macitentan frente a placebo.[33]

Dados estos claros beneficios del tratamiento combinado dual a las vías de la ARE-óxido nítrico, se ha aceptado que

Cuadro II Ensayos clínicos aleatorizados con monoterapia o tratamiento combinado con antagonistas del receptor de endotelina[6]

Fármaco	Estudio	Año	Tratamiento base	Resultados
Ambrisentán	ARIES-1	2006	No	PC6M: Mejoría TEC: No mejoría
	ARIES-2	2006	No	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría
Bosentán	Study-351	2007	No	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría
	BREATHE-1	2013	No	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría
	EARLY	2009	No/sildenafil (16%)	PC6M: No mejoría TEC: Mejoría RVP: Mejoría
	BREATHE-5	2012	No	PC6M: Mejoría RVP: Mejoría
	COMPASS-2	2012	Sildenafil	PC6M: Mejoría TEC: No mejoría NT-proBNP: Mejoría
Macitentán	SERAPHIN	2014	No/iloprost	TEC: Mejoría

NT-proBNP: Fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B; PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos; TEC: Tiempo a empeoramiento clínico; RVP: Resistencia vascular pulmonar

los pacientes que están en riesgo bajo o intermedio al momento del diagnóstico deberían recibir tratamiento combinado dual en forma inicial o secuencial (**cuadros II** y **III**).

Algunos pacientes podrían ser candidatos a tratamiento con monoterapia, por ejemplo, aquellos que están en clasificación de riesgo bajo, si el uso de un fármaco ARE o IFD-5 no es tolerado o está contraindicado, como sucede con el uso de un estimulador de la guanilato-ciclasa soluble e IFD-5. Sin embargo, aun con este modo de tratamiento, si un paciente muestra respuesta adecuada a la monoterapia inicial, el paciente deberá ser monitorizado estrechamente, y se deberá iniciar tratamiento combinado tan pronto como este sea requerido.

Tratamiento combinado: vía de la PGI_2

La PGI_2 sintética, el epoprostenol intravenoso (IV), fue el primer tratamiento aprobado para la HAP y aún se le considera como el tratamiento estándar de oro.[6,10] Está indicado en pacientes en CF-IV y es el único tratamiento con recomendación clase I y nivel de evidencia A (el mayor nivel de evidencia disponible de acuerdo con las guías SEC/SER),[6,10] aunque ya se cuenta con fármacos de la vía de la PGI_2 con otras rutas de administración (subcutánea ([SC], inhalada y oral), que son recomendadas para el tratamiento de pacientes en CF-II y CF-III.[6,10] El perfil de seguridad sistémica de la terapia oral de la vía de la PGI_2 es similar a las otras rutas, IV, SC e inhaladas; con estas otras rutas de administración se eliminó el problema de la infección relacionada a catéter central de la vía IV.[34]

En los estudios FREEDOM-C[35] y FREEDOM-C2[36] no se obtuvo mejoría significativa en la capacidad de ejercicio (punto final primario) con el tratamiento con treprostinil oral frente a placebo entre pacientes que recibían tratamiento ARE y/o IFD-5 de respaldo (**cuadro IV**).

El tratamiento con selexipag ha sido el único tratamiento oral de la vía de la PGI_2 que ha demostrado mejorar resultados a largo plazo (GRIPHON).[2] En este estudio, el selexipag redujo el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad en 40%.[2] Este resultado fue consistente en los pacientes sin importar su CF y el tratamiento de la HAP al inicio del estudio;[2] en la PC6M a la semana 26 se tuvo un efecto modesto en los metros caminados (+ 12 m, $p = 0.003$). Con estudios más estrictos es más difícil obtener diferencias mayores. Los datos de GRIPHON apoyan el uso de selexipag para retardar la progresión de la enfermedad en pacientes con HAP, incluyendo a aquellos en CF-II y aquellos en tratamiento dual de respaldo con ARE y IFD-5. Este estudio mostró, por primera vez, las bondades de la triple combinación en pacientes con HAP (**cuadro IV**).

En la clínica, la decisión sobre cuándo iniciar tratamiento combinado triple debería ser guiada por la evaluación de parámetros de riesgo múltiples. Si un paciente en tratamiento combinado dual con un ARE y un IFD-5/sGC falla para lograr o mantener un estado de riesgo

Cuadro III Ensayos clínicos aleatorizados con monoterapia o tratamiento combinado con estimuladores de la guanilato ciclasa soluble e inhibidores de la fosfodiesterasa 5[6]

Fármaco	Estudio	Año	Tratamiento base	Resultados
Riociguat	PATENT	2009	No/bosentán prostanoides	PC6M: Mejoría Hemodinámica: Mejoría
	PATENT plus	2007	Sildenafil	Suspendido por eventos adversos
Sildenafil	SUPER-1	2012	No	PC6M: Mejoría TEC: No mejoría
	Sastry	2013	No	PE: Mejoría
	Singh	2013	No	PC6M: Mejoría
	PACES	2005	Epoprostenol	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría Hemodinámica: Mejoría
	Iversen	2012	Bosentán	PC6M: No mejoría
	Pfizer A1481243		Bosentán	PC6M: No mejoría
Tadalafil	PHIRST	2004	No/bosentán (54%)	PC6M: Mejoría (c/bosentán) TEC: Mejoría
Vardenafil	EVALUATION	2011	No	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría

PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos; PE: Prueba de esfuerzo; TEC: Tiempo a empeoramiento clínico; RVP: Resistencia vascular pulmonar

Cuadro IV Ensayos clínicos aleatorizados con monoterapia o tratamiento combinado con análogos de la prostaciclina y agonistas del receptor de prostaciclina[6]

Fármaco	Estudio	Año	Tratamiento base	Resultados
Beraprost	ALPHABET	2013	No	PC6M: Mejoría Hemodinámica: No mejoría
	Barst	2013	No	TEC: No mejoría
Epoprostenol	Rubin	2014	No	PC6M: Mejoría Hemodinámica: Mejoría
	Barst	2003	No	PC6M: Mejoría Hemodinámica: Mejoría Supervivencia: Aumento
	Badesch	2011	No	PC6M: Mejoría
Iloprost inhalado	AIR	2013	No	PC6M: Mejoría Hemodinámica: Mejoría
	STEP	2012	Bosentán	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría
	COMBI	2013	Bosentán	Suspendido por ausencia de mejoría en PC6M
Treprostinil	SC-Pivotal Study	1987	No	PC6M: Mejoría Hemodinámica: mejoría
	Inhala TRIUMPH	2012	Bosentán	PC6M: Mejoría TEC: No mejoría
	PO-Freedom M	2013	No	PC6M: Mejoría TEC: No mejoría
	PO-Freedom C1	2003	ARE/ PDE-5i	PC6M: No mejoría TEC: No mejoría
	PO-Freedom C2	2007	ARE/ PDE-5i	PC6M: No mejoría TEC: No mejoría
Selexipag	Phase-2	2005	ARE/ PDE-5i	PC6M: No mejoría RVP: Mejoría
	GRIPHON	2008	ARE/ PDE-5i	TEC: Mejoría

PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos; PE: Prueba de esfuerzo; TEC: Tiempo a empeoramiento clínico; RVP: Resistencia vascular pulmonar

bajo, este debería tener un tratamiento con un fármaco de la vía PGI_2 sin retardo. El tratamiento combinado triple oral secuencial podría ser considerado para ciertos pacientes con un perfil de riesgo bajo,[6,10] en aquellos que tienen características fenotípicas adicionales o comorbilidades que indican un pronóstico pobre, como en la enfermedad del tejido conectivo.[24,37]

El tratamiento con prostanoides parenterales podría ser requerido en vez del tratamiento oral con fármacos de la vía de la PGI_2 ante el deterioro significativo de sus parámetros hemodinámicos. La selección del tratamiento ideal debe ser hecha con base individual, y dependerá del juicio del médico. Es claro que todos los pacientes de riesgo bajo e intermedio deben ser monitoreados cuidadosamente, y la decisión de iniciar el prostanoide parenteral debería ser tomada antes que ellos se deterioren a una categoría de riesgo alto.

Como la HAP es una enfermedad progresiva, hay razones para tratar las tres vías patogénicas de inmediato una vez hecho el diagnóstico con tratamiento combinado triple inicial; la finalidad es la de retrasar el remodelado de la vasculatura pulmonar, el cual ocurre aun en estadios tempranos de la enfermedad.[38] Al presente, los beneficios del tratamiento combinado triple oral inicial comparado con el tratamiento combinado oral dual son desconocidos.

Tratamiento combinado incluyendo un prostanoide parenteral

Los prostanoides parenterales parecen tener mayor uso en centros expertos de HAP que en otras unidades.[39] Los prostanoides IV deberían ser incluidos en tratamientos combinados para pacientes incidentes de alto riesgo.[6,10] La evidencia proviene de un estudio retrospectivo sobre la mejoría observada en la PC6M y la hemodinámica con el tratamiento inicial con epoprostenol, bosentan y sildenafil.

El 89% de los pacientes mejoraron de CF-III/CF-IV a CF-I/CF-II. Estos efectos benéficos se mantuvieron a largo plazo (1-3 años) y la supervivencia fue del 100% después de 3 años.[40]

Para un paciente prevalente que ya está recibiendo tratamiento combinado triple oral no hay consideraciones definitivas en guías SEC/SER acerca de cuándo debería ser iniciado un prostanoide parenteral. Se podría considerar su uso cuando no haya mejoría con el tratamiento combinado triple oral, o en quienes se falla para mantener un estado de bajo riesgo con tratamiento combinado dual con ARE e IFD-5/sGC (**cuadro V**).

El monitoreo cuidadoso de todos los pacientes es necesario para asegurar el inicio del tratamiento parenteral con base en sus necesidades.[41,42] Habrán de tomarse en cuenta las consideraciones del paciente acerca de utilizar un prostanoide parenteral IV o SC.[11]

En el sexto Simposio sobre Hipertensión Pulmonar[10] (Niza, Francia, 2018) y de la experiencia en ECC a manera de comentario se ha propuesto lo siguiente:

1. En pacientes con HAP vírgenes a tratamiento, la monoterapia frente al no tratamiento mejora la capacidad de ejercicio, hemodinámica y el resultado final (eventos).
2. En pacientes con HAP vírgenes a tratamiento y casos incidentes (diagnóstico nuevo) el tratamiento combinado inicial frente a monoterapia mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y el resultado final (eventos).
3. En casos prevalentes de HAP, el tratamiento combinado secuencial mejora la capacidad de ejercicio, hemodinamia y el resultado final (eventos), en comparación con su tratamiento de respaldo previo.

Tolerancia del tratamiento combinado

Se habrá de considerar la posibilidad de un mayor número de efectos secundarios con tratamientos combinados frente a monoterapia, dados los diferentes modos de acción de los fármacos específicos vasodilatadores pulmonares.[30] Los eventos adversos están todos ellos relacionados al efecto vasodilatador: hipotensión arterial, edema y cefalea. El tratamiento combinado puede tener efectos secundarios aditivos y, por ende, un mayor número de eventos adversos. En el estudio AMBITION[3] el edema y cefalea ocurrieron con mayor frecuencia entre los que tomaron la combinación de ambrisentan y tadalafil, en comparación con quienes los tomaron como monoterapia, aunque la tolerancia fue similar entre el tratamiento combinado frente a la monoterapia. En el estudio GRIPHON[2] (selexipag) los eventos adversos se incrementaron conforme al número de fármacos que se usaron. Estos efectos secundarios se vieron minimizados con el uso de tratamiento combinado secuencial frente al inicial, posiblemente debido a la mejor adaptación del paciente a los efectos vasodilatadores del primer medicamento antes de añadir un segundo fármaco, como se demostró en el estudio SERAPHIN,[1] donde el macitentan fue tolerado en un 64% a pesar de que los pacientes estaban recibiendo un primer medicamento.

Conclusiones

La hipertensión arterial pulmonar continúa siendo una enfermedad con una alta morbilidad y mortalidad, por lo que

Cuadro V Ensayos clínicos controlados con terapia combinada[6,41,42]

Fármaco	Estudio	Año	Tratamiento base	Resultados
Epoprostenol vs epoprostenol + bosentán	BREATHE-2	2013	No	PC6M: No mejoría RVP: No mejoría
Ambrisentan ó tadalafil vs. ambrisentán + tadalafil	AMBITION	2001	No	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría
Ambrisentan + Inhibidor de la IFD-5	ATHENA - 1	2017	Sildenafil o Tadalafil	PC6M: Mejoría RVP, PAP-m, IC: Mejoría NT-proBNP: Mejoría
Bosentán + Iloprost Inhalado inicial	NCT01712997	2017	Bosentán ó Iloprost monoterapia	En el grupo combinado: PC6M: Mejoría PAP-m: Mejoría IC: Mejoría Clase Funcional: Mejoría

IC: Índice cardiaco; IFD-5: Inhibidor de la fosfodiesterasa 5; NT-proBNP: Fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B; PAP-m: Presión arterial pulmonar media; PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos; PE: Prueba de esfuerzo; TEC: Tiempo a empeoramiento clínico; RVP: Resistencia vascular pulmonar

su tratamiento se hace cada vez más complejo. La evaluación de parámetros de riesgo múltiples para mortalidad a un año, de acuerdo con la evidencia científica, parece ser una aproximación sensata para establecer el tratamiento.

El tratamiento combinado a largo plazo ha demostrado tener un lugar novedoso en el tratamiento. Aunque se acompaña de mayores efectos secundarios, la tolerancia es similar al compararlos con el tratamiento con monoterapia.

Es de importancia ajustarse a los lineamientos de las guías de práctica clínica de la enfermedad y optar por su tratamiento multidisciplinario en centros de atención para la hipertensión arterial pulmonar.

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. Issac M, Dingemanse J, Sidharta PN. Pharmacokinetics of Macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension and comparison with healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2017;57(8):997-1004.
2. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2015;373(26):2522-33.
3. Galiè N, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2015;373(9):834-44.
4. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesh DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL registry. Chest. 2015;148(4): 1043-1054.
5. Simonneau G, Hoeper MM, McLaughlin V, Rubin L, Galiè N. Future perspectives in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2016;25(142):381-89.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Rev Esp Cardiol. 2016;69(2):1-62.
7. Gaine S, McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: tailoring treatment to risk in the current era. Eur Respir Rev. 2017;26(146):170095. DOI: 10.1183/16000617.0095-2017.
8. Raina A, Humbert M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2016;25(1):390-98.
9. Galié N, Channick RN, Frantz RP, Grüning E, Chen-Jing Z, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1): 1801889. DOI: 10.1183/13993003.01889-2018.
10. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2017;50(2):pii: 1700889. DOI: 10.1183/13993003. 00889-2017.
11. Graarup J, Ferrari P, Howard LS. Patient engagement and self-management in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2016;25(142):399-407.
12. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2012;40(1):84-92.
13. Dodson MW, Brown LM, Elliott CG. Pulmonary Arterial Hypertension. Heart Fail Clin. 2018;14(3):255-69.
14. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014- an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015;34(1):1-15.
15. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). Circulation. 2014;129(1):57-65.
16. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). Circulation. 2015;132 (25):2403-11.
17. D´Alonso GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival en patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991;115(5):343-9.
18. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gómez A, Martínez-Guerra ML, Beltrán M, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. Circulation. 1994;89(4):1733-44.
19. Galié N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near dead to multiple trial meta-analyses. Eur Heart J. 2010;31(17): 2080-86.
20. Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX, et al. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. Chest. 2016;150(2):353-66.
21. Fox BD, Shtraichnan O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol. 2016;32(12):1520-30.
22. Lajoie AC, Lauziére G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Lancet Respir Med. 2016;4(4):291-305.
23. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2012;141(2):354-62.
24. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, Frost AE, Badesch DB, Benton WW, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. J Heart Lung Transplant. 2015;34(3):356-61.
25. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39 (47):4175-4181. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx257.
26. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir. J. 2017;50(2):pii:1700740. DOI: 10.1183/13993003.00740-2017.
27. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic,

familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation. 2010;122(2):156-63.
28. Waxman AB, Farber HW. Using clinical trial end points to risk stratify patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2015;132(22):2152-61.
29. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, de Man FS, Boonstra A, Heymans MW, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2015;147:1063-71.
30. Burks M, Stickel S, Galiè N. Pulmonary arterial hypertension: Combination therapy in practice. Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18(4):249-57.
31. Vachiéry JL, Galiè N, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, et al. Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension–related hospitalization in the AMBITION trial. J Heart Lung Transplant. 2018;22:pii: S1053-2498 (18)31742-X. DOI: 10. 1016/j.healun.2018.11.006.
32. Kholdani CA, Fares WH, Trow TK. Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2014;10(1):665-73.
33. Simonneau G, Channick R, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. Eur Respir J. 2015;46(6):1711-20.
34. O'Connell C, Amar D, Boucly A, Savale L, Jaïs X, Chaumais MC, et al. Comparative safety and tolerability of prostacyclins in pulmonary hypertension. Drug Saf. 2016;39(4):287-94.
35. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. Chest. 2012;142(6):1383-90.
36. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. Chest. 2013;144(3):952-58.
37. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, Barst RJ, Elliott CG, Gressin V, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2015;46(1):152-64.
38. Austin ED, Kawut SM, Gladwin MT, Abman SH. Pulmonary hypertension: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(3):S178-S85.
39. Hay BR, Pugh ME, Robbins IM, Hemnes AR. Parenteral prostanoid use at a tertiary referral center: a retrospective cohort study. Chest. 2016;149(3):660-66.
40. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J. 2014;43 (6):1691-97.
41. Han X, Zhang Y, Dong L, Fang L, Chai Y, Niu M, et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using Initial Combination Therapy of Bosentan and Iloprost. Respir Care. 2017;62(4):489-96.
42. Shapiro S, Torres F, Feldman J, Keogh A, Allard M, Blair C, et al. Clinical and hemodynamic improvements after adding ambrisentan to background PDE5i therapy in patients with pulmonary arterial hypertension exhibiting a suboptimal therapeutic response (ATHENA-1). Respir Med. 2017;126:84-92.

Cómo citar este artículo: Santos-Martínez LE, Moreno-Ruiz LA, Cabrera-Ramírez C, Mendoza-Pérez BC, Galván-Oseguera H, Magaña-Serrano JA, Lupercio-Mora K, Saturno-Chiu G. Hipertensión arterial pulmonar desde la evaluación del riesgo al tratamiento combinado.Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019;57 (5):314-23.

Calcificación coroidea asociada a condrocalcinosis

Julia Neftalí Pérez-Zavala,[a]
Julio Alejandro Blanco-D'Mendieta,[a]
Manuela Alejandra Flores-Peraza,[a]
Elizabeth Calderón-Taboada[b]

Choroidal calcification associated to chondrocalcinosis

Introduction: Chondrocalcinosis is a common joint condition in people over 50, characterized by the deposition of calcium pyrophosphate crystals that causes calcification in cartilage structures. Although its prevalence in the general population is 5%, sclerochoroidal calcifications are a rare finding in this pathology.
Objective: Describe the case of a 60-year-old man with choroidal calcification in the left eye, associated with radiological findings of chondrocalcinosis, whose metabolic report showed parameters compatible with hyperparathyroidism.
Clinical case: Male patient from Mexico City, smoker for 45 years, with medical history of calcium pyrophosphate deposition disease at age 16, attended routine eye examination. A left eye funduscopy revealed an irregularly shaped white-yellowish subretinal lesion with well-defined edges inside the upper temporal arch. Ophthalmological paraclinical studies were performed, and a choroidal hyperreflectic paramacular plate image, which did not involve the retina layers, was corroborated with five-line optical coherence tomography.
Conclusions: Although the lesions are asymptomatic and do not require treatment, it is of great importance to make a differential diagnosis with choroidal metastases, choroidal melanoma, choroidal osteoma and lymphoma, since these pathologies do require more aggressive treatment.

Keywords	Palabras clave
Calcification, Physiologic	Calcificación Fisiológica
Chondrocalcinosis	Condrocalcinosis
Hyperparathyroidism	Hiperparatiroidismo
Eye Diseases	Oftalmopatías

Recibido: 05/06/2018 **Aceptado**: 03/01/2020

Se le denomina condrocalcinosis, o enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio (EDPF), a las manifestaciones clínicas y radiográficas derivadas de la presencia de pirofosfato de calcio intraarticular sobre las estructuras cartilaginosas.[1,2]

Se considera una afección relacionada con la edad y los procesos degenerativos, comúnmente se presenta posterior a los 50 a 60 años, con prevalencia del 10 al 15% entre los 65 a 75 años y del 30 al 60% a partir de los 80 años.[3]

El término condrocalcinosis hace referencia a la evidencia radiográfica de calcificaciones lineales o punteadas en el cartílago. Los depósitos de cristales de pirofosfato de calcio son un desorden articular relativamente común en las personas mayores, con una prevalencia de 5% en la población general, el cual se incrementa con la edad.[4] Otros autores reportan prevalencia entre el 7 al 10% en pacientes de 60 años.[5]

En un estudio realizado en México por Canoso, de 1995 a 2015 se valoraron 7200 pacientes, encontrando a 60 con enfermedad por depósito por pirofosfato cálcico, de los cuales en 59 de ellos se documentó condrocalcinosis generalizada a través de radiografías.[6]

En condiciones normales, el cartílago que recubre las articulaciones y que está unido al hueso contiene muy poco calcio y normalmente no se calcifica.[7]

Sin embargo, puede tener un origen genético y existir en familiares afectados.[8,9] En más del 90% de las personas que tienen condrocalcinosis no se detecta ninguna causa que justifique este trastorno, pero puede ser consecuencia de una enfermedad metabólica o endocrina, tales como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el hiperparatiroidismo, la hiperuricemia y, con mayor frecuencia, la osteoartrosis.[10,11] En estos casos, con el tratamiento se pueden reducir y mejorar los síntomas. En un grupo todavía menor de enfermos, la condrocalcinosis aparece en varios miembros de una misma familia como consecuencia de un trastorno hereditario.[12]

Las calcificaciones esclerocoroideas son un hallazgo poco frecuente en esta patología; si llegan a presentarse, generalmente se sitúan en la periferia de la arcada temporal superior de la retina.[13]

Las causas de las calcificaciones esclerocoroideas pueden dividirse en cuatro grupos:

1. Idiopática; 2. Condiciones de hipercalcemia: hiperparatiroidismo, pseudohiperparatiroidismo, hipervitaminosis D, intoxicación con vitamina D y

[a]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oftalmología, Servicio de Oftalmología. Ciudad de México, México
[b]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oftalmología, Servicio de Retina y Vítreo de Oftalmología. Ciudad de México, México

Comunicación con: Julia Neftalí Pérez Zavala
Teléfono: 55 5627 6900, extensión 21703
Correo electrónico: julianeftali18@gmail.com

Resumen

Introducción: la condrocalcinosis es una afección articular común en personas mayores de 50 años, caracterizada por el depósito de cristales de pirofosfato de calcio que produce calcificación en estructuras cartilaginosas. Aunque su prevalencia en población general es del 5%, las calcificaciones esclerocoroideas son un hallazgo poco frecuente en esta patología.

Objetivo: describir el caso de un hombre de 60 años de edad con calcificación coroidea en el ojo izquierdo, asociada a hallazgos radiológicos de condrocalcinosis, cuyo reporte metabólico evidenció parámetros compatibles con hiperparatiroidismo.

Caso clínico: paciente de la Ciudad de México con antecedentes de enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio hace 16 años y tabaquismo desde hace 45 años, acudió a revisión oftalmológica de rutina. A la fundoscopia de ojo izquierdo se observó por dentro de arcada temporal superior, una lesión subretiniana blanco-amarillenta de forma irregular con bordes bien definidos. Se le realizaron estudios paraclínicos oftalmológicos y se corrobora con tomografía de coherencia óptica de cinco líneas, imagen en placa paramacular hiperrefléctica coroidea, que no involucra las capas de la retina.

Conclusiones: aunque las lesiones son asintomáticas y no requieren tratamiento es de gran importancia hacer un diagnóstico diferencial con metástasis coroideas, melanoma coroideo, osteoma coroideo y linfoma, ya que estas patologías sí implican un tratamiento más agresivo.

sarcoidosis; 3. Metabólica: síndrome de Gitelman y síndrome de Bartter, y 4. Hereditaria: condrocalcinosis articular familiar.[14]

Entre las décadas de 1960 y 1970 existían escasos reportes histopatológicos sobre calcificaciones oculares en pacientes con alteraciones paratiroideas. En 1982 Goldstein y Miller denominaron las afecciones del depósito de calcio en fondo de ojo como calcificaciones metastásicas en un paciente con hiperparatiroidismo.

En 1991 se analizaron siete casos de calcificación atípica que ilustraban las características distintivas de las calcificaciones esclerocoroideas de otros tumores calcificados por lo que, al no encontrar anomalías metabólicas relacionadas al calcio y fosfato, se les denominó calcificaciones esclerocoroideas idiopáticas. No existen series reportadas a corto o largo plazo en pacientes con calcificaciones esclerocoroideas. Sin embargo, en el *Wills Eye Hospital*, en Filadelfia, en el servicio de Oncología ocular, de enero de 1983 a febrero de 2014, se identificaron 277 calcificaciones coroideas en 179 ojos, en los que el 79% fueron primarias y el 21% secundarias, y donde el hallazgo más importante fue que las lesiones corresponden a hiperparatiroidismo o adenomas paratiroideos subyacentes, por lo que se recomienda realizar estudios paraclínicos sanguíneos y urinarios, con determinación de calcio, fósforo, potasio y magnesio, así como evaluar las hormonas paratiroideas y la calcitonina.[15]

Presentación del caso

Paciente masculino de 60 años de edad, originario y residente de la Ciudad de México, sin antecedentes heredofamiliares de importancia.

Antecedente de enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio hace 16 años. Gonartrosis bilateral grado IV, coxartrosis bilateral grado IV, con artroscopia de ambas rodillas hace tres años. Tabaquismo positivo desde hace 45 años, a razón de una cajetilla al día.

Acude a revisión oftalmológica de rutina, encontrando agudeza visual del ojo derecho de 20/40 y del ojo izquierdo 20/30. Con presión intraocular de 12 mm Hg en ojo derecho y 14 mm Hg en ojo izquierdo. Paquimetría de 500 micras en ambos ojos.

A la biomicroscopía del segmento anterior de ambos ojos con opacidad de cristalino se identificó LOCS III NO2NC2C2P1.

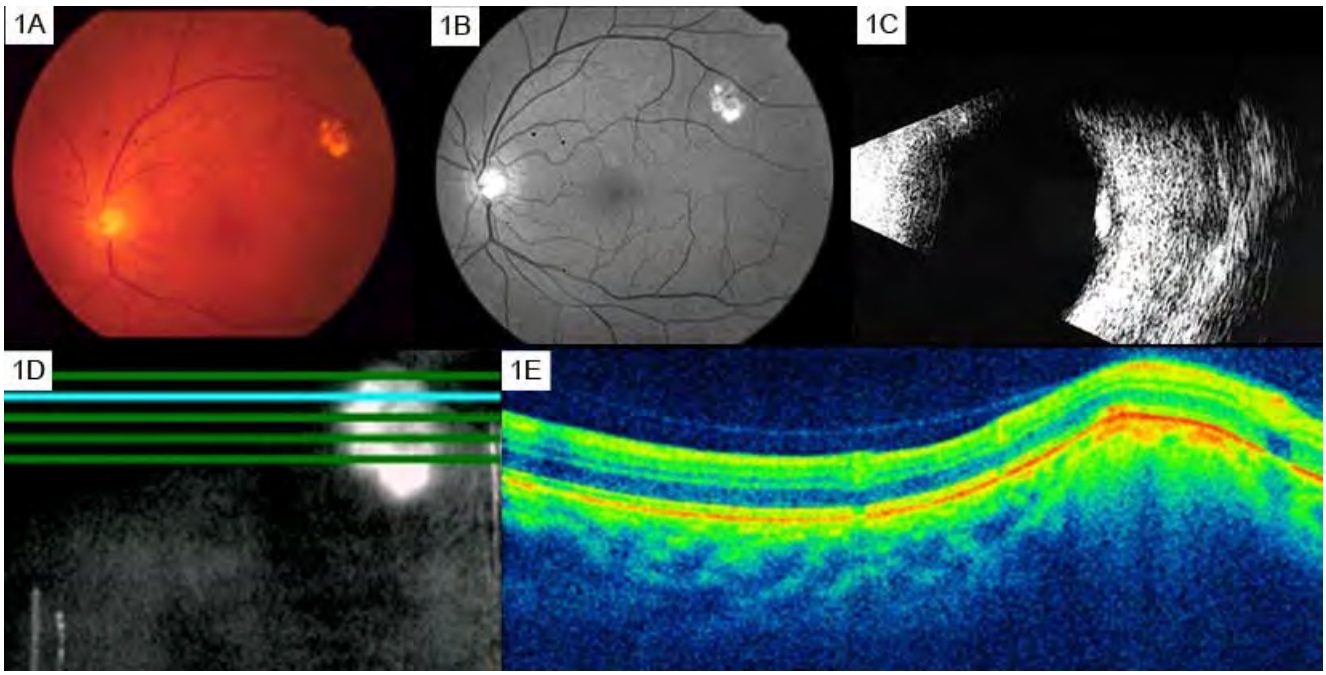
A la fundoscopia de ojo derecho se encontró papila con excavación 0.6 x 0.6, área macular sin reflejo foveolar, patrón vascular rectificado con relación arteria-vena 1:2, retina aplicada. En la fundoscopia de ojo izquierdo se identificó papila con excavación 0.7 x 0.7, área macular sin reflejo foveolar, patrón vascular rectificado con relación arteria-vena 1:2. Se observa por dentro de arcada temporal superior una lesión subretiniana blanco-amarillenta de forma irregular, con bordes bien definidos, con tamaño aproximado al diámetro del disco óptico, resto de la retina permanece aplicada sin lesiones (**figura 1A**).

Se le realizaron al paciente los siguientes estudios paraclínicos oftalmológicos: a la fluorangiografía, esta lesión presenta autofluorescencia y tinción que no modifica su morfología durante todo el angiograma (**figura 1B**).

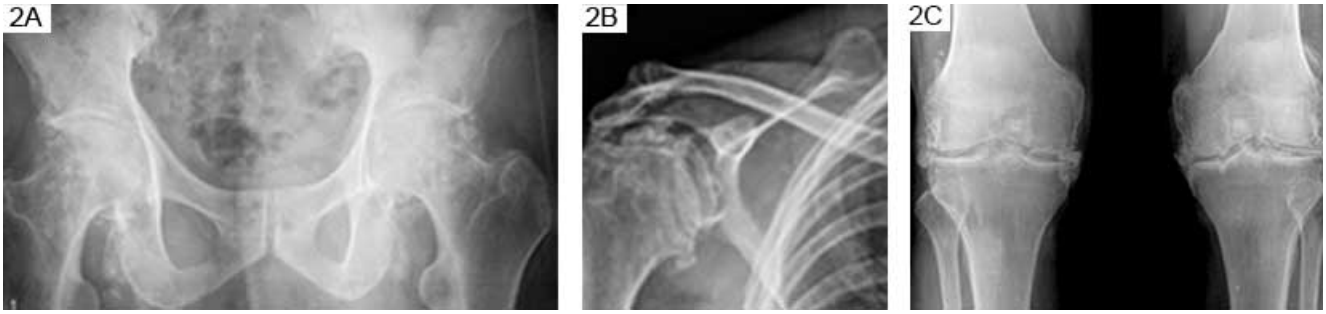
Por lo que se realiza ecografía modo B, donde se observa lesión subretiniana en forma de placa, de reflectividad alta que involucra todo el espesor retinocoroideo, no sobreelevada, de bordes bien definidos que pudiera corresponder a una placa de calcificación intracoroidea (**figura 1C).**

Dicho hallazgo se corrobora con tomografía de coherencia óptica de cinco líneas, en la que se observa imagen en placa paramacular hiperrefléctica coroidea, que no involucra las capas de la retina (**figuras 1D y 1E**).

Asimismo, se le realizan radiografías anteroposterior de pelvis (**figura 2A**), hombro (**figura 2B**) y rodilla (**figura 2C**), donde se observan imágenes radiopacas a nivel de línea articular subcondral y calcificaciones a nivel de tejidos blandos periarticulares. Se le solicitan estudios paraclínicos, los cuales reportan: calcio sérico 12 mg/dL, fósforo 2.2 mg/dL, hormona paratiroidea 89.42 pg/mL. Así como determinación de calcio y fósforo en orina y su depuración en orina de 24 horas, reportando 17.4 mg/dL, 69.3 mg/dL, 0.35 g/24 horas y 1.39 g/24 horas, respectivamente.



Figuras 1A y **1B** Fotografías clínicas a color y con luz aneritra de fondo de ojo izquierdo, donde se observa calcificación coroidea por dentro de arcada temporal superior; **Figura 1C** Ultrasonido ocular modo B de ojo izquierdo, donde se observa placa con alta reflectividad a nivel de coroide; **Figuras 1D** y **1E** Tomografía de coherencia óptica de cinco líneas de ojo izquierdo, donde se observa placa paramacular hiperrefléctica coroidea, sin involucro retiniano



Figuras 2A y **2B** Imágenes radiográficas en proyección anteroposterior de pelvis y hombro, donde se observan calcificaciones pericapsulares y quistes subcondrales (geodas); **Figura 2C** Imagen radiográfica en proyección anteroposterior de rodillas, se observan calcificaciones pericapsulares, esclerosis subcondral, disminución del espacio articular y presencia de osteofitos intra y extraarticulares

Discusión

En la mayoría de los casos, las calcificaciones coroideas son bilaterales, asintomáticas y afectan a personas de edad avanzada.[13] Clínicamente se presentan como lesiones subretinianas de color blanco amarillento que, por lo general, se sitúan en la periferia de la arcada temporal superior de la retina y se pueden confundir con metástasis coroideas, melanoma coroideo, osteoma coroideo y linfoma.[16]

Las calcificaciones coroideas pueden diagnosticarse solo con la fundoscopia, sin embargo existen estudios auxiliares que pueden apoyar el diagnóstico. Uno de los más importantes es el ultrasonido modo B, que revela una placa ecogénica con sombra a nivel de esclera y coroides, pudiendo ser confirmada con ultrasonido modo A, que revela una espiga a nivel de la lesión con ecos posteriores de baja amplitud. Además, la tomografía computarizada puede mostrar una lesión en forma de placa con alta densidad, similar a la del calcio o hueso a nivel de esclera y coroides. La fluorangiografía muestra un patrón normal a hipofluorescente en las fases tempranas, con incremento de la fluorescencia sin fugas en fases medias a tardías.[17]

Habitualmente son idiopáticas, sin embargo existen referencias en la literatura que asocian este hallazgo a alteraciones del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. La evaluación de dicho metabolismo y el examen clínico son importantes para descartar enfermedades asociadas tales como: hiperparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo,

síndromes de Gitelman y de Bartter, condrocalcinosis e hipervitaminosis D.[16]

Aunque las lesiones cálcicas coroideas no requieren tratamiento, es importante realizar un estudio completo de nuestro paciente,[18] por lo que en el caso que presentamos se realizó un estudio sistémico del paciente, encontrando datos de depósito de pirofosfato de calcio en el cartílago de varias articulaciones (condrocalcinosis o pseudogota), que además se asociaba a niveles altos de hormona paratiroidea (PTH).

La condrocalcinosis puede ser hereditaria, esporádica o secundaria, solo un 10% está asociada a problemas metabólicos, principalmente el hiperparatiroidismo.[19] La característica para el diagnóstico del hiperparatiroidismo es la elevación persistente del calcio sérico en conjunto con niveles elevados de la PTH.[20]

La hipercalcemia y la elevación de la PTH condicionan la precipitación de pirofosfato de calcio en las articulaciones y en otros tejidos, como la córnea, en forma de queratopatía en banda, o en coroides y esclera, como calcificaciones esclerocoroideas.[21]

Honavar, Monnens y Calo sugieren que la condrocalcinosis es una característica del síndrome de Gitelman.[16,22,23] Se reconoce el exceso de pirofosfato extracelular como una causa probable de la enfermedad por depósito de calcio. Se reporta un caso familiar de calcificación esclerocoroidea y condrocalcinosis, donde proponen que las lesiones que se observan en las calcificaciones esclerocoroideas son cristales de pirofosfato de calcio.[24]

Conclusiones

Las calcificaciones esclerocoroideas pueden ser de origen metastásico o distrófico,[24] sin embargo, generalmente, son lesiones idiopáticas que no requieren tratamiento.[24,25] El término idiopático hace referencia a los casos donde el metabolismo del fósforo de calcio es normal;[24] sin embargo el médico oftalmólogo debe ser capaz de reconocer esta entidad y realizar las asociaciones necesarias para descartar patología tumoral intraocular y patologías sistémicas asociadas, para poder brindar un tratamiento oportuno y evitar un mayor riesgo para la salud del paciente con estudios y tratamientos innecesarios que podrían resultar más perjudiciales que benéficos para el globo ocular.[25]

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. Rotés-Querol, J, Muñoz-Gómez J. Tratamiento de las enfermedades reumáticas. 1a Ed. Barcelona: Toray; 1971.
2. Resnick D. Diagnosis of bone and joint disorders. Philadelphia, Pa.: W.B. Saunders; 1995.
3. Czarnitzki TG. Condrocalcinosis. Revista Argentina de Artroscopia. 2002;9(2):72-79.
4. Parperis K, Carrera G, Baynes K, Mautz A, Dubois M, Cerniglia R et al. The prevalence of chondrocalcinosis (CC) of the acromioclavicular (AC) joint on chest radiographs and correlation with calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystal deposition disease. Clinical Rheumatology. 2013;32(9):1383-1386. DOI: 10.1007/s10067-013-2255-x
5. Neame RL. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. Annals of the Rheumatic Diseases. 2003;62(6): 513-518. DOI: 10.1136/ard.62.6.513
6. Canoso JJ. Enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico: 60 pacientes mexicanos. An Med Mex. 2016;61 (3):188-194.
7. Thouverey C, Bechkoff G, Pikula S, Buchet R. Inorganic pyrophosphate as a regulator of hydroxyapatite or calcium pyrophosphate dihydrate mineral deposition by matrix vesicles. Osteoarthritis and Cartilage. 2009;17(1): 64-72. DOI: 10.1016/j.joca.2008.05.020
8. Fernandez-Dapica MP, Gomez-Reino JJ. Familial chondrocalcinosis in the Spanish population. J Rheumatol. 1986;13(3):631-633.
9. Zhang Y, Brown MA. Genetic studies of chondrocalcinosis. Current Opinion in Rheumatology. 2005;17(3):330-335. DOI: 10.1097/01.bor.0000157042.19740.f4
10. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, Green DJ, Doherty M. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 1992;22(3):188-202. DOI: 10.1016/0049-0172(92)90019-a
11. Timms AE. Genetic studies of disorders of calcium crystal deposition. Rheumatology. 2002;41(7):725-729. DOI: 10.1093/rheumatology/41.7.725
12. Ryan LM, Rosenthal AK. Metabolism of extracellular pyrophosphate. Current Opinion in Rheumatology. 2003; 15(3):311-314. DOI: 10.1097/00002281-200305000-00020
13. Shields JA, Shields CL. CME Review: Sclerochoroidal Calcification. Retina. 2002;22(3):251-261. DOI: 10.1097/ 00006982-200206000-00001
14. Lee H, Kumar P, Deane J. Sclerochoroidal calcification associated with Albrights hereditary osteodystrophy. BMJ Case Reports. 2012;2012:bcr0320126022. DOI: 10.1136/ bcr-03-2012-6022
15. Shields CL, Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Shields PW, Seibel I, Shields JA. Sclerochoroidal Calcification. Retina. 2015;35(3):547-554. DOI: 10.1097/iae.0000000000000450
16. Honavar SG, Shields CL, Demirci H, Shields JA. Sclerochoroidal Calcification. Archives of Ophthalmology. 2001;119(6):833-840. DOI: 10.1001/archopht.119.6.833
17. Wong CM, Kawasaki BS. Idiopathic Sclerochoroidal Calcification. Optometry and Vision Science. 2014;91(2): e32-e37. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000125
18. Lim JI, Goldberg FM. Idiopathic Sclerochoroidal Calcification. Archives of Ophthalmology. 1089;107(8): 1122-1123. DOI: 10.1001/archopht.1989.01070020188015
19. Carmeliet G, Cromphaut SV, Daci E, Maes C, Bouillon R. Disorders of calcium homeostasis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;17 (4):529-546. DOI: 10.1016/j.beem.2003.08.001
20. Eigelberger MS, Clark OH. Surgical Approaches To Primary Hyperparathyroidism. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2002;29(3):479-502. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70147-x
21. Shields JA. Sclerochoroidal Calcification in Calcium Pyrophosphate Dihydrate Deposition Disease (Pseudogout). Archives of Ophthalmology. 1997:115(8):1077-1079. DOI:

10.1001/archopht.1997.01100160247021

22. Monnens L. Gitelman syndrome comes of age. Nephrology Dialysis Transplantation. 1998;13(7):1617-1619. DOI: 10.1093/ndt/13.7.1617
23. Calò L, Punzi L, Semplicini A. Hypomagnesemia and Chondrocalcinosis in Bartter's and Gitelman's Syndrome: Review of the Pathogenetic Mechanisms. American Journal of Nephrology. 2000;20(5):347-350. DOI: 10.1159/000013614
24. Gupta R. Sclerochoroidal calcification associated with Gitelman syndrome and calcium pyrophosphate dihydrate deposition. Journal of Clinical Pathology. 2005;58(12): 1334-1335. DOI: 10.1136/jcp.2005.027300
25. Sierra-Rodríguez M, Fidalgo CB, Sáenz-Francés F, Romero JG, Bellido LM. Calcificaciones esclerocoroideas asociadas a hipovitaminosis D. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2014;89(7):290-292. DOI: 10.1016/j.oftal.2012.12.016

Cómo citar este artículo: Pérez-Zavala JN, Blanco-D'Mendieta JA, Flores-Peraza MA, Calderón-Taboada E. Calcificación coroidea asociada a condrocalcinosis. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019;57(5):324-8.

Coexistencia de micosis fungoides y trombocitemia esencial con mutación *JAK2V617F*

Laura Espinosa-Valdespino,[a]
Marissa de Jesús Quintal-Ramirez[b]

Coexistence of mycosis fungoides and essential thrombocythemia with JAK2V617F

Background: The coexistence of myeloproliferative neoplasms (MPNs), specifically essential thrombocythemia and lymphoproliferative neoplasms, are a very rare finding with a frequency < 1%.
Case report: We present the case of a woman with diagnosis of mycosis fungoides early stage IB, of 5 months of evolution, she received systemic treatment based on methotrexate orally for 4 months; after this, she started with important thrombocythemia reaching up to 1 200 000/mm^3 platelets and leukocytosis ranging from 10 000 - 13000/mL. A study protocol for chronic myeloproliferative disease was performed, reporting 90% cellular bone biopsy, erythroid myeloid ratio 5:1, 25 megakaryocytes per mm^3, some with hyperlobed nuclei, and giant nuclei. Karyotype: 46XX. PCR without expression of BCR/ABL. JAK 2 positive. The diagnosis of essential thrombocythemia was concluded.
Conclusion: There are several hypotheses seeking to elucidate the etiopathogenesis of the coexistence of myeloproliferative and lymphoproliferative neoplasms, some claim that they are precursors of the same multipotential stem cell, while others support that they are the result of a coincidence. More molecular studies are required to elucidate this unknown.

Keywords	Palabras clave
Thrombocythemia, Essential	Trombocitemia Esencial
Mycosis Fungoides	Micosis Fungoide
Lymphoma, Non-Hodgkin	Linfoma no Hodgkin

Recibido: 17/12/2018 **Aceptado**: 17/02/2020

La coexistencia de neoplasias mieloproliferativas (NMPs), específicamente la trombocitemia esencial y las neoplasias linfoproliferativas, es un hallazgo muy raro, cuya frecuencia suele ser menor a 1%.[1] Existen reportes de casos con los cuales se ha tratado de relacionar las dos patologías, en la mayoría, estos coinciden en NMPs con expresión de *JAK2V617F* y leucemia linfocítica crónica (LLC).[2] Hasta el año 2011 se reportaron 56 casos, de los cuales, 25 casos fueron coexistencia entre LLC y leucemia mieloide crónica, 18 casos LLC/policitemia vera, 12 casos de LLC/trombocitemia esencial y solo un caso de LLC/mielofibrosis primaria.[3]

Recientemente se ha publicado una serie griega de nueve casos, en todos los pacientes varía el tipo de NPMs y de neoplasia linfoproliferativa; en seis pacientes se detectó la mutación *JAK2V617F*, un paciente presentó linfocitosis monoclonal de células B, tres pacientes LLC, tres pacientes linfoma no Hodgkin, un paciente mieloma múltiple y otro paciente enfermedad por depósitos de cadenas ligeras y pesadas.[4] Existen otros reportes de casos esporádicos en donde se documenta la coexistencia de NMPs crónicos y discrasias de células plasmáticas, así como linfoma no Hodgkin.[5,6]

La trombocitemia esencial (TE) entra en el grupo de NMPs, en Estados Unidos se tienen registros de 2.53/100 000 habitantes,[7] sin embargo, es mucho menos frecuente en mestizos que en población caucásica,[8] se caracteriza por trombocitemia mayor a 450 000 mm^3 de manera persistente, otras características de la enfermedad incluyen esplenomegalia, trombosis, hemorragia y riesgo de progresión a leucemia o mielofibrosis secundaria.[9] Recientemente se evaluaron sus criterios diagnósticos en la revisión de la OMS sobre neoplasias mieloides, la cual fue publicada en el 2016.[10]

La micosis fungoides es el linfoma cutáneo de células T más frecuente, con una incidencia de 4 casos por 1 millón de habitantes,[11] y constituye casi el 1% de todos los linfomas no Hodgkin.[12] El diagnóstico se realiza por criterios clínicos e histopatológicos, la mayoría de los pacientes al diagnóstico en etapas tempranas presentan parches o placas dérmicas que pueden simular un eczema, psoriasis u otra lesión dermatológica benigna; de manera frecuente son lesiones que aparecen en sitios no expuestos al sol, como tronco y caderas, y pueden estar hiperpigmentadas o hipopigmentadas.[13]

Se han observado varias mutaciones que participan en diversas vías de regulación del ciclo celular, apoptosis, modificación en la cromatina, señalizaciones de las vías de linfocitos T, vía NF-kB y vía JAK-STAT.[14]

[a]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 251, Departamento de Hematología. Metepec, Estado de México, México
[b]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Departamento de Anatomopatología. Ciudad de México, México

Comunicación con: Laura Espinosa Valdespino
Teléfono: 33 3167 5928
Correo electrónico: espinosalaura08@gmail.com

Resumen

Introducción: la coexistencia de neoplasias mieloproliferativas (NMPs), específicamente la trombocitemia esencial y las neoplasias linfoproliferativas, son un hallazgo muy raro, con una frecuencia menor al 1%.

Caso clínico: presentamos el caso de una mujer con diagnóstico de micosis fungoides en etapa temprana IB de 5 meses de evolución, recibió tratamiento sistémico a base de metotrexate vía oral por 4 meses; posteriormente, inicia con trombocitemia importante llegando hasta 1 200 000/mm^3 plaquetas y leucocitosis oscilando entre 10 000 - 13 000/mL. Se realizó protocolo de estudio para enfermedad mieloproliferativa crónica, en la biopsia de hueso se encontró celularidad del 90%, relación mieloide eritroide 5:1, megacariocitos 25 por mm^3, algunos con núcleos hiperlobulados y núcleos gigantes. Del estudio de cariotipo se detectó 46XX y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no detectó expresión de BCR/ABL. JAK 2 positivo. Se concluyó con diagnóstico de trombocitemia esencial.

Conclusión: existen varias hipótesis que buscan dilucidar la etiopatogenia de la coexistencia de neoplasias mieloides y linfoides a la vez; unas sostienen que son precursoras de la misma célula madre multipotencial, mientras que otras comentan ser resultado de una coincidencia. Se requieren de más estudios a nivel molecular para dilucidar esta incógnita.

Caso clínico

Mujer de 65 años de edad, padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica desde hace cuatro años, en tratamiento con oxígeno e inhaladores, probable secundario a exposición de biomasa. Inicia con una lesión dérmica eritematosa descamativa, no pruriginosa en área pélvica hace cuatro años, la cual ha ido aumentando en cantidad, con predominio en extremidades inferiores y tórax. Desde hace dos meses refiere pérdida de peso de seis kilogramos.

En la exploración física se aprecian lesiones dérmicas eritematosas, algunas descamativas en placa, con predominio en cadera derecha y ambas piernas.

Se realiza biopsia de lesión dérmica que reportó paraqueratosis en parches y dermis con un infiltrado perivascular superficial y en banda de linfocitos atípicos, algunos con aspecto cerebriforme y de citoplasma escaso, claro, poco definido; se observa migración de estos linfocitos a la epidermis (epidermotropismo), con formación de filas indias en el estrato basal en la zona de unión dermoepidérmica y en algunas colecciones intraepidérmicas (microabscesos de Pautrier), en la inmunohistoquímica se observa CD3+, CD4+, CD5+, CD8+, CD20-, Ki-67 5% y CD30 negativo. Concluyéndose proceso linfoproliferativo cutáneo de células T, compatible con micosis fungoides (**figura 1**).

Se realizan estudios de etapificación con TAC contrastada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, biopsia de hueso y aspirado de médula ósea, concluyendo una etapa IB.

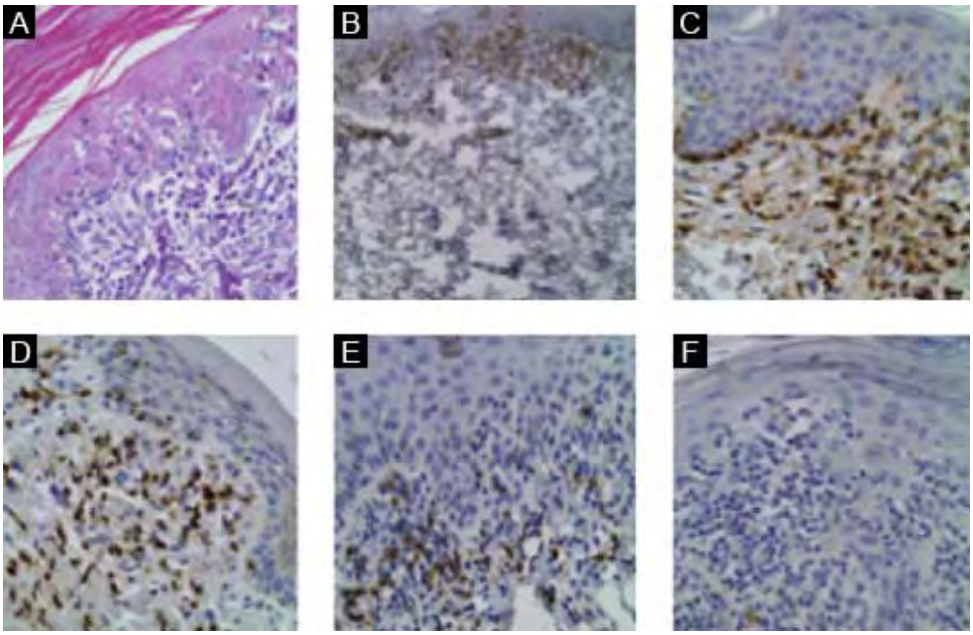


Figura 1 Biopsia de piel. **A)** Tinción de hematoxilina y eosina, x40: infiltrado de linfocitos atípicos dispuestos en forma de banda en la dermis superficial con epidermotropismo. **B)** CD3+, **C)** CD4+ en 80%, **D)** CD5+, **E)** CD8+ en 20%, **F)** CD20-

La paciente recibió tratamiento a base de metotrexate 12.5 mg vía oral, semanal, además de prednisona (1 mg/kg/día) por un mes, con dosis de reducción. Con los que respondió de manera satisfactoria, con reducción mayor al 90% de las lesiones dérmicas y desaparición de los síntomas sistémicos a los tres meses de haber iniciado el tratamiento.

Después de cinco meses de diagnóstico, inicia con la presencia de trombocitemia, llegando hasta 1 200 000/mm^3 de plaquetas y leucocitosis oscilando entre 10 000 - 13 000/mL, por lo que se inicia protocolo para descartar enfermedad mieloproliferativa crónica. En frotis de sangre periférica se observan plaquetas 10 - 11 por campo, agregados plaquetarios +++, segmentados 78%, linfocitos 16%, (menos del 5% hendidos), eosinófilos 3%, granulocitos jóvenes 1%. El aspirado de médula ósea mostró celularidad +++, heterogénea, megacariocitos 25 - 30 por campo. A la inmersión, normoblastos 15%, linfocitos 12%, granulocitos adultos 54%, granulocitos jóvenes 18%, blastos 1% (**figuras 2** y **3**). La biopsia de hueso mostró celularidad 90%, relación mieloide eritroide 5:1, megacariocitos 25 por mm cúbico, algunos con núcleos hiperlobulados, y núcleos gigantes (**figura 4**). Cariotipo: 46XX. PCR sin expresión de BCR/ABL. Además, se realiza estudio de mutación *JAK2V617F* con sondas específicas, resultando positivo (**figura 5**).

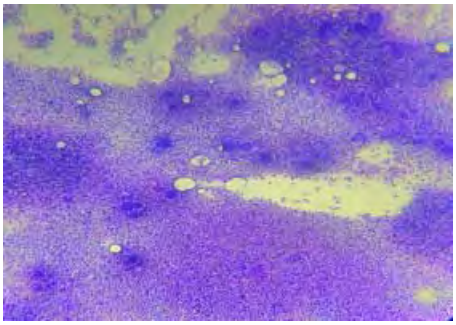


Figura 2 Aspirado de médula ósea con tinción de Wright (10X), celularidad +++, megacariocitos 25 - 30 por campo

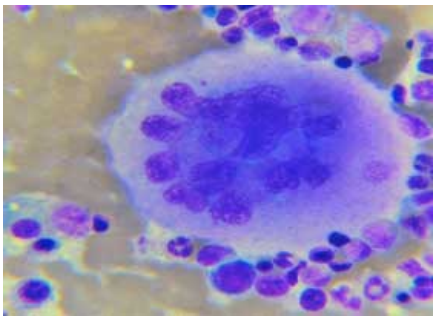


Figura 3 Aspirado de médula ósea con tinción de Wright (100X), megacariocito gigante hiperlobulado

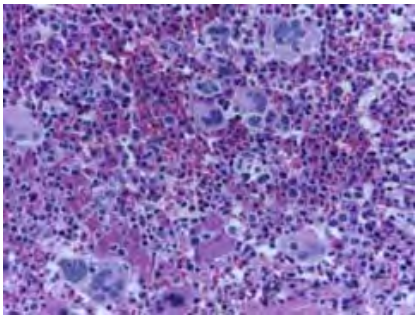


Figura 4 Biopsia de médula ósea con tinción hematoxilina eosina, mostrando celularidad 90% con hiperplasia de serie megacariocítica. Megacariocitos grandes hiperlobulados y en algunos lóbulos separados

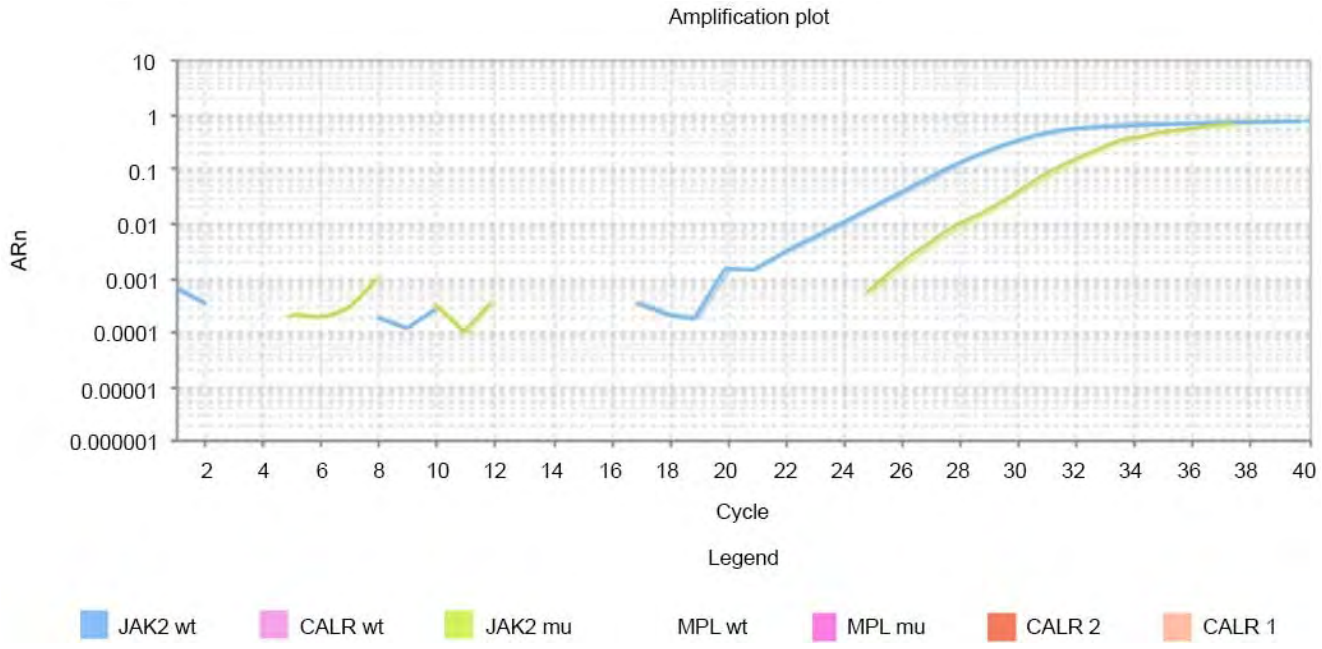


Figura 5 Por medio de sondas específicas TaqMan se observa amplificación del gen JAK2

Discusión

La coexistencia entre NMPs y neoplasias linfoproliferativas no es frecuente, sin embargo cada vez se han publicado más reportes de casos e, incluso, series de casos. Es probable que exista una relación durante el desarrollo biológico de estas, asimismo se ha documentado que existe un riesgo hasta 3 veces mayor de presentar neoplasias linfoides en un paciente con NMPs Ph- con mutación del gen JAK2. Y en el caso específico de LLC el riesgo es 12 veces mayor.[15] En la mayoría de los casos reportados se habla de un desorden linfoproliferativo que sigue al diagnóstico de la NMPs tiempo después, lo que difiere con nuestro reporte de caso en donde la neoplasia linfoproliferativa antecedió la NMP.

Existen varias teorías y, como se ha comentado antes, en ambas neoplasias se puede encontrar la mutación del gen JAK.

La familia de enzimas JAK (tirosin kinasa) incluyen JAK 1, JAK 2, JAK 3 y TYK2. La enzima JAK2 es la única capaz de mediar señalización de crecimiento de los tres receptores mieloides: eritropoyetina, receptor de factores estimulantes de granulocitos y trombopoyetina, estas enzimas son esenciales para la señalización de los factores de crecimiento y ejercen su efecto por medio de la fosforilación de los factores de transcripción llamados transductores de señales y activadores de transcripción (STAT) en la vía de JAK-STAT. Esta vía es uno de los principales mecanismos por el cual los factores de crecimiento y los receptores de citosinas transducen señales intracelulares, este mecanismo regula proliferación, diferenciación, migración, apoptosis y supervivencia celular.[16]

La mutación *JAK2V617F* es resultado de la sustitución de dos aminoácidos: valina por fenilalanina en el codón 617 del gen JAK2, que se encuentra en el cromosoma 9, esto confiere una activación constitutiva de la actividad JAK cinasa, resultando en una proliferación celular descontrolada.[17]

La mutación *JAK2V617F* surge en un progenitor hematopoyético multipotente, está presente en todos los linajes mieloides y también puede detectarse en células linfoides, principalmente células B, NK y más raramente en células T.[18] Mientras que en pacientes con micosis fungoides/síndrome de Sézary también se ha documentado la ganancia de función en la vía JAK-STAT, presentándose con más frecuencia en etapa de tumor y solo de manera esporádica en etapas de placa o parche; sin embargo, hacen falta más estudios para corroborar la asociación entre la desregulación de STAT y la presencia de micosis fungoides.[19,20]

Existen dos hipótesis para la existencia de esta rara entidad, la primera es que estas dos neoplasias se hayan originado de un progenitor común, y esto es sustentado por la presencia de mutación *JAK2V617F* en ambas células mieloide y linfoides.

Otra hipótesis es que son dos enfermedades independientes, provenientes de distinto progenitor y con distintas rutas etiopatógenicas. Para sostener esta hipótesis, el criterio debería ser la ausencia de mutación *JAK2V617F* en linaje linfoide.[2]

Existe literatura en donde se inclinan hacia un progenitor común con una mutación en la célula madre multipotencial con adición de eventos moleculares subsecuentes, precursores de una proliferación mieloide y linfoide, permitiendo el surgimiento de dos neoplasias hematológicas de un origen idéntico, pero de distinto linaje.[21]

En cuanto al tratamiento en pacientes con trombocitemia esencial, sabemos que este depende de los factores de riesgo trombóticos que tenga el paciente, se ha utilizado el modelo IPSET-thrombosis (por sus siglas en inglés, *International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia*) que incorpora: edad mayor a 60 años, eventos de trombosis previos y presencia o ausencia de mutación *JAK2V617F*,[22] solo los pacientes con alto riesgo van a requerir terapia de primera línea con hidroxiurea, interferón 2-alfa o anagrelide.[23] Mientras que en los pacientes con micosis fungoides tenemos más opciones terapéuticas, las cuales comprenden desde tratamientos tópicos en etapas clínicas tempranas hasta tratamientos sistémicos como metotrexate, vorinostat, interferón, brentuximab, combinación de quimioterapias como EPOCH (etopósido, vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida, prednisona), etcétera; sin existir un tratamiento de elección entre estas terapias, ya que la terapia óptima para cada paciente se debe individualizar.[24]

No hay evidencia de que una terapia beneficie a estas dos patologías en conjunto

Conclusión

Se describen dos neoplasias hematológicas de linaje mieloide y linfoide en una misma paciente, existen hipótesis en donde se cree que estas neoplasias hematológicas pueden surgir de una misma célula progenitora multipotencial, mientras que otras sustentan que es una coincidencia. Se requiere de más estudios a nivel molecular para dilucidar esta incógnita.

Tal vez, en un futuro, el registro de más casos nos pueda dar la pauta para un mejor tratamiento.

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

Referencias

1. Hauck G, Jonigk D, Kreipe H, Hussein K. Simultaneous and sequential concurrent myeloproliferative and lymphoproliferative neoplasms. Acta Haematol. 2013;129 (3):187-96.
2. Mousinho F, Santos PSE, Azevedo AP, Pereira JM, Lemos R, Matos S, et al. Concomitant myeloproliferative and lymphoproliferative neoplasms, distinct progenitors: A case report and review of the literature. Mol Clin Oncol. 2018;9(3):347-9.
3. Laurenti L, Tarnani M, Nichele I, Ciolli S, Cortelezzi A, Forconi F, et al. The coexistence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliperative neoplasms: a retrospective multicentric GIMEMA experience. Am J Hematol. 2011;86(12):1007-12.
4. Bouchla A, Thomopoulos T, Papageorgiou S, Tsirigotis P, Bazani E, Gkirkas K, et al. Coexistence of Myeloid and Lymphoid Neoplasms: A Single-Center Experience. Adv Hematol. 2019;2019:1486476.
5. Malhotra J, Kremyanskaya M, Schorr E, Hoffman R, Mascarenhas J. Coexistence of myeloproliferative neoplasm and plasma-cell dyscrasia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014;14(1):31-6.
6. Hernández-Boluda JC, Cervantes F, Alvarez A, López-Guillermo A, Montserrat E. Non-Hodgkin's lymphoma following untreated essential thrombocythemia. Leuk Lymphoma. 2000;36(3-4):421-3.
7. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. Am J Hematol. 1999;61(1):10-5.
8. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Delgado GJ. An addition to geographic hematology: chronic myeloproliferative diseases are infrequent in Mexican Mestizos. Int J Hematol. 2002;75 (5):499-502.
9. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2019;94 (1):133-43.
10. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405.
11. Wilson LD, Hinds GA, Yu JB. Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012;12(5):291-6.
12. González-Ramírez RA, Ocampo-Candiani J, Méndez-Olvera N, Gómez-Flores M. Micosis fungoides: biología y terapéutica. Derma Cosmética y Quirúrgica. 2006;4(4): 278-287.
13. Foss FM, Girardi M. Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2017;31(2): 297-315.
14. Berg S, Villasenor-Park J, Haun P, Kim EJ. Multidisciplinary Management of Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome. Curr Hematol Malig Rep. 2017;12(3):234-43.
15. Vannucchi AM, Masala G, Antonioli E, Chiara-Susini M, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(7):2068-73.
16. Saeidi K. Myeloproliferative neoplasms: Current molecular biology and genetics. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;98: 375-89.
17. Shammo JM, Stein BL. Mutations in MPNs: prognostic implications, window to biology, and impact on treatment decisions. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):552-560.
18. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017;129(6):667-79.
19. Bastidas-Torres AN, Cats D, Mei H, Szuhai K, Willemze R, Vermeer MH, et al. Genomic analysis reveals recurrent deletion of JAK-STAT signaling inhibitors HNRNPK and SOCS1 in mycosis fungoides. Genes Chromosomes Cancer. 2018;57(12):653-64.
20. Sommer VH, Clemmensen OJ, Nielsen O, Wasik M, Lovato P, Brender C, et al. In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for an antiapoptotic function of STAT3. Leukemia. 2004;18(7): 1288-95.
21. Tabaczewski P, Nadesan S, Lim SH. Zap-70 positive chronic lymphocytic leukemia co-existing with Jak 2 V671F positive essential thrombocythemia: a common defective stem cell? Leuk Res. 2009;33(6):854-5.
22. Haider M, Gangat N, Lasho T, Abou-Hussein AK, Elala YC, Hanson C, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. Am J Hematol. 2016;91(4):390-4.
23. Tefferi A, Pardanani A. Essential Thrombocythemia. N Engl J Med. 2019;381(22):2135-44.
24. Foss FM, Girardi M. Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2017;31(2): 297-315.

Cómo citar este artículo: Espinosa-Valdespino L, Quintal-Ramirez MJ. Coexistencia de micosis fungoides y trombocitemia esencial con mutación JAK2V617F. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019;57(5):329-33.