Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN 0443-5117

ISSN electrónico 2448-5667

volumen 61 número 5 septiembre-octubre 2023

Características clínicas e histopatológicas de los tumores malignos de colon por localización

Monserrat Flores-Altamirano *et al.*

Aportaciones originales

Hallazgos electroencefalográficos en recién nacidos pretérmino
Eduardo Rico-Fernández *et al.*

Artículos de opinión

Renoprotección. A propósito del Día Mundial del Riñón
Antonio Méndez-Durán *et al.*

Artículos de revisión

Uso potencial de liposomas en el tratamiento contra la tuberculosis
Yolanda Monserrath Jacobo-Delgado *et al.*

Casos clínicos

Deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa: reporte de un caso
Miguel Angel Jurado-Aguirre *et al.*

Úlcera de Marjolin asociada a carcinoma verrugoso en paciente inmunocomprometido
Eduardo Marín-Hernández *et al.*

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

http://revistamedica.imss.gob.mx

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

vol. 61 núm 5 septiembre-octubre 2023

DIRECTOR GENERAL

Zoé Alejandro Robledo Aburto

DIRECTORA DE PRESTACIONES MÉDICAS

Célida Duque Molina

UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

Rosana Pelayo Camacho

TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Laura Cecilia Bonifaz Alfonzo

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Eduardo Ferat Osorio

EDITORES EMÉRITOS

Guillermo Fajardo Ortíz
Juan Manuel Sauceda García

EDITORA

Laura Cecilia Bonifaz Alfonzo

EDITORES ASOCIADOS

María del Rosario Niebla Fuentes
Carlos Francisco Vázquez Rodríguez
Niels Agustín Hansen Wacher Rodarte
Aidée Pérez Holguín
Victor Saúl Vital Reyes
Alejandro Moctezuma Paz

CONSEJEROS EMÉRITOS

Alberto Lifshitz Guinzberg

CONSEJO EDITORIAL

César Athié Gutiérrez
Secretaría de Salud
José Halabe Cherem
Academia Nacional de Medicina de México
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
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina

CUIDADO DE LA EDICIÓN

Iván Álvarez Hernández
Omar G. Vivas Medrano

DISEÑO GRÁFICO

Mylene Araiza Márquez

DOCUMENTALISTA EDITORIAL

Omar Chávez Martínez

ASESORÍA BIBLIOGRÁFICA

Citlali Betsabe Rivera Contreras
Lissette Gómez Rivera
Rosa Isela Avila Malpica

ASISTENCIA EDITORIAL

Adrián Muñoz Rosales

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, Alcaldía 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. 2023;61(5):543-712.
Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores
Teléfono (55) 5627 6900, extensión 21206
Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

En este número
In this issue

La imagen

En portada: *Seguridad social*

Fotografía: Alejandro Moctezuma Paz

Editorial
Editorial

543
El modelo de la doble hélice del ADN: su impacto en biología y medicina a 70 años de su publicación inicial
The double helix model of DNA: Its impact on biology and medicine 70 years after its initial publication
Víctor Valdés-López, José Moreno-Rodríguez

Cartas al editor
Letters to the editor

548
Comentario al artículo "Factores de riesgo asociados a parto pretérmino en un hospital de segundo nivel"
Comment on article "Risk factors associated with preterm birth in a second level hospital"
Sofhya Marylett Sánchez-Morales, Ivonne Analí Roy-García, Rodolfo Rivas-Ruiz, Leonora Guerrero-Mills

550
Respuesta al comentario al artículo "Variabilidad de la hemoglobina y hematocrito determinados en equipo de gases sanguíneos"
Response to comment on the article "Variability of hemoglobin and hematocrit determined in blood gas equipment"
Luis Efrén Santos-Martínez

Aportaciones originales
Original contributions

552
Bacterias Gram-negativas de prioridad crítica en pacientes de las UCI de un hospital de tercer nivel
Gram-negative bacteria of critical priority in ICU patients from a tertiary care hospital
Andrés Humberto Uc-Cachón, Gloria María Molina-Salinas, Angel de Jesús Dzul-Beh, Rey Fernando Rosado-Manzano, Haziel Eleazar Dzib-Baak

559
Depresión y ansiedad en estudiantes de medicina en la educación virtual durante la pandemia por COVID-19
Depression and anxiety among medical students in virtual education during COVID-19 pandemic
Alexandra Mishell Villagómez-López, Tonny Fernando Cepeda-Reza, Pedro Isaac Torres-Balarezo, Juan Martín Calderón-Vivanco, Camila Alejandra Villota-Acosta, Thalía Francisca Balarezo-Díaz, Fernanda Cecibel Simbaña-Guaycha, Carol Nicole Vallejo-Suárez, Diana Mylene Rueda-Benalcazar, Julio César Vaca-Salazar, Daniel Esteban Chininin-Moreno, Iván Gonzalo Terán-Bracho, Jesús Vinicio Endara-Mina, Dayana Stefania Casco-Toapanta, Giovanni Wladimir Rojas-Velasco

567
Índice DHL-neutrófilos-linfocitos como predictor de mortalidad a 28 días en pacientes con COVID-19
LDH-neutrophil-lymphocyte index as a predictor of 28-day mortality in patients with COVID-19
Víctor Manuel Rojas-Sahagún, Francisco Javier Núñez-Martínez, Blanca Elena Verazaluce-Rodríguez, Rafael Luna-Montalbán

574
Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide
Epidemiological profile of rheumatoid arthritis
Deyanira Miguel-Lavariega, Jesús Elizararrás-Rivas, Enrique Villarreal-Ríos, Rafael Baltiérrez-Hoyos, Ulises Velasco-Tobón, Emma Rosa Vargas-Daza, Liliana Galicia-Rodríguez

583
Enfermedad de trabajo por COVID-19 en trabajadores de la salud
Occupational disease by COVID-19 in healthcare workers
Danae Liliana Enríquez-Miranda, José Luis Hernández-Cruz, Yazmín Lizeth Martínez-Sánchez, Patricia Pérez-Martínez

590
Prevalencia y factores de riesgo de infección del tracto urinario en embarazadas
Prevalence and risk factors of urinary tract infection in pregnant women
Leonardo David Mera-Lojano, Luis Alfonso Mejía-Contreras, Stefanía Micaela Cajas-Velásquez, Silvia Jessica Guarderas-Muñoz

Clic en los títulos

597
Diferencias psicopatológicas entre pacientes adolescentes del sexo femenino con y sin intento de suicidio
Psychopathological differences between female adolescent patients with and without suicide attempt
María Patricia Martínez-Medina, Catalina González-Forteza, Ferran Padrós-Blázquez

603
Hallazgos electroencefalográficos en recién nacidos pretérmino
Electroencephalographic findings in preterm neonates
Eduardo Rico-Fernández, María Inés Fraire-Martínez, María Luisa Gutiérrez-Palomares, Juan Carlos Núñez-Enríquez, María de la Paz Rico-Fernández

610
Características clínicas e histopatológicas de los tumores malignos de colon por localización
Clinical and histopathological characteristics of malignant colon tumors by location
Monserrat Flores-Altamirano, Álvaro José Montiel-Jarquín, Aurelio López-Colombo, Carlos Alberto López-Bernal, Arturo García-Galicia, Jorge Garza-Sánchez

Artículos de opinión
Opinion articles

617
Disforia y comorbilidad psiquiátrica en personas transgénero que solicitan atención médica para transición somática
Dysphoria and psychiatric comorbidity in transgender people seeking medical care for somatic transition
José Luis Jiménez-López

623
Consideraciones de la anatomía fisiológica al choque cardiogénico con involucro del ventrículo derecho
Anatomy-physiology considerations for cardiogenic shock with right ventricular involvement
Luis-Efrén Santos-Martínez, Karla Sue América Hurtado-Belizario, Jorge Sánchez-Nieto, Gian Manuel Jiménez-Rodríguez, Luis Augusto Baeza-Herrera, Diana Romero-Zertuche, Olga Patricia Lima-Carrasco, Emmanuel Adrián Lazcano-Díaz

631
Renoprotección. A propósito del Día Mundial del Riñón
Renoprotection. About World Kidney Day
Antonio Méndez-Durán, Célida Duque-Molina, Roberto Teva-Luna, Ricardo Avilés-Hernández

Artículos de revisión
Review articles

638
Factores de riesgo en el origen del síndrome de Down
Risk factors in the origin of Down syndrome
Aurora Blanco-Montaño, Monserrat Ramos-Arenas, Bryssia Adilene Yerena-Echevarría, Laura Daniela Miranda-Santizo, Ana Luisa Ríos-Celis, Ammi Tzahala Dorantes-Gómez, Alondra Jackeline Morato-Rangel, Jessica Alejandra Meza-Hernández, Elisa Daniela Acosta-Saldívar, Carlos Diego Aguilar-Castillo, Alan Cárdenas-Conejo

645
Hábitos de salud mental y nutricional a inicios de la pandemia por COVID-19: impacto, perspectivas y recomendaciones
Mental and nutritional habits at the beginning of the COVID-19 pandemic: impact, perspectives and recommendations
Karina González-Becerra, Guadalupe Avalos-Navarro, Héctor Rangel-Villalobos

653
Prevalencia reportada de caries dental en niños y adolescentes mexicanos
Reported prevalence of dental caries in Mexican children and teenagers
Kenia Márquez-Pérez, Cecilia Mónica Zúñiga-López, Rafael Torres-Rosas, Liliana Argueta-Figueroa

Clic
en los títulos

661
Uso potencial de liposomas en el tratamiento contra la tuberculosis
Potential use of liposomes in tuberculosis treatment
Yolanda Monserrath Jacobo-Delgado, Gabriela Navarro-Tovar, Bruno Rivas-Santiago

Casos clínicos
Clinical cases

670
Pancitopenia asociada a leucemia mieloide aguda: reporte de un caso de leucemia aleucémica
Pancytopenia associated to acute myeloid leukemia: a case report of aleukemic leukemia
Elizabeth Rentería-Castillo, Mabel Yolotzin Fragoso-Serna, Diego Alejandro Garzón-Recalde

677
Asociación Parkinson-demencia y esclerosis lateral amiotrófica (complejo Guam). Reto diagnóstico, paciente mexicano
Parkinson-dementia and amyotrophic lateral sclerosis association (complex of Guam). Diagnostic challenge, Mexican patient
Crhistian Alejandro Aguilar-Vázquez, Liliana Ivonne Gallardo-González, Alejandra Diana Raymundo-Carrillo, Luis Carlos Reyes-Sosa, Elizabeth Scarlette Martínez-Romo

685
Sangrado de tubo digestivo alto como presentación clínica del linfoma no Hodgkin
Upper digestive tract bleeding as a clinical presentation of non-Hodgkin's lymphoma
René Medina-Marroquín, Iván González-Godínez, Carlos de Jesús Maldonado-López, Ana Cristina Calzada-Rascón

691
Deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa: reporte de un caso
Succinyl CoA:3 oxoacid CoA transferase deficiency: A case report
Miguel Angel Jurado-Aguirre, Ana Elena Pérez-Verdín

695
Síndrome de Weston Hurst. Reporte de un caso y revisión de la literatura
Weston-Hurst syndrome. A case report and literature review
Arturo Eduardo Hernández-Lima, María Fernanda Pulido-Amaro, Carlos Yammir González-Rivera, Luis Guillermo Moreno-Madrigal, Diego Reyes-Vanegas

702
¿Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada crónico o sarcoidosis? Un diagnóstico sombrío
Recurrent chronic Vogt-Koyanagi-Harada syndrome or sarcoidosis? A Gloomy diagnosis
Juan José Gómez-Piña, Adriana Elizabeth Vázquez-Hernández, Nayeli Flores-Flores, Marco Antonio Cortés-Luis, Arturo Olvera-Acevedo

707
Úlcera de Marjolin asociada a carcinoma verrugoso en paciente inmunocomprometido
Marjolin's ulcer associated with verrucous carcinoma in an immunocompromised patient
Eduardo Marín-Hernández, Alicia Lemini-López, Wendy Mendoza-Rojas, Benjamín Adrián Vega-Guzmán, Mónica Paola Jasso-Torres, Oscar Enrique Lizárraga-Benavides

Editorial
Vol. 61
Núm. 5

El modelo de la doble hélice del ADN: su impacto en biología y medicina a 70 años de su publicación inicial

The double helix model of DNA: Its impact on biology and medicine 70 years after its initial publication

Víctor Valdés-López[1a], José Moreno-Rodríguez[2b]

Resumen

El 70 aniversario de la publicación del modelo de doble hélice para la estructura del ácido desoxirribonucleico abre la oportunidad de reflexionar y debatir el papel específico de cada uno de los protagonistas originales. Aquí revisamos las consecuencias de este descubrimiento en nuestro conocimiento y práctica médica actuales, y discutimos lo que creemos que fueron las contribuciones reales de cada uno de estos científicos.

Abstract

The 70th anniversary of the publication of the double helix model for the structure of deoxyribonucleic acid has oppened the opportunity for reflections and to debate the specific role of each of the original protagonists. Here we review how this discovery has lead to our current medical knowledge and practice, and discuss what we think were the actual contributions of each of these scientists.

[1]Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ciencias, Laboratorio de Biología Molecular y Genómica. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Coordinación de Investigación en Salud, Unidad de Investigación en Salud Sobre Enfermedades Autoinmunes. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0004-0242-3039[a], 0000-0002-8887-6087[b]

Palabras clave
ADN de Doble Hélice
Medicina

Keywords
DNA, Double Stranded
Medicine

El 25 de abril del presente año se cumplieron 70 años de la publicación del que fue, en opinión de muchos, el descubrimiento más importante del siglo XX en biología. James Watson y Francis Crick (*King's College*, Londres) publicaron en la revista *Nature*[1] una carta de dos páginas con su propuesta del modelo de la doble hélice para la estructura tridimensional del ácido desoxirribonucleico (DNA por sus siglas en inglés). En el mismo número de *Nature* se publicaron otros dos artículos; uno firmado por Wilkins, Seeds, Stocks, y Wilson[2] y el otro por Raymond Gosling y, de manera destacada, Rosalind Franklin[3] (Laboratorio *Cavendish* de la Universidad de Cambridge), con datos complementarios para sustentar el modelo. A partir de entonces, para celebrar la publicación, cada 10 años se publican comentarios, se narran anécdotas referentes a la época y a las situaciones prevalentes en el *King's College* y en el *Cavendish*.

La importancia de conocer la estructura del DNA fue tal

Comunicación con:
José Moreno Rodríguez
jmoreno49@gmail.com

Cómo citar este artículo: Valdés-López V, Moreno-Rodríguez J. El modelo de la doble hélice del ADN: su impacto en biología y medicina a 70 años de su publicación inicial. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):543-7. doi: 10.5281/zenodo.8316388

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

que llevó a establecer las bases de la herencia, el código genético, las técnicas de secuenciación y, en general, el desarrollo de la biología molecular, y la secuenciación del genoma humano, todo lo cual ha tenido un gran impacto en la medicina. Entre otras, las bases genéticas de muchas enfermedades, terapia génica, técnicas de diagnóstico, medicina forense, etcétera. Watson, Crick y Wilkins recibieron el Premio Nobel de medicina en 1962 por haber generado este modelo. Aquí revisamos el impacto y los alcances de este gran descubrimiento en la medicina actual y en una segunda parte revisamos lo que consideramos como hechos, mitos y leyenda, con un análisis del papel que desempeñó en la generación del modelo de la doble hélice cada uno de los miembros del *King's College* en esa época.

La importancia de la doble hélice en la medicina actual

Como se mencionó al principio, el conocimiento de la estructura del DNA, el código genético, la identificación de la organización de los genes y el desarrollo de las técnicas de secuenciación por Fred Sanger, hasta la secuenciación completa del genoma humano, ahora con técnicas automatizadas cada vez más eficientes, rápidas y de menor costo, dio lugar a una explosión en el conocimiento médico. Inicialmente se identificaron las bases genéticas y las consecuencias que tenían en sus proteínas en enfermedades monogénicas. Sin embargo, en algunos casos los cambios en la secuencia del DNA no reflejaban cambios en la secuencia de la proteína codificada. La explicación surgió (al menos parcialmente) cuando se descubrió que los genes estaban formados por secuencias codificantes (exones), que no son continuas, ya que están separadas por secuencias no codificantes (intrones) y secuencias reguladoras (promotores y potenciadores).

El conocimiento del genoma humano completo, inicialmente en poblaciones sanas, llevó al desarrollo de sondas para detectar polimorfismos, conocidos ahora como variantes de una sola base (SNV) a lo largo del genoma. Con combinaciones de estas sondas para grupos de genes o para el genoma completo se pueden estudiar pacientes con distintas enfermedades y comparar la frecuencia de asociación de las variantes genéticas presentes en unos y otros.

Los estudios GWAS (*genetic wide-association studies*), que analizan todos los SNV del genoma humano en grandes grupos de individuos sanos y cohortes de cientos o miles de pacientes con ciertas enfermedades, han identificado muchas variantes genéticas asociadas a distintas enfermedades complejas. Así se vio que la mayoría de SNV asociadas a enfermedad se localizan en regiones no codificantes, principalmente en intrones, regiones intergénicas y regiones reguladoras. Muchas de ellas causan que la proteína codificada por el gen asociado (o por algún gen vecino) se encuentre ausente en menor o (rara vez) mayor cantidad. Estas enfermedades incluyen, entre otras, distintas formas de cáncer, enfermedades neurológicas, metabólicas, degenerativas, autoinmunes, autoinflamatorias, psiquiátricas, etcétera. En realidad, falta aún mucho para entender con precisión las bases moleculares de estas enfermedades, así como el papel específico de muchos de los genes implicados en cada una de ellas. Lo que hoy sabemos permite ver que la complejidad es enorme, además de que distintas combinaciones de alteraciones genéticas pueden dar lugar a enfermedades con espectros clínicos similares o que una misma variante puede asociarse a más de una enfermedad, incluso de características muy diferentes.[4]

Un aspecto que ya está en práctica en la vida diaria y que ha revolucionado la forma de hacer justicia, es el uso de las técnicas de análisis de DNA en medicina forense. La huella genética obtenida de los residuos de tejidos permite identificar la paternidad en casos de duda o de violación, o quienes estuvieron presentes en la escena de un crimen; también posibilita la identificación de los restos humanos en la búsqueda de desaparecidos. De esto leemos prácticamente todos los días en los medios. Además, las técnicas de análisis génico, en especial la reacción en cadena de la DNA polimerasa (PCR) son de gran utilidad en el diagnóstico y estudio de la evolución de muchas enfermedades infecciosas, sobre todo aquellas en las que el aislamiento del microorganismo es difícil. Otra aplicación de uso rutinario es el análisis prenatal de posibles malformaciones hereditarias.

Hoy en día, la práctica médica utiliza una gran variedad de fármacos obtenidos mediante tecnologías de DNA recombinante.[5] Los genes que codifican la proteína deseada se insertan (transfectan) en células que los incorporan y son responsables de sintetizar la proteína. Estas células pueden ser de bacterias, levaduras y, sobre todo, de vertebrados, ya que no solo importa la secuencia de la proteína, sino también los carbohidratos unidos a ellas, que solo son idénticos si son sintetizados por células de especies cercanas. De esta manera se puede obtener cualquier proteína, ya sea para utilizarse como terapia sustitutiva (hormonas), antagónica (anticuerpos monoclonales, receptores solubles, etcétera) o resolutiva (enzimas, citocinas), para el tratamiento racional de un número cada vez mayor de enfermedades.

Una de las metas más deseables, pero que está aún en etapas preliminares de experimentación, es la terapia génica. El objetivo principal de esta terapia es corregir la ausencia de una proteína o, de ser posible, suprimir la expresión de una proteína con una secuencia defectuosa y

sustituirla con el gen que contiene la secuencia correcta y que, idealmente, se active y suprima en situaciones similares a lo que haría el gen nativo. La edición del DNA es una realidad, pero aún no es segura para su uso en humanos. Es posible que en un corto plazo se logren más avances que por el momento aún somos incapaces de vislumbrar.

Hechos, mitos y leyenda

El crédito que ha recibido cada uno de los participantes en la descripción inicial y en la definición de la doble hélice ha sido fuente de discusión y de controversia. Una figura central de esta controversia ha sido Rosalind Franklin, a quien muchos consideran una víctima de Watson, Crick y Wilkins. Para abundar en materia, en el setenta aniversario *Nature* publicó un artículo[6] en el que se argumentaba que no fue una víctima de la época, sino que fue una colaboradora activa para elucidar la estructura del DNA. Es necesario analizar a fondo el origen de esta controversia y la razón por la que muchos "expertos" opinan sobre el tema. Muchas opiniones se basan en mitos que surgen de ideología y antipatía (o empatía), pero con poco conocimiento de los protagonistas de tan importante hallazgo.

James Watson publicó en 1968 su libro *La doble hélice*[7] con su visión de los hechos que llevaron a elucidar la estructura del DNA, donde, posiblemente para hacer una trama atractiva, pinta una figura muy disminuida y alterada de Franklin, quien había fallecido en 1958. Anne Sayre, una amiga de ella, al leer el libro, consideró que este cometía una gran injusticia, por lo que decidió escribir una biografía de Franklin que tituló *Rosalind Franklin and DNA*,[8] cuya publicación inició *la leyenda* de Rosalind Franklin y de cómo Watson, Crick y Wilkins pudieron (o no) haberse aprovechado del trabajo de ella sin darle el debido crédito.

En el mismo libro Watson inició *el mito* de la llamada foto 51, tomada por Raymond Gosling, asistente de Franklin, que contiene la imagen de difracción de rayos X más celebrada del DNA. Watson narra que al ver esta fotografía quedó pasmado y se infiere que esta imagen le permitió construir mentalmente la idea de la doble hélice. La foto 51 llevó, incluso, a Anna Ziegler a escribir en 2015, en Inglaterra, una obra de teatro con Nicole Kidman en el papel de Rosalind. Es esencial señalar que la foto 51 no es suficiente para derivar de manera directa la estructura tridimensional del DNA. Lo que sí permite es corroborar algunos de los parámetros helicoidales propuestos en el modelo.

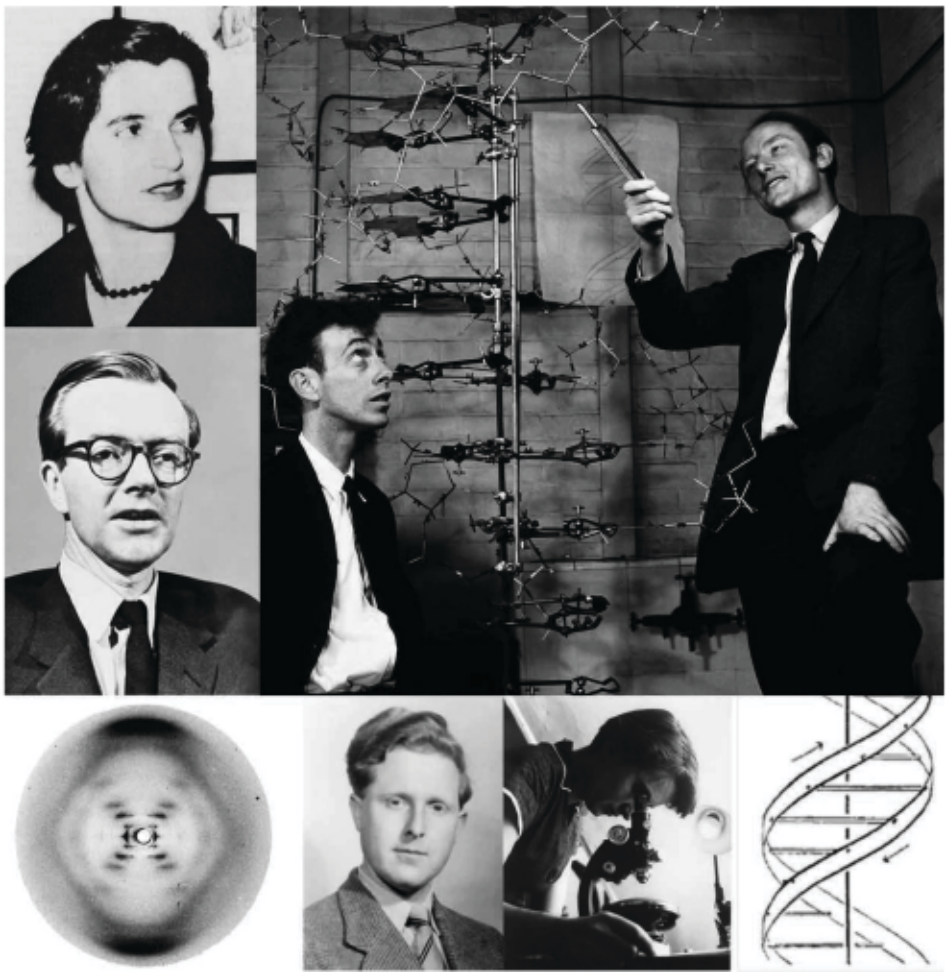
Las estructuras secundarias de los ácidos nucleicos (DNA y RNA) están dadas por cadenas polinucleotídicas, donde los nucleótidos están formados por una molécula de azúcar (desoxirribosa en el DNA y ribosa en el RNA) unida a un fosfato (en realidad tres fosfatos) y a una base nitrogenada. Estas bases pueden ser purinas, adenina (A) y guanina (G) o pirimidinas, citosina (C) y timina (T). Antes de definir la estructura de la doble hélice, se desconocía la orientación tridimensional de los componentes del DNA y del RNA.

Así, para llegar a definir la estructura del DNA como una doble hélice antiparalela, además de los datos de Franklin, Gosling, Stocks y muchos más, Watson, Crick y Wilkins utilizaron datos de otros investigadores, muy notablemente Oswald Avery[9] y Erwin Chargaff.[10] El primero había demostrado, en bacterias, que el DNA, y no las proteínas ni el RNA, es el portador de las bases de la herencia, mientras que Chargaff, a quien Watson considera fundamental en su libro, había demostrado que en el DNA el número de A = T, mientras que el número de G = C. También es importante hacer énfasis en que Watson y Crick, quienes trabajaban en colaboración con Maurice Wilkins, nunca hicieron un experimento, sino que su trabajo fue teórico. Lo que hacían era reunirse y discutir sus opiniones de los datos conocidos (publicados u obtenidos por medio de conversaciones) y, de manera muy relevante, construían modelos para cotejarlos con los datos empíricos. En estas reuniones, que fueron muchas, analizaban a fondo, sin la ayuda de computadoras, únicamente con un pizarrón, y consideraban todas las posibilidades que llegaban a sus mentes, entre las cuales estuvo la publicación contemporánea de Linus Pauling,[7] quien proponía una triple hélice con las bases orientadas hacia el exterior para la estructura del DNA. Además, Watson y Crick comisionaron la elaboración de nucleótidos de madera y metal, y simularon cada una de las bases nitrogenadas, con lo cual elaboraron el modelo que aparece en su muy famosa fotografía (figura 1), tomada cuando recibieron el Premio Nobel.

En *La doble hélice* James Watson describe, con gran entusiasmo, que cuando vio la publicación de Pauling, cuya competencia era la que ellos más temían, y al considerar las leyes de Chargaff (A = T y G = C), se dieron cuenta de que era errónea. La única posibilidad era que las bases se localizaran en la parte interior del DNA, A unida con T y G unida con C mediante puentes de hidrógeno, mientras que los fosfatos-desoxirribosa se encuentran en la parte externa. Con este conocimiento, apoyados en la imagen de la famosa foto 51 de Gosling y Franklin, que confirmaba que la estructura era una hélice, ensamblaron los modelos de cada uno de los 4 posibles nucleótidos presentes en el DNA para formar la doble hélice, con la estructura que conocemos hoy en día.

La doble hélice del DNA es antiparalela y complementaria. En su artículo del 25 de abril, Watson y Crick mencionan "No nos ha pasado desapercibido el hecho de que el

Figura 1 Miembros del *Cavendish* y del *King's College* que contribuyeron a elucidar la doble hélice en 1953



Recuadro de la derecha, se observa el modelo de la doble hélice armado con los nucleótidos de madera y metal, James Watson (sentado) y Francis Crick (de pie).* Arriba y a la izquierda: Rosalind Franklin.* Centro izquierda: Maurice Wilkins.* Debajo de izquierda a derecha: foto 51, Raymond Gosling,† Rosalind Franklin y un dibujo esquemático del DNA‡
Créditos: **Cold Spring Harbor Laboratory Library and Archive, James D. Watson Collection; †The story behind Photograph 51, Brian Sutton, King's College, London*, 2023; ‡anónimo: http://www.heurema.com/POFQ-RosalindFranklin.htm

apareamiento específico que proponemos inmediatamente sugiere un posible mecanismo de copia (autorreplicación) del material genético".[1] Dicho de otro modo, están viendo la trascendencia genética de su modelo. La estructura les habla de su función. Hay incluso quien considera que la publicación más relevante de Watson y Crick no es la del 25 de abril, sino la del 30 de mayo de ese mismo año titulada *Genetic implications of deoxyribonucleic acid structure*,[11] donde no solamente retoman la idea de que con el apareamiento de bases se puede explicar la copia del DNA y la transmisión de la información a lo largo de las generaciones, sino que consideran también los resultados de Chargaff, y se dan cuenta de que cualquier secuencia se puede acomodar en la molécula y por lo tanto proponen que hay un cifrado para determinar la secuencia de aminoácidos en las proteínas.

Algunos años después se elucidó el código genético como grupos de 3 nucleótidos, con distintas combinaciones de las 4 bases, que dan lugar a 64 tripletes posibles (codones), que exceden ampliamente el número necesario para codificar cada uno de los 20 aminoácidos que forman las proteínas de todos los seres vivos. Algunos aminoácidos son codificados por más de un codón, mientras que otros tienen un solo codón y otros tripletes no codifican ningún aminoácido y constituyen la señal de terminación de la síntesis de una proteína.

Cuando se determinó que el código genético es el mismo para todos los organismos multicelulares y casi idéntico para el resto de seres vivos (bacterias, arqueas), se confirmó que todos los seres vivos derivan de un solo ancestro, lo cual da un apoyo de prueba contundente a la teoría de la selección

natural para la evolución de las especies de Charles Darwin (*On the Origin of Species by Means of Natural Selection*).

Hemos narrado algunos hechos y a lo que nos han llevado. Con el fin de que los protagonistas iniciales de todos esos desarrollos fundamentales sean reconocidos como merecen, es también importante discutir a fondo los mitos y la leyenda, tratando de dar claridad y que (deseablemente) solo prevalezca la leyenda y los mitos queden solo como anécdotas.

Contemporános de Franklin han comentado que ella no tomaba muy en cuenta los datos de Chargaff, y es improbable que a partir de los datos de difracción de fibras de DNA hubiera podido reconstruir la estructura tridimensional. Lo que hicieron Watson y Crick fue, de manera teórica, proponer una estructura que era totalmente compatible con los datos de difracción de Wilkins y Franklin. Por eso, el 25 de abril de 1953 se publicaron los tres trabajos antes mencionados.[1,2,3] El más teórico era el de Watson y Crick, que proponía la estructura, mientras que los otros 2 eran experimentales, en el sentido de que sus datos apoyaban o concordaban con el modelo propuesto por Watson y Crick.

Resulta difícil justificar que en el artículo del setenta aniversario en *Nature*[6] se dice explícitamente 2 veces, sin ninguna evidencia ni referencia concreta, que Rosalind Franklin ya había pensado que a partir del DNA se podría codificar la información de las proteínas. En ningún otro sitio que conozcamos se insinúa siquiera que Rosalind pudiera tener esta clase de ideas, ya que su formación era lejana a la biología (química y física). Ese fue el valor de Watson, que era biólogo y convenció a un físico, Crick, de que la biología era importante.

Todo parece indicar que el supuesto conflicto entre Franklin y el grupo de Watson, Crick y Wilkins no era real. Es claro que la novelización que hizo Watson en su libro favoreció la idea del conflicto, ya que dice incluso que se metió a escondidas a la oficina de Franklin para ver la imagen que ella mantenía celosamente en secreto. Esto no es congruente con la reacción de Franklin cuando vio por primera vez el modelo final de la doble hélice en el *Cavendish*. En una entrevista relativamente reciente (poco antes de su fallecimiento), Raymond Gosling recordaba que la respuesta de Franklin al ver el modelo fue amable y optimista: sus palabras fueron “todos nos paramos en los hombros de unos sobre otros”, que indicaba su satisfacción y la armonía de trabajo.

En conclusión, toda la controversia parte del poco tacto de Watson en su libro, a quien no le importó dar una imagen distorsionada de una gran investigadora, cuya contribución para dilucidar el modelo de la doble hélice fue fundamental, pero que por sí misma no habría sido suficiente. Las ideas no son propiedad de ningún ser humano: es importante exigir que se dé reconocimiento justo a todos los participantes en la generación de un conocimiento, pero nada justifica que para ello tenga que alterarse la verdad. No obstante, hay que reconocer que al ver más allá de la estructura y deducir cómo esta explica la función del DNA, Watson y Crick son los fundadores de las disciplinas que conocemos como biología molecular y genómica.

Referencias

1. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature. 1953 Apr 25; 171(4356):737-8. doi: 10.1038/171737a0
2. Wilkins MH, Seeds WE, Stokes AR, et al. Helical structure of crystalline deoxypentose nucleic acid. Nature. 1953 Oct 24; 172(4382):759-62. doi: 10.1038/172759b0
3. Franklin RE, Gosling RG. Molecular configuration in sodium thymonucleate. Nature. 1953 Apr 25;171(4356):740-1. doi: 10.1038/171740a0. PMID: 13054694.
4. [No authors listed]. Human BioMolecular Atlas Program. Nature Portfolio; 19 July 2023. Disponible en: https://www.nature.com/collections/aihihijabe y https://www.nature.com/immersive/d42859-023-00019-y/index.html
5. Trajanoska K, Bhérer C, Taliun D, et al. From target discovery to clinical drug development with human genetics. Nature. 2023;620:737-45. doi: 10.1038/s41586-023-06388-8
6. Cobb M, Comfort N. What Rosalind Franklin truly contributed to the discovery of DNA’s structure. Nature. 2023 Apr;616(7958):657-60. doi: 10.1038/d41586-023-01313-5
7. Watson JD. The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA. Atheneum Press: USA; 1968.
8. Sayre A. Rosalid Franklin and DNA. WW Norton & Company: USA; 1975.
9. Avery OT, Macleod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. J Exp Med. 1944 Feb 1;79(2):137-58. doi: 10.1084/jem.79.2.137
10. Chargaff E, Lipshitz R, Green C, et al. The composition of the deoxyribonucleic acid of salmon sperm. J Biol Chem. 1951 Sep;192(1):223-30.
11. Watson JD, Crick FH. Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. Nature. 1953 May 30;171(4361):964-7. doi: 10.1038/171964b0

Comentario al artículo "Factores de riesgo asociados a parto pretérmino en un hospital de segundo nivel"

Comment on article "Risk factors associated with preterm birth in a second level hospital"

Sofhya Marylett Sánchez-Morales[1a],
Ivonne Analí Roy-García[2b],
Rodolfo Rivas-Ruiz[2c],
Leonora Guerrero-Mills[2d]

[1]Secretaría de Salud, Dirección General de Calidad y Educación en Salud. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Coordinación de Investigación en Salud, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0003-6368-4163[a], 0000-0002-1859-3866[b], 0000-0002-5967-7222[c], 0000-0002-3399-4545[d]

Comunicación con: Leonora Guerrero Mills
Correo electrónico: leomillsgm@gmail.com

El parto pretérmino es un problema a nivel mundial que tiene un alto impacto económico y de morbimortalidad en los niños. Por lo tanto, la literatura se ha centrado en encontrar factores modificables asociados a esta entidad, como el estudio de "Factores de riesgo asociados a parto pretérmino en un hospital de segundo nivel de atención", el cual tiene como conclusión que "El 100% de los factores asociados a parto pretérmino son potencialmente prevenibles". Nuestro equipo volvió a analizar los resultados y encontró en el modelo de regresión que la ruptura prematura de membranas fue la única variable asociada a parto pretérmino. Esta variable no es 100% prevenible, por lo que los resultados encontrados son diferentes a las conclusiones de los autores.

Palabras clave: Factores de Riesgo; Nacimiento Prematuro; Rotura Prematura de Membranas Fetales

Preterm birth is a worldwide problem with a high economic impact and morbimortality in children. Therefore, the literature has focused on finding modifiable factors associated with this entity, such as the study "Risk factors associated with preterm birth in a second level hospital," which concluded that "100% of risk factors associated with preterm birth are potentially preventable". Our team reanalyzed the results and found in the regression model that premature rupture of membranes was the only variable associated with preterm birth. This variable is not 100% preventable, so the results found are different from the authors' conclusions.

Keywords: Risk Factors; Premature Birth; Fetal Membranes, Premature Rupture

Hemos leído con interés el artículo de Escobar-Padilla *et al.*[1] el cual es un estudio de casos y controles en donde identifican los factores asociados a parto pretérmino (PP) en un hospital de segundo nivel. Los autores agrupan estos factores en sociodemográficos, biológicos y patologías asociadas.

Este estudio es importante, ya que la prematuridad es la principal causa de defunción en menores de cinco años y la tasa de nacimientos prematuros oscila entre 5-18% en todos los países de acuerdo con la OMS.[2] Esta entidad condiciona daños en diferentes órganos (corazón, cerebro, intestino) y trastornos del neurodesarrollo, por lo que surge una pregunta: ¿se puede prevenir el parto pretérmino?

En este artículo se realizó un diseño de casos y controles para determinar los factores de riesgo y se hizo el análisis de cada uno de ellos. Sin embargo, los factores de riesgo enunciados pueden relacionarse entre sí y mantener relaciones complejas, lo cual puede alterar el resultado de interés, en este caso el PP.[3] Por lo tanto, se requieren modelos multivariados para su análisis.

Los autores nos muestran un cuadro con 11 factores de riesgo asociados a la presencia de PP con sus respectivas razones de momios (RM) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y llegan a la conclusión, que dice: "El 100% de los factores de riesgo asociados a parto pretérmino son potencialmente prevenibles".[1] Sin embargo, nosotros nos preguntamos: ¿es cierta esta aseveración?; ¿se puede sustentar con este estudio?

Para responder esas preguntas, nuestro equipo hizo un nuevo análisis que ponemos a su consideración. El tamaño de muestra de este estudio (n = 688) nos permitió realizar un modelo de regresión logística múltiple para ponderar el impacto de cada factor de riesgo (cuadro I) y obtuvimos que la ruptura prematura de membranas (RPM) fue el único factor asociado en este estudio.

También comparamos la presencia de RPM, infección del tracto urinario y cervicovaginitis (cuadro II) considerando que estas últimas son prevenibles y podrían desencadenar una ruptura prematura de membranas. Sin embargo, el único factor de importancia fue la RPM.

En 2019 Pérez-Molina *et al.*, en su estudio de casos y controles de enfermedad periodontal como factor de riesgo adicional a parto pretérmino, utilizan un modelo multivariado similar al que realizamos aquí y concluyen que la RPM es un factor que hay que considerar.[4]

El PP de acuerdo con la Secretaría de Salud en México reportó en 2018 entre 180,000 y 200,000 nacimientos con menos de 37 semanas de gestación.[5] A pesar de tener un impacto económico y en la morbimortalidad de niños menores de 5 años, aún no existen datos concretos acerca de los factores preventivos propios de esta entidad.

Existen políticas internacionales que hacen énfasis en la calidad y atención de la mujer embarazada para disminuir la mortalidad del binomio. En México se implementó el equipo de respuesta inmediata obstétrica con este fin. A pesar de tener los lineamientos técnicos, hay entidades como la RPM que no pueden ser prevenidas.

Con el análisis de la literatura y el reanálisis del estudio de Escobar-Padilla *et al.*[1] podríamos concluir que por el momento el parto pretérmino no es 100% prevenible. Se requieren más estudios.

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Cuadro I Modelo de regresión logística de todos los factores expuestos en el artículo

Factor de riesgo	Beta (EE)	RM	IC 95%	
			Inferior	Superior
Amenaza de parto pretérmino	1.369 (1.173)	3.93	0.39	39.21
Preeclampsia	21.681 (25888.717)	2606434095.2	0.000	-
Embarazo gemelar	19.950 (14210.363)	461564283	0.000	-
Oligohidramnios	−21.373 (25888.717)	< 0.001	0.000	-
Tabaquismo	−20.094 (14210.363)	< 0.001	0.000	-
Ruptura prematura de membranas	2.043 (0.930)	7.714	1.246	47.752
Cervicovaginitis	−1.053 (0.835)	0.349	0.068	1.791
Infección del tracto urinario	0.091 (0.196)	1.095	0.746	1.609
Placenta previa	1.369 (1.173)	3.93	0.39	39.20

EE: error estandarizado; RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Cuadro II Modelo de regresión logística de las variables potencialmente prevenibles para parto pretérmino

Factor de riesgo	Beta (EE)	RM	IC 95%	
			Inferior	Superior
Ruptura prematura de membranas	2.430 (0.870)	11.357	2.064	62.495
Infección del tracto urinario	0.088 (0.196)	1.092	0.744	1.604
Cervicovaginitis	−1.053 (0.835)	0.349	0.068	1.791

EE: error estandarizado; RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Referencias

1. Escobar-Padilla B, Gordillo-Lara LD, Martínez-Puon H. Factores de riesgo asociados a parto pretérmino en un hospital de segundo nivel de atención. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55(4):424-8. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1568/2143
2. Perin J, Mulick A, Yeung D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet Child Adolesc Health. 2022;6(2):106-15. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4
3. Berea-Baltierra R, Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, et al. Investigación Clínica XX. Del juicio clínico a la regresión logística múltiple. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(2):192-9.
4. Pérez-Molina JJ, González-Cruz MJ, Panduro-Barón JG, et al. Enfermedad periodontal como factor de riesgo adicional asociado con nacimiento pretérmino en México: un estudio de casos y controles. Gac Med Mex. 2019;155(2):143-8.
5. López-García B, Ávalos Antonio N, Díaz Gómez NB. Incidencia de prematuros en el Hospital General Naval de Alta Especialidad 2015-2017. Rev Sanid Milit Mex. 2018;72(1):19-23.

Cómo citar este artículo: Sánchez-Morales SM, Roy-García IA, Rivas-Ruiz R, *et al.* Comentario al artículo “Factores de riesgo asociados a parto pretérmino en un hospital de segundo nivel”. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):548-9. doi: 10.5281/zenodo.8316399

Respuesta al comentario al artículo "Variabilidad de la hemoglobina y hematocrito determinados en equipo de gases sanguíneos"

Response to comment on the article "Variability of hemoglobin and hematocrit determined in blood gas equipment"

Luis Efrén Santos-Martínez[1a]

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

ORCID: 0000-0002-2866-3047[a]

Comunicación con: Luis Efrén Santos Martínez
Teléfono: 55 4881 5135
Correo electrónico: luis.santos@cardiologia.org.mx

La hemoglobina y el hematocrito son parámetros de amplio uso. Pueden ser obtenidos de un analizador automatizado de hematología o de un analizador de gases arteriales. Su variabilidad se muestra en el artículo "Variabilidad de la hemoglobina y hematocrito determinados en equipo de gases sanguíneos". Se amplía la información clínica y estadística solicitada para la mejor comprensión del trabajo y sus conclusiones. Se sugiere hacer un análisis de variabilidad en parámetros y equipos de laboratorios.

Palabras clave: Análisis de los Gases de la Sangre; Reproducibilidad de los Resultados; Variación Interobservador; Estadística

Hemoglobin and hematocrit are parameters widely used. They can be obtained from an automated hematology analyzer or from an arterial blood gas analyzer. Its variability is shown in the article "Variability of hemoglobin and hematocrit determined in blood gas equipment." Clinical and statistical information requested is extended for a better understanding of the article and its conclusions. It is suggested to carry out an analysis of variability in parameters and laboratory equipment.

Keywords: Blood Gas Analysis; Reproducibility of Results; Inter-observer Variation; Statistics

Introducción

Los autores agradecemos las observaciones[1] al trabajo "Variabilidad de la hemoglobina y hematocrito determinados en equipo de gases sanguíneos".[2] La variabilidad de la hemoglobina (HB) y el hematocrito (HTO) desde el escenario de un departamento de hipertensión pulmonar no se conocía previo a este trabajo. En su práctica clínica diaria se observó que los valores de la HB y HTO obtenidos del equipo de biometría hemática del laboratorio central (SYSMEX) no coincidían con los determinados en los gasómetros (GEM) del departamento.

Para determinar su posible presencia entre los 2 equipos se diseñó un estudio piloto transversal analítico. Se obtuvieron al mismo tiempo y por las mismas 2 personas las muestras arteriales y venosas periféricas. Cada muestra se dividió para su análisis en cada equipo; una investigadora las procesó todas en forma cegada.

Con este diseño las muestras fueron similares y los posibles confusores estuvieron por igual en ambas muestras. En este trabajo piloto la pregunta solo fue responder si había o no variabilidad de estos parámetros, y no los orígenes o causas de la variabilidad, dado que no se sabía que se encontraría. Con esto, la variabilidad de los equipos y el sitio de la muestra fueron los parámetros que se debían probar.

Previo análisis de normalidad de los datos, se utilizó el estadístico descriptivo de Bland Altman[3] para contestar la pregunta. Este estadístico analiza la variabilidad de variables cuantitativas de al menos 2 métodos, 2 instrumentos o 2 observadores. Para obtener la variabilidad de los datos, calcula la diferencia media y el sesgo (llamados también límites de acuerdo). La diferencia media se obtiene al comparar 2 valores de variables continuas (dependientes o independientes). Se resta al primer valor (A) el segundo valor (B) = (A – B) y se divide entre 2 = (A-B) ÷ 2, y este proceso se realiza con cada par de datos sucesivamente. ¿Cuándo una diferencia media es de cero? Por ejemplo, si una muestra o variable en estudio da un valor de 5 y el valor de la segunda muestra es 5, resulta en 5 – 5 ÷ 2 = 0; si la diferencia entre cada valor de las muestras es cero o cercana al cero, decimos que ambas muestras son exactas o iguales. Para obtener el sesgo (límite de acuerdo o precisión), esto es, cuánto se dispersan los datos, se hace con la fórmula: d ± 2s (diferencia ± 2 desviaciones estándar) que incluye el 95% de los datos si tienen distribución normal. Todos los valores que están entre estas 2 desviaciones estándar se consideran con variación/precisión estadísticamente adecuada. La prueba *t* no es una prueba para valorar variabilidad y sí para ver diferencias entre grupos.[4] En este trabajo[2] se utilizó solo para mostrar si los grupos eran diferentes y las diferencias estuvieron en el grupo de HTO. Del análisis de variabilidad se pudo observar que las mayores variabilidades se obtenían cuando las muestras arteriales y venosas se determinaban en equipos diferentes.

La limitación del estadístico de Bland Altman reside en que solo define los intervalos estadísticos del acuerdo, pero no define si son clínicamente aceptables.[5] Debido a esto se agregó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para valorar la magnitud del acuerdo. Este utiliza un procedimiento de ANOVA para analizar la variabilidad total de las mediciones.

Es interesante cómo el equipo SYSMEX obtiene el HTO derivado del método para conseguir la HB; en los gasómetros GEM el proceso es a la inversa: la HB se deriva del HTO. Para nosotros esto explica la mayor variabilidad del HTO encontrada en nuestro trabajo. Más aún, la mayor variabilidad del HTO se ha informado incluso en otras especies (bacalao del Atlántico[6] y caninos)[7] cuando se comparó de un analizador de

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

gases portátil i-STAT-PCA frente a un equipo convencional de laboratorio. Por todo lo expuesto, concluimos que el HTO obtenido en gasómetros no substituye al obtenido de equipos automatizados de laboratorio central (hematología), ya que podrían conducir a decisiones clínicas, diagnósticas o terapéuticas erróneas.

Al ser un estudio piloto, este trabajo abre la posibilidad de ser retomado en otros contextos, otras poblaciones, o más aún de continuar explorando los orígenes de la variabilidad. La importancia de utilizar gasómetros en la práctica clínica es muy conocida. Sin embargo, desconocemos en función de la variabilidad de estos parámetros y otros, cómo sería el comportamiento cuando se obtienen de gasómetros o en equipos de laboratorio central en condiciones de urgencia/emergencia, menos aún su impacto clínico.

En función de las decisiones clínicas correctas y seguras para nuestros pacientes, el análisis de la variabilidad debería ser realizado en todos los laboratorios como parte de su proceso de calidad. Solo lo informado por los proveedores de equipos al respecto parece no ser suficiente.

Referencias

1. Campos-Aguirre E, Benítez-Arvizu G. Comentario al artículo “Variabilidad de la hemoglobina y hematocrito determinados en equipo de gases sanguíneos”. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):4-5.
2. Santos-Martínez LE, Cortés-Ruiz JR, Vázquez-Tecpanecatl O, et al. Variabilidad de la hemoglobina y hematocrito determinados en equipo de gases sanguíneos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60 (4):363-70.
3. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet.1986;1(8476):307-10.
4. Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Talavera JO. Investigación clínica XV. Del juicio clínico al modelo estadístico. Diferencia de medias. Prueba t de Student. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(3): 300-3.
5. Chhapola V, Kanwal SK, Brar R. Reporting standards for Bland–Altman agreement analysis in laboratory research: a cross-sectional survey of current practice. Ann Clin Biochem. 2015;52(3):382-6. doi: 10.1177/0004563214553438
6. Borissov RS, Espeland S , Iversen MH. Evaluation of the i-STAT (portable clinical analyser) for measuring haematological parameters in Atlantic cod (Gadus morhua) at different CO2 and temperature conditions. Fish Physiol Biochem. 2019;45(5):1551-62.
7. West E, Bardell D, Senior JM. Comparison of the EPOC and i-STAT analysers for canine blood gas and electrolyte analysis. J Small Anim Pract. 2014; 55(3):139-44. doi: 10.1111/jsap.12177

Cómo citar este artículo: Santos-Martínez LE. Respuesta al comentario al artículo “Variabilidad de la hemoglobina y hematocrito determinados en equipo de gases sanguíneos ”. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):550-1. doi: 10.5281/zenodo.8316408

Aportación original
Vol. 61
Núm. 5

Bacterias Gram-negativas de prioridad crítica en pacientes de las UCI de un hospital de tercer nivel

Gram-negative bacteria of critical priority in ICU patients from a tertiary care hospital

Andrés Humberto Uc-Cachón[1a], Gloria María Molina-Salinas[1b], Angel de Jesús Dzul-Beh[1c], Rey Fernando Rosado-Manzano[2d], Haziel Eleazar Dzib-Baak[1e]

Resumen

Introducción: las unidades de cuidados intensivos (UCI) son el epicentro de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) y las infecciones en estas áreas son causadas principalmente por bacterias Gram-negativas (BGN).
Objetivo: describir la frecuencia y los patrones de RAM en BGN aisladas de muestras clínicas de pacientes de las UCI de un hospital de tercer nivel en Mérida, Yucatán.
Material y métodos: estudio que incluyó la revisión de los reportes de laboratorio de las muestras bacteriológicas obtenidas de pacientes ingresados en las UCI neonatal, pediátrica y adulta del 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2021.
Resultados: se identificaron 433 BGN y *Klebsiella pneumoniae* fue el patógeno más prevalente (*n* = 117; 27.02%). La mayoría de las BGN aisladas se obtuvieron de secreciones bronquiales (*n* = 163). En general, las BGN mostraron altas tasas de resistencia a ampicilina (89.48%), ampicilina/sulbactam (66.85%), cefalosporinas (58.52-93.81%), tobramicina (58.06%) y tetraciclina (61.73%). El 73.90% y el 68.53% de las BGN exhibieron perfiles multidrogorresistentes y microorganismos altamente resistentes a fármacos, respectivamente, y 47.54% de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* mostró perfil de drogorresistencia extendida. El 80.33% de los *A. baumannii* fue resistente a carbapenémicos y el 83.76% de las *K. pneumoniae* fueron productoras de BLEE.
Conclusión: nuestros datos podrían mejorar la terapia antimicrobiana empírica y el programa de control de infecciones.

Abstract

Background: Intensive care units (ICU) are the epicenter of antimicrobial resistance (AMR), and patients' infections are mainly caused by Gram-negative bacteria (GNB).
Objective: To describe the frequency and trends in AMR of GNB deriving from the clinical samples of ICU patients at a tertiary care hospital in Mérida, Yucatán.
Material and methods: Study which included the review of laboratory reports of all bacteriological samples collected from patients admitted to neonatal, pediatric and adult ICU from January 1 2019 to December 31 2021.
Results: 433 GNB isolates were recovered, with *Klebsiella pneumoniae* being the most predominant isolate (*n* = 117; 27.02%). The majority of GNB were recovered from bronchial secretions (*n* = 163). Overall, GNB showed high resistance rates to ampicillin (89.48%), ampicillin/sulbactam (66.85%), cephalosporins (58.52-93.81%), tobramycin (58.06%), and tetracycline (61.73%). Among GNB, 73.90% and 68.53% exhibited multidrug-resistant, and highly resistant microorganisms' profiles, respectively, and 47.54% of *Acinetobacter baumannii* exhibited an extensively drug-resistant profile. A total of 80.33% of *A. baumannii* was carbapenem-resistant, and 83.76% of *K. pneumoniae* strains were ESBL-producing.
Conclusion: Our data could be helpful to improve the empirical therapy and the infection-control program.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades No. 1 "Lic. Ignacio García Téllez", Unidad de Investigación Médica Yucatán. Mérida, Yucatán, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades No. 1 "Lic. Ignacio García Téllez", Laboratorio de Patología Clínica. Mérida, Yucatán, México

ORCID: 0000-0003-3845-7930[a], 0000-0002-3961-6449[b], 0000-0002-4971-7833[c], 0000-0003-4045-6427[d], 0000-0002-4697-9707[e]

Palabras clave
Farmacorresistencia Bacteriana
Unidad de Cuidados Intensivos
Acinetobacter baumannii
Klebsiella pneumoniae
beta-Lactamasas

Keywords
Drug Resistance, Bacterial
Intensive Care Units
Acinetobacter baumannii
Klebsiella pneumoniae
beta-Lactamases

Fecha de recibido: 23/12/2022

Fecha de aceptado: 10/03/2023

Comunicación con:
Andrés Humberto Uc Cachón
andresuccachon@gmail.com
99 9922 5656, extensión 616777

Cómo citar este artículo: Uc-Cachón AH, Molina-Salinas GM, Dzul-Beh AJ, *et al.* Bacterias Gram-negativas de prioridad crítica en pacientes de las UCI de un hospital de tercer nivel. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):552-8. doi: 10.5281/zenodo.8316413

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

Las *infecciones asociadas a la atención de la salud* (IAAS) comprenden una afección cada vez más común, particularmente en el entorno de salas con pacientes en estado crítico.[1] Los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) son más propensos a adquirir una IAAS y los principales agentes causales son bacterias Gram-negativas (BGN), como *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella* spp. y *Escherichia coli*. Estos patógenos causan principalmente infecciones del torrente sanguíneo, tracto pulmonar, tracto urinario, sitios quirúrgicos, piel y tejidos blandos.[2] En la actualidad se reporta en las UCI un número elevado de infecciones ocasionadas por las BGN con elevadas tasas de resistencia a los antimicrobianos (RAM), lo que representa un problema de gran magnitud en estas áreas, debido a que atienden a pacientes gravemente enfermos que son altamente vulnerables a infecciones y comúnmente requieren de antibióticos para mejorar su posibilidad de supervivencia.[1] Para agravar más el problema, en las UCI se ha reportado una elevada incidencia (> 40%) de infecciones por BGN *multidrogorresistentes* y con *drogorresistencia extendida* (MDR y XDR, por sus siglas en inglés), las cuales se asocian con una alta mortalidad.[3]

En el año 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió un comunicado que categorizaba a las bacterias de acuerdo con la letalidad de las infecciones que provocan, la frecuencia con que presentan resistencia a los antibióticos, las opciones terapéuticas disponibles y, por último, la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos. Dentro de la categoría de prioridad crítica se situaron *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, enterobacterias resistentes a carbapenémicos o productoras beta-lactamasas (BLEE).[4]

Por otro lado, la Sociedad Holandesa de Microbiología Médica introdujo la categoría HRMO (por sus siglas en inglés *Highly Resistant Microorganisms*) para las bacterias con las siguientes características: 1) ser agentes etiológicos, 2) tener patrón de RAM que dificulta la terapia (empírica), y 3) tener potencial de propagarse si no se toman medidas adicionales además de las precauciones estándar.[5]

El conocimiento de los patógenos más frecuentes de los pacientes atendidos en la UCI, así como sus perfiles de RAM son cruciales en el proceso de la elección de una terapia efectiva y en las medidas de prevención y control de infecciones. Previamente, hemos publicado un reporte de la RAM en BGN en el periodo 2016-2018[6] y para seguir con nuestra línea de investigación sobre la RAM en áreas hospitalarias críticas, el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia y las tasas de resistencia de aislados clínicos de BGN de pacientes hospitalizados en la UCI de un hospital de tercer nivel en Mérida, Yucatán, así como determinar la frecuencia de perfiles MDR, XDR, HRMO y BLEE positivos en el periodo 2019-2021.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que incluyó la revisión de los reportes de laboratorio de microbiología de todas las muestras clínicas recolectadas de pacientes ingresados en UCI neonatales (UCIN), pediátricas (UCIP) y de adultos (UCIA) del Hospital de Especialidades "Lic. Ignacio García Téllez" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Mérida, Yucatán, México. Se analizaron las BGN de pacientes ingresados en las tres UCI del 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2021.

El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética del hospital con el número de registro R-2018-3203-021.

En el instrumento de recolección de datos se documentaron las variables de interés: especie bacteriana, muestra biológica de donde se aisló la bacteria, perfil de resistencia, producción de BLEE. Adicionalmente, con el perfil de resistencia se categorizaron las bacterias como MDR, HMRO y XDR, según los criterios documentados en la literatura científica: a) MDR: aislados clínicos que presentan resistencia *in vitro* a un antimicrobiano de tres o más grupos de antibióticos diferentes;[7] b) XDR: aislados clínicos que presentan resistencia *in vitro* a todos los antimicrobianos, excepto a 1 o 2 grupos de antibióticos diferentes;[7] c) HMRO: enterobacterias que son productoras de BLEE o resistentes a carbapenémicos o resistentes a fluoroquinolonas y aminoglucósidos; *Acinetobacter* spp. resistentes a carbapenémicos o resistentes a fluoroquinolonas y aminoglucósidos; *P. aeruginosa* que son resistentes al menos a 3 de los siguientes antimicrobianos o grupos: piperacilina, ceftazidima, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y carbapenémicos.[5]

Análisis estadístico

La captura electrónica y el procesamiento de datos se llevó a cabo mediante el programa estadístico Microsoft Excel, versión 2016 (Microsoft, Redmond, WA, Estados Unidos). Se empleó estadística descriptiva para analizar la distribución de aislados bacterianos, frecuencias y tendencias de RAM para perfiles MDR, HRMO y XDR, y para cepas productoras de BLEE.

Resultados

Frecuencia y tipo de BGN

Se analizaron un total de 433 aislamientos de BGN y *K. pneumoniae* fue la especie más prevalente (*n* = 117; 27.02%), seguida de *P. aeruginosa* (*n* = 99; 22.86%) y *E. coli* (*n* = 84; 19.40%). La mayoría de los aislados bacterianos se obtuvieron de secreciones bronquiales (*n* = 163), orina (*n* = 107) y sangre (*n* = 94) (cuadro I).

Distribución de las BGN en las UCI

El análisis de la distribución de los aislados clínicos por el tipo de UCI donde se hospitalizaron los pacientes reveló que los aislamientos de *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. aeruginosa* fueron los más prevalentes en pacientes de la UCIN, *P. aeruginosa* de UCIP, mientras que *A. baumannii, K. pneumoniae* y *E. coli* fueron más prevalentes de UCIA (figura 1).

Perfil de RAM de las BGN

Como se muestra en el cuadro II, las tasas más altas de RAM (> 50%) se observaron en los fármacos ampicilina (89.48%), ampicilina/sulbactam (66.85%), cefalosporinas (58.52-93.81%), tetraciclina (61.73%), tobramicina (58.06%), ciprofloxacina (56.05%) y gentamicina (54.30 %). Las enterobacterias más prevalentes (*K. pneumoniae* y *E. coli*) mostraron altas tasas de resistencia a ampicilina (91.25-100.00%), ciprofloxacina (73.27-87.50%), tetraciclina (72.46-85.19%), ampicilina/sulbactam (64.18-90.00%), cefalosporinas (57.50-93.67%); además, los aislados clínicos de *K. pneumoniae* también presentaron altas tasas de resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol (90.74%), gentamicina (80.73%) y, por otro lado, los aislamientos de *E. coli* exhibieron una tasa de resistencia elevada a levofloxacina (91.94%). La RAM de *A. baumannii* es alarmante para los variados grupos químicos de antibióticos (100.00-57.14%): para todos los fármacos fue superior al 70%, a excepción de la ampicilina/sulbactam (cuadro II).

En el cuadro III se presentan las BGN categorizadas según su RAM. La mayoría de los aislados de enterobacterias y *A. baumannii* presentaron perfiles MDR y HMRO; además, el 47.54% de los aislados clínicos de *A. baumannii* se categorizaron como XDR. Asimismo, se observa un elevado número de aislamientos productores de BLEE en *K. pneumoniae* (83.76%) y *E. coli* (78.57%); por otra parte, el 80.3% de los *A. baumannii* fue resistente a los carbapenémicos.

Discusión

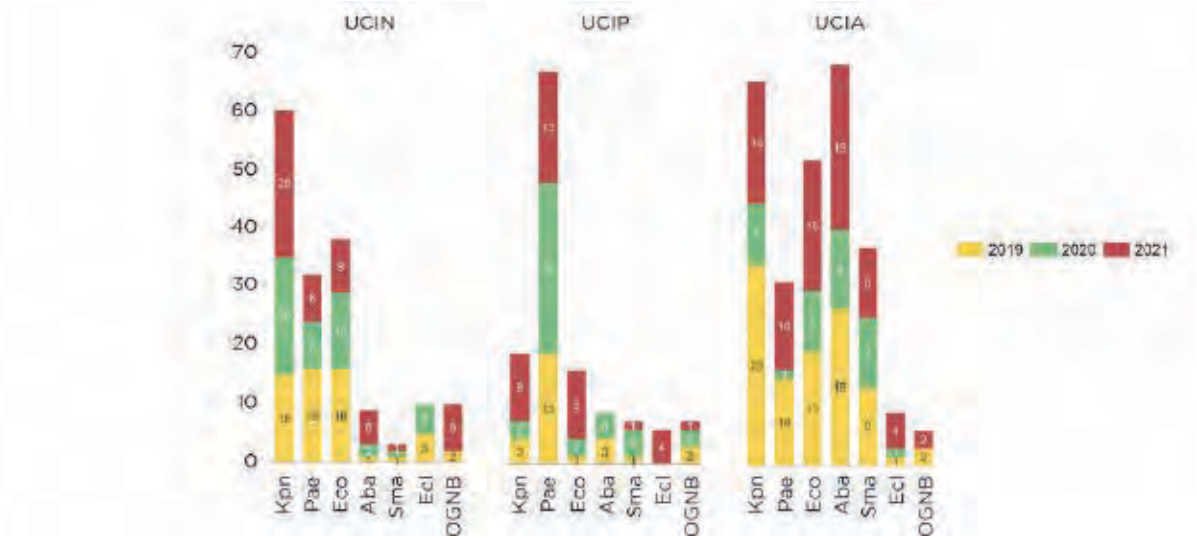
Las bacterias fármacorresistentes se han convertido en un problema mundial debido a la escasa eficacia de los agentes antimicrobianos actuales, lo que conlleva una elevada mortalidad en los pacientes.[1] En el comunicado emitido por la OMS se evidencian las amenazas que representan las BGN resistentes a múltiples antibióticos.[4] En nuestra investigación identificamos un número elevado de aislados clínicos de *A. baumannii* (80.33%) resistentes a carbapenémicos, los cuales la OMS categoriza como de prioridad crítica de atención,[4] debido a que se agota el arsenal terapéutico y se requiere el desarrollo de nuevos antimicrobianos. Durante las últimas décadas *A. baumannii* ha surgido como uno de los microorganismos nosocomiales

Cuadro I Distribución de las BGN aisladas de muestras clínicas de los pacientes

Muestra	Kpn	Pae	Eco	Aba	Sma	Ecl	OBGN	Total
SB	31	51	17	33	24	3	4	163
Orina	40	15	39	2	0	8	3	107
Sangre	28	12	20	18	6	1	9	94
Catéter	6	13	3	2	2	3	3	32
Herida	8	2	1	3	0	1	0	15
OMB	4	6	4	3	1	4	0	22
Total	117	99	84	61	33	20	19	433

Kpn: *K. pneumoniae*; Pae: *P. aeruginosa*; Eco: *E. coli*; Aba: *A. baumannii*; Sma: *Stenotrophomonas maltophilia*; Ecl: *Enterobacter cloacae*; OBGN: otras BGN; SB: secreciones bronquiales; OMB: otras muestras biológicas
OBGN incluyen: *Klebsiella aerogenes* (*n* = 4), *Acinetobacter iwoffi* (*n* = 3), *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex* (*n* = 2), *Serratia marcescens* (*n* = 2), *Morganella morganii* (*n* = 2), *Pantoea agglomerans* (*n* = 2), *Pseudomonas fluorescens* (*n* = 2), *Citrobacter freundii* (*n* = 1), and *Proteus mirabilis* (*n* = 1);
OMB incluyen: ocular (*n* = 7), secreciones (*n* = 4), líquido de diálisis (*n* = 3), líquido pleural (*n* = 3), líquido cefalorraquídeo (*n* = 2), absceso (*n* = 2) y tejido (*n* = 1)

Figura 1 Frecuencia de las BGN aisladas de los pacientes hospitalizados en las UCI



Kpn: *K. pneumoniae*; Pae: *P. aeruginosa*; Eco: *E. coli*; Aba: *A. baumannii*; Sma: *Stenotrophomonas maltophilia*; Ecl: *Enterobacter cloacae*; OBGN: Otros BGN; OBGN incluyen: *Acinetobacter lwoffi* (*n* = 4), *Klebsiella aerogenes* (*n* = 4), el complejo *A. baumannii-calcoaceticus* (*n* = 3), *Serratia marcescens* (*n* = 2), *Morganella morganii* (*n* = 2), *Pantoea agglomerans* (*n* = 2), *Pseudomonas fluorescens* (*n* = 2), *Citrobacter freundii* (*n* = 1), y *Proteus mirabilis* (*n* = 1)

Cuadro II Mapa de calor de la RAM de las BGN de pacientes en las tres UCI

Antibiótico	Fármaco	Kpn	Pae	Eco	Aba	Sma	Ecl	OBGN	Total
Penicilinas	AMP	100.00		91.25			100.00	66.67	89.48
Penicilina + inhibidor de BLEE	SAM	90.00		64.18	57.14		81.25	41.67	66.85
	AMC	37.78		33.33			100.00	25.00	49.03
	TZP	34.74	39.53	18.03	90.48		27.78	20.00	38.43
Cefalosporinas	CZO	93.67		92.68			100.00	88.89	93.81
	CXM	90.54		85.96			81.82	60.00	79.58
	CRO	92.31		82.14	86.05		75.00	29.41	72.98
	CAZ	64.81	51.65	57.50	93.10	76.67	60.00	31.58	62.19
	CTX	88.14		88.10	89.19		87.50	0.00	70.58
	FEP	74.36	42.42	63.10	91.80		50.00	29.41	58.52
Carbapenémicos	ERT	17.76		8.64			15.79	0.00	10.55
	IMP	8.33	48.84	6.45	95.45		10.53	13.33	30.49
	MEM	8.62	37.37	8.33	80.33		15.00	0.00	24.94
Aminoglucósidos	AMK	20.72	43.96	13.92	73.58		21.05	0.00	28.87
	GEM	80.73	43.33	41.77	81.03		47.37	31.58	54.30
	TOB		58.06						58.06
Fluoroquinolonas	CIP	73.27	32.61	87.50	93.10		26.32	23.53	56.05
	LVX	45.05	30.68	91.94	91.07	25.00	45.45	0.00	47.03
Diaminopirimidinas	SXT	90.74		38.75	91.23	3.23	36.84	29.41	48.37
Tetraciclina	TCY	72.46		85.19	72.22		45.45	33.33	61.73
Glicilciclinas	TGC	3.37		0.00			0.00	0.00	0.84

Kpn: *K. pneumoniae*; Pae: *P. aeruginosa*; Eco: *E. coli*; Aba: *A. baumannii*; Sma: *Stenotrophomonas maltophilia*; Ecl: *Enterobacter cloacae*; OBGN: otros BGN; OBGN incluyen: *A. lwoffi* (*n* = 4), *K. aerogenes* (*n* = 4), *A. baumannii-calcoaceticus* complex (*n* = 3), *S. marcescens* (*n* = 2), *M. morganii* (*n* = 2), *P. agglomerans* (*n* = 2), *P. fluorescens* (*n* = 2), *C. freundii* (*n* = 1), y *P. mirabilis* (*n* = 1)
AMP: ampicilina; SAM: ampicilina/sulbactam: AMC: amoxicilina/ácido clavulánico; TZP: piperacilina/tazobactam; CZO: cefazolina; CXM: cefuroxima; CRO: ceftriaxona; CAZ: ceftazidima; CTX: cefotaxima; FEP: cefepima; ETP: ertapenem; IPM: imipenem; MEM: meropenem; AMK: amikacina; GEM: gentamicina; TOB: tobramicina; CIP: ciprofloxacina; LVX: levofloxacino; SXT: trimetoprima/sulfametoxazol; TCY: tetraciclina; TGC: tigeciclina

Cuadro III Categorización de las BGN acorde a su RAM

Bacteria	MDR	XDR*	HMRO	Productor de BLEE†	Resistentes a carbapenémicos
Eco	80/84	ND	76/84	66/84	7/84
Kpn	110/117	ND	109/117	98/117	19/117
Aba	55/61	29/61	55/61	NA	49/61
Pae	48/99	ND	43/99	NA	42/99

Eco: *E. coli*; Kpn: *K. pneumoniae*; Aba: *A. baumannii*; Pae: *P. aeruginosa*
*Solo fue posible la categorización para *A. baumannii* debido al número de grupos de antibióticos evaluados
†*A. baumannii* y *P. aeruginosa* son intrínsecamente resistentes; ND: no determinado; NA: no se aplica

más difíciles de controlar y tratar.[8] Además, este bacilo es intrínsecamente resistente a varios grupos de antibióticos y en nuestro estudio mostró altas tasas de resistencia a todos los fármacos antimicrobianos evaluados: el 93.34% de los aislados clínicos de este patógeno se categorizaron como MDR y 90.16% como HRMO. Además, nuestro estudio encontró que la eficacia de los carbapenémicos y los aminoglucósidos, que son terapias consideradas el último recurso para tratar infecciones por *A. baumannii,* fue baja, posiblemente debido a la acción de las enzimas que modifican aminoglucósidos y las carbapenemasas constantemente identificadas en aislamientos de este bacilo, lo que conduce a la ineficacia de esta última línea de antibióticos.[8] Adicionalmente, el 47.54% de los aislados clínicos de *A. baumannii* se categorizaron como XDR, cepas que son una gran carga para las instituciones de atención de la salud, pues representan un desafío para el tratamiento clínico y se asocian con una alta mortalidad, particularmente en pacientes críticos.[9] La prevalencia del perfil XDR en aislados clínicos de *A. baumannii* de pacientes de las UCI de nuestro hospital es alarmante, dado que fue superior a la informada para aislamientos de pacientes de las UCI de hospitales en China (17.87%)[9] y Estados Unidos de América (10%).[10] La elevada frecuencia de cepas XDR podría deberse a una inadecuada higiene de manos entre el personal de salud (lo que propaga bacterias de un paciente a otro); la estancia prolongada de los pacientes en la UCI (lo que aumenta las prescripciones innecesarias de antibióticos); una inadecuada desinfección de los espacios o material médico, y la plasticidad del genoma de *A. baumannii*, que permite que la bacteria adquiera nuevos determinantes genéticos que pueden codificar resistencia.[11,12,13]

Otro grupo de prioridad crítica son las enterobacterias productoras de BLEE, que se han convertido en una amenaza emergente para el éxito del tratamiento con antimicrobianos β-lactámicos. Las BLEE son enzimas que están codificadas por genes que a menudo se encuentran en elementos genéticos móviles, principalmente β-lactamasas de clase A, como los de tipo CTX-M, TEM y SHV, que confieren resistencia a grupos de antibióticos como las penicilinas y las cefalosporinas.[14] Los resultados de nuestro estudio revelaron que el 83.76% de los aislados clínicos de *K. pneumoniae* y el 78.57% de *E. coli* fueron productores de BLEE, lo que concuerda con las altas tasas de RAM, como la ampicilina (91.25-100.00%) y las cefalosporinas (57.50-93.67%), ante estas dos enterobacterias.

Respecto a *K. pneumoniae*, el número de aislamientos con perfil MDR (86.53% frente a 94.02%) y HRMO (80.76% frente a 93.16%) aumentó en comparación con nuestro analisis del periodo previo.[6] Ademas, la RAM se incrementó considerablemente para ciprofloxacina (30.77% frente a 73.27%), gentamicina (46.15% frente a 80.73%) y trimetoprim/sulfametoxazol (64.71% frente a 90.74%) en los aislados de *K. pneumoniae* en comparación con la RAM en el periodo 2016-2018.[6] Parte del periodo de estudio de esta investigación incluye la pandemia por COVID-19, por lo que este incremento en la RAM pudo ser debido a la elevada utilización de agentes antimicrobianos en pacientes con COVID-19 que presentaban una tasa relativamente baja de infección concomitante o secundaria.[15] Además, *K. pneumoniae* se documenta como uno de los patógenos más prevalentes en las infecciones de pacientes con COVID-19.[16,17]

Por otro lado, la resistencia a las quinolonas en los aislamientos de *E. coli* se incrementó con respecto al informe anterior (70.00-78.31% frente a 87.50-91.94%),[6] datos que difieren de la tasa de resistencia a ciprofloxacina (40.0%) reportada para *E. coli* aislada de pacientes atendidos en una UCI en un hospital de Etiopía.[18] La *Escherichia coli* es el principal agente causal de infecciones de vías urinarias[19] y en nuestro estudio la mayoría de los aislados clínicos de esta bacteria (46.43%) provenían de orinas, además de que para las infecciones de vías urinarias se usan quinolonas, por lo que el incremento en la resistencia posiblemente se debió al uso excesivo de estos antimicrobianos.[20]

Al ser una investigación de carácter retrospectivo, nuestro estudio tiene varias limitaciones, entre ellas: 1) se analizaron reportes microbiológicos del laboratorio de análisis clínicos, 2) durante el periodo de estudio se cambió el equipo de laboratorio para determinar la susceptibilidad a los antibióticos, 3) parte del periodo del estudio abarcó la

pandemia de COVID-19. Sin embargo, a pesar de las limitaciones, se presenta un panorama actual de la RAM en los aislados clínicos de BGN de los pacientes ingresados en la UCI de nuestro hospital. Estos resultados pueden ser de utilidad para los médicos tratantes, así como futuros estudios prospectivos de implementación de medidas para controlar y reducir la propagación de patógenos con elevadadas tasas de RAM.

Conclusiones

Nuestra investigación informó que de pacientes atendidos en nuestro hospital se aísla un número elevado de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos y enterobacterias productoras de BLEE, consideradas de prioridad crítica de atención para la OMS. También se encontró una alta prevalencia de aislamientos clínicos de *E. coli, K. pneumoniae* y *A. baumannii* con perfiles MDR y HMRO, además de un número elevado de *A. baumannii* XDR.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. MacVane SH. Antimicrobial resistance in the intensive care unit : A focus on Gram-Negative bacterial infections. J Intensive Care Med. 2017;32(1):25-37. doi: 10.1177/0885066615619895
2. Wani FA, Bandy A, Alenzi MJS, et al. Resistance patterns of Gram-negative bacteria recovered from clinical specimens of intensive care patients. Microorganisms. 2021;9(11):2246. doi: 10.3390/microorganisms9112246
3. Tosi M, Roat E, De Biasi S, et al. Multidrug resistant bacteria in critically ill patients: a step further antibiotic therapy. J Emerg Crit Care Med. 2018;2:103 doi: 10.21037/jeccm.2018.11.08
4. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed.
5. Eikelenboom-Boskamp A, Haaijman J, Bos M, et al. Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of Highly-Resistant Microorganisms (HRMO) in long-term care facilities (LTCFs). Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8:146. doi:10.1186/s13756-019-0586-3
6. Uc-Cachón AH, Gracida-Osorno C, Luna-Chi I, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among Gram-negative isolated bacilli in intensive care units at a tertiary-care hospital in Yucatán Mexico. Medicina. 2019;55:588. doi: 10.3390/medicina55090588
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
8. Wisplinghoff H. Pseudomonas spp., Acinetobacter spp. and miscellaneous Gram-negative bacilli. En: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editores. Infectious Diseases, Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2017. pp. 1579-99.
9. Zheng Y, Xu N, Pang J, et al. Colonization with extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii and prognosis in critically III patients: An observational cohort study. Front Med. 2021;8:667776. doi: 10.1186/s13104-020-05224-w
10. Fitzpatrick MA, Suda KJ, Poggensee L, et al. Epidemiology and clinical outcomes associated with extensively drug-resistant (XDR) Acinetobacter in US Veterans' Affairs (VA) medical centers. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;42(3):305-10. doi: 10.1017/ice.2020.450
11. Hafiz TA, Alghamdi SS, Mubaraki MA, et al. A two-year retrospective study of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii respiratory infections in critically Ill patients: Clinical and microbiological findings. J Infect Public Health. 2023;16(3):313-9. doi: 10.1016/j.jiph.2023.01.004
12. Kardaś-Słoma L, Yazdanpanah Y, Perozziello A, et al. Hand hygiene improvement or antibiotic restriction to control the household transmission of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli: a mathematical modelling study. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(1):139. doi: 10.1186/s13756-020-00803-9
13. Samreen, Ahmad I, Malak HA, et al. Environmental antimicrobial resistance and its drivers: a potential threat to public health. J Glob Antimicrob Resist. 2021;27:101-11. doi: 10.1016/j.jgar.2021.08.001
14. Beyene D, Bitew A, Fantew S, et al. Multidrug-resistant profile and prevalence of extended spectrum β-lactamase and carbapenemase production in fermentative Gram-negative bacilli recovered from patients and specimens referred to National Reference Laboratory, Addis Ababa, Ethiopia. PloS One. 2019;14(9):e0222911. doi: 10.1371/journal.pone.0222911
15. Lai CC, Chen SY, Ko WC, et al. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. Int J Antimicrob Agents. 2021;57(4):106324. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106324
16. Scott H, Zahra A, Fernandes R, et al. Bacterial infections and death among patients with Covid-19 versus non Covid-19 patients with pneumonia. Am J Emerg Med. 2022;51:1-5. doi: 10.1016/j.ajem.2021.09.040
17. Mutua JM, Njeru JM, Musyoki AM. Multidrug resistant bacterial infections in severely ill COVID-19 patients admitted in a national referral and teaching hospital, Kenya. BMC Infect Dis. 2022;22(1):877. doi: 10.1186/s12879-022-07885-3
18. Alebel M, Mekonnen F, Mulu W. Extended-spectrum β-lactamase and carbapenemase producing Gram-negative bacilli infections among patients in intensive care units of Felegehiwot referral hospital : A prospective cross-sectional

study. Infect Drug Resist. 2021;14:391-405. doi: 10.2147/IDR.S292246

19. Dzib-Baak HE, Uc-Cachón AH, Dzul-Beh AJ, et al. Efficacy of Fosfomycin against Planktonic and Biofilm-Associated MDR Uropathogenic Escherichia coli Clinical Isolates. Trop Med Infect Dis. 2022;7(9):235. doi: 10.3390/tropicalmed7090235
20. Robles-Torres JI, Ocaña-Munguía MA, Madero-Morales PA, et al. Antimicrobial resistance and extended spectrum beta-lactamases in urinary tract infections: A serious problem in Northern Mexico. Rev Mex Urol. 2020;80(2):1-12

Al índice

Aportación original
Vol. 61
Núm. 5

Depresión y ansiedad en estudiantes de medicina en la educación virtual durante la pandemia por COVID-19

Depression and anxiety among medical students in virtual education during COVID-19 pandemic

Alexandra Mishell Villagómez-López[1a], Tonny Fernando Cepeda-Reza[1b], Pedro Isaac Torres-Balarezo[1c], Juan Martín Calderón-Vivanco[1d], Camila Alejandra Villota-Acosta[1e], Thalía Francisca Balarezo-Díaz[2f], Fernanda Cecibel Simbaña-Guaycha[1g], Carol Nicole Vallejo-Suárez[1h], Diana Mylene Rueda-Benalcazar[1i], Julio César Vaca-Salazar[1j], Daniel Esteban Chininin-Moreno[1k], Iván Gonzalo Terán-Bracho[1l], Jesús Vinicio Endara-Mina[1m], Dayana Stefania Casco-Toapanta[1n], Giovanni Wladimir Rojas-Velasco[3o]

Resumen

Introducción: el confinamiento derivado de la declaración de pandemia por SARS-CoV-2 en marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud alteró las actividades diarias, incluidas las académicas, que se adaptaron a la virtualidad. En Ecuador, la nueva modalidad de estudio tuvo un aumento del uso de dispositivos electrónicos que desencadenó nuevos problemas.
Objetivo: determinar la prevalencia de depresión y ansiedad en estudiantes de medicina de la Universidad Central del Ecuador en el ciclo de educación virtual durante la pandemia por COVID-19.
Material y métodos: estudio analítico transversal realizado entre junio y julio de 2021 en estudiantes de medicina de primero a décimo semestre durante la educación virtual. Por medio de una encuesta electrónica enviada a todos los sujetos de estudio, se evaluaron las variables depresión y ansiedad mediante las escalas BDI-II y GAD-7 respectivamente. Además, se recopilaron datos sociodemográficos, incluido el APGAR familiar. Se obtuvo una tasa de respuesta del 63.3% (1528 estudiantes).
Resultados: la prevalencia de depresión fue de 37.8% y la de ansiedad 30.3%. Los estudiantes de años inferiores fueron los más afectados. Los factores protectores fueron la actividad física y el apoyo psicológico en la religión, mientras que los factores de riesgo fueron tener una familia disfuncional, la ausencia de un espacio exclusivo de estudio y un bajo rendimiento académico. Asimismo, la frecuencia de depresión y ansiedad fue significativamente superior en mujeres.
Conclusión: durante la modalidad virtual se observó una alta prevalencia de sintomatología de depresión y ansiedad en estudiantes de medicina.

Abstract

Background: The lockdown derived from the declaration of a pandemic due to SARS-CoV-2 in March 2020 by the World Health Organization altered daily activities, including the academic ones, which were adapted to virtuality. In Ecuador, the new modality of study had an increase in the use of electronic devices that triggered new problems.
Objective: To stablish the prevalence of depression and anxiety among medical students from the U*niversidad Central del Ecuador* (Central University of Ecuador) in virtual education during the COVID-19 pandemic.
Material and methods: Cross-sectional analytic study conducted between June and July of 2021 in students from first to tenth semester during virtual education. All studied subjects were evaluated using an electronic survey, depression and anxiety variables were assessed with the BDI-II and GAD-7 scales, respectively. In addition, sociodemographic data were collected, including the family APGAR. A response rate of 63.3% (1528 students) was obtained.
Results: Overall prevalence of depression was 37.8% and the prevalence of anxiety 30.3%. Lower-years students were the most affected by these pathologies. The protective factors found were physical activity and psychological support in religion, whereas the main risk factors found were a dysfunctional family, lack of an exclusive study space and low academic performance. Furthermore, the frequency of depression and anxiety was significantly higher in women.
Conclusion: The virtual modality showed a high prevalence of depression and anxiety in medical students.

[1]Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Medicina. Quito, Ecuador

De la adscripción 2 en adelante continúan al final del artículo▲

ORCID: 0000-0001-7336-6132[a], 0000-0001-6907-1980[b], 0000-0001-7169-2540[c], 0000-0002-8939-9817[d], 0000-0002-9115-4296[e], 0000-0002-5985-8525[f], 0000-0003-3679-9208[g], 0000-0002-6025-6441[h], 0000-0003-2401-8187[i], 0000-0001-5597-9410[j], 0000-0001-6705-3543[k], 0000-0002-1086-334X[l], 0000-0001-8255-2199[m], 0000-0002-9393-961X[n], 0000-0002-9117-9223[o]

Palabras clave	Keywords
Estudiantes de Medicina	Students, Medical
Depresión	Depression
Ansiedad	Anxiety
Pandemias	Pandemics
COVID-19	COVID-19

Fecha de recibido: 02/11/2022 **Fecha de aceptado**: 13/03/2023

Comunicación con:
Giovanni Wladimir Rojas Velasco
gwrojas@uce.edu.ec
(+593) 997 233 281

Cómo citar este artículo: Villagómez-López AM, Cepeda-Reza TF, Torres-Balarezo PI, *et al.* Depresión y ansiedad en estudiantes de medicina en la educación virtual durante la pandemia por COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):559-66 doi: 10.5281/zenodo.8316418

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) categorizó el SARS-CoV-2 como pandemia.[1] Se implementaron medidas de confinamiento que alteraron las actividades diarias, incluidas las académicas, que se adaptaron a la virtualidad. En Ecuador, la nueva modalidad de estudio evidenció un aumento del uso de dispositivos electrónicos, lo cual desencadenó nuevos problemas relacionados con esta metodología.[2] Además, las carreras con actividades prácticas, como la de medicina, se vieron limitadas y junto al aislamiento social afectaron la salud mental de los estudiantes, lo que se demostró en varias investigaciones.[1,2,3] Un estudio italiano reportó que más de la mitad de los estudiantes universitarios tuvieron dificultades para concentrarse y aprender durante la educación virtual, debido al aislamiento domiciliario y al cambio de ambiente social, lo que disminuyó el rendimiento académico hasta 3 veces más y el 23.6% reportó síntomas depresivos mayores.[4]

Investigaciones en estudiantes de medicina que se hicieron antes de la pandemia mostraron una prevalencia de depresión del 28%[5] y ansiedad del 33.8%.[6] En ellas se destacó la alta demanda académica como un factor de riesgo para desarrollar trastornos mentales.[7] Asimismo, en un estudio hecho en Bangladesh durante la pandemia se estableció que dos terceras partes de universitarios experimentaron síntomas de depresión (82.4%) y ansiedad (87.7%), lo que evidenció un aumento notable de dichos trastornos.[8] Estudios realizados en 40 colegios médicos estadounidenses durante la pandemia mostraron que el 30.6% y 24.3% de alumnos tenían síntomas de ansiedad y depresión, respectivamente.[9] Mientras que en estudiantes de medicina de la Universidad de Lorraine (Francia) hubo cifras de 38.77% para ansiedad y 38.17% para depresión.[10]

El objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia y los factores asociados al desarrollo de depresión y ansiedad en estudiantes de medicina de una institución de educación superior ecuatoriana. La educación virtual fue una medida de contingencia para evitar el cese de las actividades académicas; sin embargo, no se consideraron varios factores que podían afectar su efectividad y el bienestar de sus participantes. La calidad del ambiente del hogar, la disponibilidad de los recursos necesarios para ingresar a las plataformas en internet y el tiempo empleado en este tipo de actividades no son homogéneos en la realidad latinoamericana debido a la escasez de recursos en los sectores rurales. Además, la desesperanza que produjo la pandemia y la preocupación de los alumnos debido a su formación sin prácticas presenciales, vitales en el campo de la salud, son factores para tomar en cuenta en el génesis de los trastornos mentales que se deben estudiar. Los estudiantes de medicina están sujetos a varios factores de riesgo durante su formación y si no se considera esta realidad, la tendencia podrá seguir en aumento y puede incluso llegar a afectar el sistema de salud del que serán parte. Por lo tanto, al actualizar la información existente las entidades pertinentes podrán implementar planes eficaces para salvaguardar la salud mental de esta población, que ya es susceptible a psicopatologías.

Material y métodos

Estudio observacional, transversal y analítico, realizado entre junio y julio de 2021 con estudiantes de la carrera de Medicina de la Universidad Central del Ecuador. La carrera tiene una duración de 5 años, es decir, 10 semestres, de los cuales los primeros 5 se enfocan en las áreas preclínicas y los siguientes en la formación clínica. Además, la carrera cuenta con un año de internado rotativo, a quienes no consideramos en el estudio debido a que mantenían actividades prácticas. Con el fin de evaluar las diferencias entre las etapas de formación se dividió la muestra en dos grupos: semestres básicos y semestres clínicos. Se utilizó un muestreo no probabilístico con método de reclutamiento consecutivo.

Se envió una encuesta electrónica por medio de *Microsoft Teams* a los 2414 estudiantes de primero a décimo semestre, matriculados en el periodo de mayo-octubre de 2021. Antes de la aplicación de la encuesta, se realizaron videoconferencias con todos los estudiantes para explicarles la finalidad del estudio, la confidencialidad de los datos y fueron invitados a participar voluntariamente. Finalmente, se obtuvo una tasa de respuesta del 63.3% (1528 estudiantes).

Se recopilaron detalles sociodemográficos como: edad, sexo, semestre, residencia y actividad laboral. Además, se evaluaron factores relacionados con la salud mental, como el apoyo psicológico en la religión, la actividad física y la funcionalidad familiar. Para esta última se utilizó la escala APGAR familiar, la cual establece 4 categorías: buena función familiar, disfunción leve, disfunción moderada y disfunción severa. Para el análisis de datos, esta variable se dicotomizó en: sin disfunción familiar (funcionalidad normal y disfunción leve) y disfunción familiar (disfunción moderada y severa).

También se recopilaron características asociadas a la modalidad de estudio, como el uso y la disponibilidad de dispositivos electrónicos, el tiempo destinado en actividades académicas, el espacio exclusivo de estudio, la repitencia de materias y el promedio.

Para evaluar las variables depresión y ansiedad se utilizaron los cuestionarios *Beck Depression Inventory II* (BDI-II) y

la escala *Generalized Anxiety Disorder* (GAD-7). Estas herramientas tienen alta fiabilidad, con un alfa de Cronbach de 0.91 para ambas, y son ampliamente utilizadas para evaluar la gravedad de la sintomatología de estas psicopatologías.

El BDI-II establece 4 categorías: depresión mínima, depresión leve, depresión moderada y depresión grave. Para su análisis se dicotomizó en: ausencia de depresión (depresión mínima y leve) y presencia de depresión (depresión moderada y grave).

El GAD-7 determina 4 categorías: no se aprecia ansiedad, ansiedad leve, ansiedad moderada y ansiedad severa. Para su análisis se dicotomizó en: ausencia de ansiedad (no se apreció ansiedad) y presencia de ansiedad (ansiedad leve, moderada y grave).

Los datos se integraron en el programa Microsoft Excel y posteriormente se analizaron con el paquete estadístico de IBM SPSS, versión 22. Las variables cuantitativas se expresaron en medias ± desviaciones estándar y las cualitativas en porcentajes y frecuencias. Para estimar la precisión se calculó el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de la proporción. Para analizar la magnitud de asociación de los factores y la aparición de depresión o ansiedad, se calculó la razón de momios (RM) y su respectivo intervalo de confianza. Las características de los estudiantes fueron confrontadas mediante la prueba de chi cuadrado y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

En la fecha en la que se realizó esta investigación, los estudios observacionales sin muestras biológicas se podían realizar sin necesidad de la aprobación de un comité de ética en investigación.[11,12] Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio se expusieron a representantes estudiantiles y autoridades de la Universidad Central del Ecuador para la toma de medidas pertinentes.

Resultados

La muestra se estableció con 1528 estudiantes. La edad media de los participantes fue de 21.6 ± 2.4 años, de los cuales 64.9% fueron mujeres. La mayoría de los participantes residían en zonas urbanas (78.7%). Respecto a los factores relacionados con la salud mental, 61.4% realizaba actividad física y el 47.3% se apoyaba psicológicamente en la religión. En las características asociadas a la modalidad de estudio, se observó que el 56.3% tenía un solo dispositivo electrónico; además, 88.3% usaba estos dispositivos por más de 6 horas al día, con un promedio de 8.1 ± 3.4 horas (cuadro I).

La prevalencia total de depresión fue de 37.8%, mientras que la de ansiedad de 30.3%. La investigación demostró que tanto la ansiedad como la depresión compartían entre universitarios los mismos factores de riesgo como: tener una familia disfuncional, la ausencia de un espacio exclusivo de estudio y un rendimiento académico < 16/20, mientras que el único factor protector que compartían la depresión y la ansiedad fue la actividad física (cuadro II).

Cuadro I Frecuencia de características sociodemográficas, factores relacionados con la salud mental y características asociadas a la modalidad de estudio en universitarios

	n = 1528	%	IC 95%
Características sociodemográficas			
Residencia urbana	1202	78.7	76.5-80.7
Actividad laboral	319	20.9	18.9-22.9
Vive sola(o)	156	10.2	8.8-11.8
Factores relacionados con la salud mental			
Actividad física	938	61.4	58.9-63.8
Apoyo psicológico en la religión	723	47.3	44.8-49.8
Disfunción familiar	590	38.6	36.2-41
Características asociadas a la modalidad de estudio			
Uso por > 6 h/día de dispositivos electrónicos	1349	88.3	86.5-89.8
Disponibilidad de un solo dispositivo electrónico	860	56.3	53.7-58.7
Ausencia de un espacio exclusivo de estudio	625	40.9	38.5-43.3
Comparte el único dispositivo electrónico disponible	321	37.3	34.2-40.6
Rendimiento académico < 16	226	14.8	13.1-16.7
Repitencia de asignaturas	113	7.4	6.2-8.8

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Cuadro II Análisis de la relación entre las variables y los trastornos psicológicos

	Depresión				Ansiedad			
	Sí *n* = 578 (%)	No *n* = 950 (%)	RM* (IC 95%)*	*p*	Sí *n* = 463 (%)	No *n* = 1065 (%)	RM* (IC 95%)*	*p*
Características sociodemográficas								
Residencia urbana	445 (77)	757 (79.7)	0.9 (0.7-1.1)	0.21	359 (77.5)	843 (79.2)	0.9 (0.7-1.2)	0.48
Actividad laboral	116 (20.1)	203 (21.4)	0.9 (0.7-1.2)	0.54	98 (21.9)	221 (20.8)	1.0 (0.8-1.3)	0.85
Vive solo	68 (11.8)	88 (9.3)	1.3 (0.9-1.8)	0.12	46 (9.9)	110 (10.3)	1.0 (0.7-1.4)	0.81
Factores relacionados con la salud mental								
Actividad física	294 (50.9)	644 (67.8)	0.5 (0.4-0.6)	< 0.00	225 (48.6)	713 (66.9)	0.5 (0.4-0.6)	< 0.00
Apoyo psicológico en la religión	244 (42.2)	479 (50.4)	0.7 (0.6-0.9)	0.002	212 (45.8)	511 (48)	0.9 (0.7-1.1)	0.43
Disfunción familiar	335 (58)	255 (26.8)	3.8 (3.0-4.7)	< 0.00	246 (53.1)	344 (32.3)	2.4 (1.9-3.0)	< 0.00
Características asociadas a la modalidad de estudio								
Usa por > 6h/día dispositivos electrónicos	514 (88.9)	835 (87.9)	1.1 (0.8-1.5)	0.539	417 (90.1)	932 (87.5)	1.3 (0.9-1.8)	0.13
Disponibilidad de un solo dispositivo electrónico	356 (61.6)	504 (53.1)	1.4 (1.1-1.8)	0.00	271 (58.5)	589 (55.3)	1.1 (0.9-1.4)	0.24
Ausencia de un espacio exclusivo de estudio	283 (49)	342 (36)	1.7 (1.4-2.1)	< 0.00	232 (50.1)	393 (36.9)	1.7 (1.4-2.1)	< 0.00
Comparte el único dispositivo electrónico disponible	140 (24.2)	181 (19.1)	1.4 (1.1-1.7)	0.018	113 (24.4)	208 (19.5)	1.3 (1.0-1.7)	0.03
Rendimiento académico < 16	121 (20.9)	105 (11.1)	2.1 (1.6-2.8)	< 0.00	92 (19.9)	134 (12.6)	1.7 (1.3-2.3)	0.00
Repitencia de asignaturas	57 (9.9)	56 (5.9)	1.7 (1.2-2.6)	0.00	43 (9.3)	70 (6.6)	1.5 (1.0-2.2)	0.08

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Depresión y ansiedad en universitarios en semestres básicos y clínicos

Se observó una mayor frecuencia de depresión en los semestres básicos frente a los clínicos (43.8% frente a 30.3%; $p < 0.001$) con un riesgo de casi el doble de desarrollar esta psicopatología (RM 1.8; IC 95% 1.4-2.2). Asimismo, la prevalencia de ansiedad se mantuvo mayor en los semestres básicos (36% frente a 23%; RM 1.9; IC 95% 1.5-2.4; $p < 0.001$).

El estudio demostró que tanto para semestres básicos como para semestres clínicos hubo factores de riesgo para depresión compartidos por ambos grupos: disfunción familiar (RM 3.3 frente a 4.4) y el rendimiento académico < 16/20 (RM 1.8 frente a 2.0). El único factor protector que compartieron ambos grupos fue el realizar actividad física (RM 0.5 frente a 0.6). Además, se observó que en el grupo de semestres básicos existía un mayor número de variables relacionadas con depresión que en el grupo de semestres clínicos (cuadro III).

Respecto a la ansiedad, se observó que la actividad física fue un factor protector tanto en los semestres básicos (42.7% frente a 62.2%; RM 0.5; IC 95% 0.2-0.6) como en clínicos (60.2% frente a 71.9%; RM 0.6; IC 95% 0.4-0.9). Asimismo, en relación con los factores de riesgo, se evidenció que la disfunción familiar afectó a los semestres básicos (53.4% frente a 35.2%; RM 2.1; IC 95% 1.6-2.8) y clínicos (52.6% frente a 29.2%; RM 2.7; IC 95% 1.9-3.9). Finalmente, los estudiantes de primeros semestres tuvieron factores de riesgo adicionales: la ausencia de un espacio exclusivo de estudio (52.4% frente a 35.6%; RM 2.0; IC 95% 1.5-2.7) y el rendimiento académico < 16/20 (25.7% frente a 18.9%; RM 1.5; IC 95% 1.1-2.1).

Cuadro III Análisis de la relación entre las variables y los trastornos psicológicos según los semestres

	Semestres básicos				Semestres clínicos			
	Con depresión *n* = 373 (%)	Sin depresión *n* = 479 (%)	RM (IC 95%)	*p*	Con depresión *n* = 205 (%)	Sin depresión *n* = 471 (%)	RM (IC 95%)	*p*
Características sociodemográficas								
Residencia urbana	273 (73.2)	366 (76.4)	0.8 (0.6-1.2)	0.23	172 (83.9)	391 (83.0)	1.1 (0.6-1.6)	0.77
Actividad laboral	75 (20.1)	80 (16.7)	1.3 (0.9-1.8)	0.25	41 (20)	123 (26.1)	0.7 (0.5-1.1)	0.07
Vive solo	45 (12.1)	38 (7.9)	1.6 (1.0-2.5)	0.04	23 (11.2)	50 (10.6)	1.1 (0.6-1.8)	0.8
Factores relacionados con la salud mental								
Actividad física	168 (45.0)	302 (63.0)	0.5 (0.4-0.6)	0.00	126 (61.5)	342 (72.6)	0.6 (0.4-0.9)	0.00
Apoyo psicológico en la religión	161 (43.2)	260 (54.3)	0.7 (0.5-0.8)	0.00	83 (40.5)	219 (46.5)	0.8 (0.6-1.1)	0.14
Disfunción familiar	215 (57.6)	141 (29.4)	3.3 (2.5-4.3)	0.00	120 (58.5)	114 (24.2)	4.4 (3.1-6.3)	0.00
Características asociadas a la modalidad de estudio								
Uso por > 6 h/día de dispositivos electrónicos	324 (86.9)	424 (88.5)	0.9 (0.6-1.3)	0.00	190 (92.7)	411 (87.3)	1.9 (1.0-3.3)	0.02
Disponibilidad de un solo dispositivo electrónico	254 (68.1)	293 (61.2)	1.6 (1.0-1.8)	0.03	102 (49.8)	211 (44.8)	1.2 (0.9-1.7)	0.23
Ausencia de un espacio exclusivo de estudio	198 (58.1)	157 (32.8)	2.3 (1.8-3.1)	0.00	85 (41.5)	185 (39.2)	1.1 (0.8-1.5)	0.59
Comparte el único dispositivo electrónico disponible	101 (27.1)	106 (22.1)	1.3 (0.9-1.8)	0.09	39 (19.0)	75 (15.9)	1.2 (0.8-1.9)	0.33
Rendimiento académico < 16	101 (27.1)	81 (16.9)	1.8 (1.3-2.5)	0.00	20 (9.8)	24 (5.1)	2.0 (1.1-3.7)	0.04
Repitencia de asignaturas	54 (14.5)	53 (11.1)	1.3 (0.9-2.0)	0.14	3 (1.5)	3 (0.6)	2.3 (0.5-11.6)	0.3

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Depresión y ansiedad en universitarios según el sexo

Al comparar entre hombres y mujeres, se encontraron las siguientes variables con diferencias estadísticamente significativas: actividad laboral (24% frente a 16.2%; $p = 0.02$), apoyo psicológico en la religión (37.9% frente a 52.4%; $p < 0.001$), disponibilidad de un solo dispositivo electrónico (51.2% frente a 59%; $p = 0.003$), compartir el único dispositivo electrónico disponible (29% frente a 41.2%; $p = 0.001$) y ausencia de un espacio exclusivo de estudio (36.1% frente a 43.5%; $p = 0.005$).

La prevalencia de depresión fue significativamente superior en el grupo de mujeres respecto al de hombres (42.5% frente a 29.2%; RM 1.8; IC 95% 1.4-2.2; $p < 0.001$). Asimismo, la prevalencia de ansiedad en mujeres fue superior (34.1% frente a 23.2%; RM 1.7; IC 95% 1.3-2.2; $p < 0.001$) y tuvieron en ambas patologías un riesgo de casi el doble.

Al evaluar los factores relacionados con depresión entre ambos sexos, se observó que solo el apoyo en la religión es estadísticamente significativo y es un factor de riesgo para las mujeres (47% frente a 29.3%; RM 2.1; IC 95% 1.4-3.2; $p < 0.001$). En relación con la ansiedad, se identificó que las mujeres que residen en zonas urbanas tienen menos riesgo de desarrollarla (75.1% frente a 84%; RM 0.5; IC 95% 0.3-0.9; $p < 0.028$), mientras que quienes se apoyan en la religión tienen mayor riesgo de padecerla (50.6% frente a 32.8%; RM 2.1; IC 95% 1.4-3.2; $p < 0.001$).

Discusión

En este estudio se evidenció que la prevalencia de depresión fue de 37.8%, una cifra alta en comparación con una investigación estadounidense que reporta una frecuencia de 24.3%;[9] mientras que la prevalencia de ansiedad fue de 30.3%, dato similar a estudios realizados en otras escuelas de medicina.[10] Además, se reportó que factores como vivir solo, disfunción familiar, tener un solo dispositivo electrónico, ausencia de espacio exclusivo para estudiar

y un rendimiento académico < 16/20 fueron factores que incrementaron el riesgo de depresión, y el rendimiento académico y la disfunción familiar afectaron tanto a estudiantes de semestres básicos como clínicos. Mientras tanto, para la ansiedad se establece que la disfunción familiar es un factor de riesgo y la realización de actividad física es un factor protector.

En relación con los factores protectores, la actividad física es una de las más documentadas debido a su impacto positivo en la salud mental,[13,14,15] pues con ella se minimizan las emociones negativas, hay una mejora en la calidad del sueño, hace que disminuya la angustia e incide en que uno mantenga un buen estado de ánimo.[15] Durante la pandemia se la consideró una estrategia efectiva para mejorar la salud mental; así lo demostró una investigación en estudiantes chinos en la que se estableció como una carga óptima hacer 108 minutos de actividad física ligera, 80 minutos de moderada o 45 minutos de actividad física vigorosa, todos los días.[15]

Otro factor protector es el apoyo psicológico en la religión. Los universitarios con orientación religiosa presentaban menos depresión; sin embargo, la ansiedad no tuvo una relación estadísticamente significativa, lo cual contrasta con un metaanálisis en el que se estableció que los universitarios con creencias religiosas presentaban menor ansiedad y depresión.[16] Asimismo, Che Rahimi *et al.* evidenciaron que en una población multirreligiosa de estudiantes de la salud las prácticas de afrontamiento religioso positivo jugaban un papel importante en el bienestar psicológico, debido a que tenían un mayor nivel de autorreflexión, lo cual les generaba una sensación de esperanza y optimismo ante la incertidumbre y el impacto negativo originado por la pandemia.[17]

Una revisión sistemática sobre depresión y ansiedad en estudiantes de medicina chinos mostró una mayor prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con antecedentes de familia rota o disfuncional,[18] lo cual es consistente con otro estudio llevado a cabo en universitarios durante la pandemia, en el que la disfuncionalidad familiar aparecía entre los factores de riesgo para desarrollar problemas de salud mental debido a que eran más propensos a responder con menor o nula resiliencia.[19] Guo *et al.* plantean que los antecedentes de familias negligentes, abusivas o disfuncionales fueron predictores de resultados adversos para la salud mental entre los adolescentes durante el confinamiento,[20] y todos estos datos son consistentes con lo reportado en nuestro estudio.

Respecto a los demás factores de riesgo asociados a la modalidad de estudio, consideramos que la disponibilidad de un solo dispositivo electrónico y compartirlo, sumado a la ausencia de un espacio exclusivo de estudio, forman parte de la misma problemática y tienen un mismo origen, el cual responde a la desigualdad de recursos, que sumado al confinamiento y a las nuevas condiciones de vida, generaron brechas y afectaron el desarrollo educativo. La UNESCO analizó 7 países latinoamericanos, y observó que entre 70 y 80% de los estudiantes del cuartil socioeconómico y cultural más alto contaban con una computadora portátil, frente al 10-20% del primer cuartil,[21] lo cual crea una problemática adicional con respecto a su uso, ya que los equipos tecnológicos debían ser compartidos debido a la gran demanda en el hogar durante la pandemia.[22] Es pertinente mencionar que nuestro estudio fue realizado en una sola institución pública y si bien es una de las más grandes del país, un amplio porcentaje de estudiantes pertenecen a percentiles medios y bajos, por lo que sería oportuno contrastar estos resultados con otras instituciones públicas y privadas en futuras investigaciones, lo que podría ampliar el enfoque de las variables estudiadas.

Referente a la ausencia de un espacio exclusivo de estudio, otro factor de riesgo relevante en esta investigación, se sabe que los entornos de aprendizaje en la pandemia fueron reemplazados completamente por el hogar. Una investigación estableció que más del 50% de los estudiantes consideraban que su hogar era un lugar lleno de distractores, especialmente cuando debían prepararse para los exámenes, lo que derivaba en un bajo rendimiento académico y un impacto negativo sobre la salud mental de los estudiantes.[4] Wurth *et al.* establecieron que el 95% de los alumnos convivían con otros miembros de la familia que trabajaban desde casa y de estos, 2 de 3 informaron un impacto negativo en sus habilidades de aprendizaje por una mayor dificultad para concentrarse.[23]

El rendimiento académico bajo (<16/20) es una de las consecuencias negativas más reportadas durante el aprendizaje en línea.[24] En nuestro estudio fue un factor de riesgo tanto para ansiedad como para depresión. Una investigación italiana evidenció que el 60% de los estudiantes no lograron sus objetivos curriculares y que el 30% tenía un promedio de calificaciones más bajo.[4] Esta variable a su vez se encuentra relacionada con los factores antes mencionados, como la ausencia de un espacio exclusivo de estudio y el uso compartido de dispositivos electrónicos, que de forma individual o en conjunto influye de manera negativa en el rendimiento académico de los estudiantes.[25]

En nuestro estudio se identificaron diferencias respecto al sexo, al igual que en la mayoría de las investigaciones tanto prepandemia[25,26,27] como en pandemia,[28,29,30,31] y se presentó a las mujeres como las participantes con una mayor prevalencia de depresión y ansiedad. En un estudio transversal la prevalencia de ansiedad (54.5% frente a 40.8%) y depresión (50% frente a 41%) reportó diferencias

similares a nuestros hallazgos, en asociación a factores genéticos, hormonales, psicológicos, sociales y agentes externos relacionados con la cultura y roles de género, los cuales representan una carga emocional y psicológica adicional a la carga académica, así como el cumplimiento de mayores responsabilidades familiares en el hogar, lo que termina alterando los procesos neuropsicológicos.[26]

Investigaciones antes y durante la pandemia establecen niveles más altos de ansiedad y depresión entre estudiantes de cursos superiores.[31] Sin embargo, un estudio longitudinal señaló que la prevalencia de depresión y ansiedad aumentó tanto en semestres básicos como clínicos,[32] datos que se contrastan con nuestro estudio, donde hubo una mayor prevalencia de estas psicopatologías en semestres inferiores; se presume que esto podría deberse a que durante la educación preclínica es importante involucrar estrategias de aprendizaje activo que durante la educación en línea no se pudieron implementar plenamente, lo cual sumado a la falta de interacción social, a la disminución de la motivación y a la poca integración de los conocimientos supondría un panorama desalentador para los estudiantes de semestres básicos.

La investigación demostró que los factores que conformaron el entorno individual del estudiante de medicina durante la pandemia por COVID-19 se relacionaron con el aumento de la prevalencia de depresión y ansiedad. Estas enfermedades y sus predisponentes ya habían sido desatendidas durante la educación presencial y a lo largo de esta nueva modalidad de estudio se vieron reagudizadas por los nuevos factores analizados en esta investigación.

Como principales limitaciones destacamos que el diseño del estudio no permite determinar asociación entre las variables. Además, encontramos algunas variables de confusión como estrés, pérdidas familiares recientes y condición socioeconómica, las cuales influyen directamente en la prevalencia de estas patologías. Al omitir estos factores no pudimos identificar qué participantes presentaban ansiedad o depresión, o se encontraban padeciendo cuadros de estrés o luto.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. Lovón M, Cisneros S. Repercusiones de las clases virtuales en los estudiantes universitarios en el contexto de la cuarentena por COVID-19: El caso de la PUCP. Propos y Represent. 2020;8(3). doi:10.20511/pyr2020.v8nSPE3.588
2. Ruiz R, Sierra J, García-Miguel M, et al. Teachers and students opinions about a comprehensive online program in medicine during COVID-19 lockdown. Educ Medica. 2021;22 (4):206-14. doi: 10.1016/j.edumed.2021.01.011
3. Nakhostin-Ansari A, Sherafati A, Aghajani F, et al. Depression and anxiety among iranian medical students during COVID-19 pandemic. Iran J Psychiatry. 2020;15(3):228-35. doi: 10.18502/ijps.v15i3.3815
4. Giusti L, Mammarella S, Salza A, et al. Predictors of academic performance during the covid-19 outbreak: impact of distance education on mental health, social cognition and memory abilities in an Italian university student sample. BMC Psychol. 2021;9(1). doi: 10.1186/s40359-021-00649-9
5. Rotenstein L, Ramos M, Torre M, et al. Prevalence of depression, depressive symptoms, and suicidal ideation among medical students a systematic review and meta-analysis. JAMA Health Forum. 2016;316(21):2214-36. doi: 10.1001/jama.2016.17324
6. Quek T, Tam W, Tran B, et al. The global prevalence of anxiety among medical students: A meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16(15):2735. doi: 10.3390/ijerph16152735
7. Bergmann C, Muth T, Loerbroks A. Medical students' perceptions of stress due to academic studies and its interrelationships with other domains of life: a qualitative study. Med Educ Online. 2019;24(1). doi: 10.1080/10872981.2019.1603526
8. Islam A, Barna S, Raihan H, et al. Depression and anxiety among university students during the COVID-19 pandemic in Bangladesh: A web-based cross-sectional survey. PLoS One. 2020;15(8):1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0238162
9. Halperin S, Henderson M, Prenner S, et al. Prevalence of Anxiety and Depression Among Medical Students During the Covid-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study. J Med Educ Curric Dev. 2021;8. doi: 10.1177/2382120521991150
10. Essadek A, Gressier F, Robin M, et al. Mental health of medical students during the COVID19: Impact of studies years. J Affect Disord Reports. 2022;8. doi: 10.1016/j.jadr.2022.100318
11. Ministerio de Salud Pública. Reglamento de proyectos en investigación de salud. Ecuador: Ministerio de Salud Pública; 11 de marzo de 2008. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/normativa-aprobacion-de-investigaciones-en-salud/
12. Ministerio de Salud Pública. Acuerdo Ministerial No 00038-2021. Ecuador: Ministerio de Salud Pública; 23 de diciembre de 2021. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/02/AM-00038-2021-23-Dic-Reforma-Reglamento-observacionales.pdf
13. Qi T, Hu T, Ge QQ, et al. COVID-19 pandemic related long-term chronic stress on the prevalence of depression and anxiety in the general population. BMC Psychiatry. 2021;21(1). doi: 10.1186/s12888-021-03385-x
14. Zhang Y, Zhang H, Ma X, et al. Mental health problems during the COVID-19 pandemics and the mitigation effects of exercise: A longitudinal study of college students in China. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(10). doi: 10.3390/ijerph17103722
15. Wegner M, Helmich I, Machado S, et al. Effects of Exercise on Anxiety and Depression Disorders: Review of Meta-Analyses and Neurobiological Mechanisms. CNS Neurol Disord

Targets. 2014;13:1002-14. doi: 10.2174/1871527313666140612102841
16. Forouhari S, Hosseini Teshnizi S, Ehrampoush M, et al. Relationship between religious orientation, anxiety, and depression among college students: A systematic review and meta-analysis. Iran J Public Health. 2019;48(1):43-52. doi: 10.18502/ijph.v48i1.781
17. Che Rahimi A, Bakar RS, Mohd Yasin MA. Psychological Well-Being of Malaysian University Students during COVID-19 Pandemic: Do Religiosity and Religious Coping Matter? Healthcare (Basel). 2021;9(11):1535. doi: 10.3390/healthcare9111535
18. Mao Y, Zhang N, Liu J, et al. A systematic review of depression and anxiety in medical students in China. BMC Med Educ. 2019;19(1). doi: 10.1186/s12909-019-1744-2
19. Zhang W, Wang K, Yin L, et al. Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. Psychother Psychosom. 2020;89(4):242-50. doi: 10.1159/000507639
20. Guo J, Fu M, Liu D, et al. Is the psychological impact of exposure to COVID-19 stronger in adolescents with pre-pandemic maltreatment experiences? A survey of rural Chinese adolescents. Child Abuse & Neglect. 2020;110. doi: 10.1016/j.chiabu.2020.104667
21. UNESCO. Sistematización de respuestas de los sistemas educativos de América Latina a la crisis de la COVID-19. Disponible en: https://www.siteal.iiep.unesco.org/respuestas_educativas_covid_19
22. Sahu P. Closure of Universities Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact on Education and Mental Health of Students and Academic Staff. Cureus. 2020;12(4). doi: 10.7759/cureus.7541
23. Wurth S, Sader J, Cerutti B, et al. Medical students' perceptions and coping strategies during the first wave of the COVID-19 pandemic: studies, clinical implication, and professional identity. BMC Med Educ. 2021;21(1):620. doi: 10.1186/s12909-021-03053-4. Erratum in: BMC Med Educ. 2022;22(1):232.
24. Sindiani A, Obeidat N, Alshdaifat E, et al. Distance education during the COVID-19 outbreak: A cross-sectional study among medical students in North of Jordan. Ann Med Surg. 2020;59:186. doi: 10.1016/j.amsu.2020.09.036
25. Gaur U, Majumder M, Sa B, et al. Challenges and Opportunities of Preclinical Medical Education: COVID-19 Crisis and Beyond. SN Compr Clin Med. 2020;2(11):1992-7. doi: 10.1007/s42399-020-00528-1
26. Alonso J, Castaño J, Ceron Y, et al. Frecuencia de depresión, según cuestionario de Beck, en estudiantes de medicina de la ciudad de Manizales (Colombia), 2014: estudio de corte transversal. Archivos de Medicina (Col). 2015;15(1):9-24. doi: 10.30554/archmed.15.1.717.2015
27. Guerrero J, Martin G, León S, et al. Factores que predicen depresión en estudiantes de medicina. Gac Med Mex. 2013;149(6):673-9. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4508824
28. Da Silva F, Neto M. Psychiatric symptomatology associated with depression, anxiety, distress, and insomnia in health professionals working in patients affected by COVID-19: A systematic review with meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021;104. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110057
29. Palmer Y, Morales P, Ramirez M, et al. Prevalencia de depresión durante la COVID-19 en estudiantes de medicina de una universidad privada mexicana. MEDISAN. 2021;25(3):637-46. Disponible en: https://www.redalyc.org/revista.oa?id=3684&numero=67867&tipo=coleccion
30. Gupta P, Anupama B, Ramakrishna K. Prevalence of Depression and Anxiety Among Medical Students and House Staff During the COVID-19 Health-Care Crisis. Acad Psychiatry. 2021;45(5):575-80. doi: 10.1007/s40596-021-01454-7
31. Moutinho I, Pecci N, Roland K, et al. Depression, stress and anxiety in medical students: A cross-sectional comparison between students from different semesters. Rev Assoc Med Bras. 2017;63(1):21-8. doi: 10.1590/1806-9282.63.01.21
32. Saraswathi I, Saikarthik J, Kumar K, et al. Impact of COVID-19 outbreak on the mental health status of undergraduate medical students in a COVID-19 treating medical college: A prospective longitudinal study. PeerJ. 2020;8. doi: 10.7717/peerj.10164

▲*Continuación de adscripciones de los autores*
[2]Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Biología. Quito, Ecuador
[3]Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Medicina, Departamento de Medicina Comunitaria. Quito, Ecuador

Aportación original
Vol. 61
Núm. 5

Índice DHL-neutrófilos-linfocitos como predictor de mortalidad a 28 días en pacientes con COVID-19

LDH-neutrophil-lymphocyte index as a predictor of 28-day mortality in patients with COVID-19

Víctor Manuel Rojas-Sahagún[1a], Francisco Javier Núñez-Martínez[1b], Blanca Elena Verazaluce-Rodríguez[2c], Rafael Luna-Montalbán[3d]

Resumen

Introducción: la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) es la mayor crisis sanitaria de nuestros tiempos; fue declarada pandemia por la OMS en marzo de 2020. El riesgo de presentar enfermedad grave es interindividual y varía según la edad, las comorbilidades, el estado inmunológico y la variante del virus. La relación neutrófilos/linfocitos (RNL) y la deshidrogenasa láctica (DHL) son marcadores muy utilizados para evaluar la gravedad y predecir el curso de la enfermedad en pacientes con COVID-19, con una relación directa de mayor valor-peor pronóstico.
Objetivo: comprobar si el índice DHL-neutrófilos-linfocitos calculado con estudios de laboratorio tomados en las primeras 24 horas de ingreso a hospital es útil como predictor de mortalidad a 28 días en pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19.
Material y métodos: estudio de tipo cohorte retrospectivo y analítico. Se incluyeron consecutivamente todos los pacientes mayores de 16 años de cualquier género, ingresados en un hospital de tercer nivel de marzo de 2020 a marzo de 2021, los cuales presentaron diagnóstico de COVID-19 con PCR positiva de SARS-CoV-2.
Resultados: los niveles más altos del índice DHLNL se asociaron con una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 (Q2 frente a Q1: RR 1.52 [1.24-1.87], $p < 0.05$; Q3 frente a Q1: RR 1.87 [1.55-2.25], $p < 0.05$; y Q4 frente a Q1: RR 2.74 [2.22-3-39], $p < 0.05$).
Conclusiones: el índice DHLNL en suero tomado en las primeras 24 horas del ingreso puede ayudar a identificar de manera temprana entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 a aquellos con mayor riesgo de mortalidad.

Abstract

Background: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) represents the greatest health crisis of our times; it was declared by WHO a pandemic in March 2020. The risk of presenting a severe disease is inter-individual, since it varies according to age, comorbidities, and immunological status, in addition to the type of SARS-CoV-2 variant. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and lactic dehydrogenase (LDH) are widely used markers to assess the severity and predict the course of the disease in patients with COVID-19, with a direct relationship of higher value-worse prognosis.
Objective: To verify if the LDH-neutrophil-lymphocyte index calculated from laboratory tests taken within the first 24 hours of admission is useful as a predictor of 28-day mortality in adult patients diagnosed with COVID-19.
Material and methods: Retrospective and analytical cohort study. All consecutive patients over 16 years of any gender, admitted to a tertiary care center from March 2020 to March 2021, who had a diagnosis of COVID-19 with a positive PCR for SARS-CoV-2, were included.
Results: Higher levels of the LDHNL index were associated with higher mortality in patients hospitalized for COVID-19 (Q2 vs. Q1: RR 1.52 [1.24-1.87], $p < 0.05$; Q3 vs. Q1: RR 1.87 [1.55-2.25], $p < 0.05$; and Q4 vs. Q1: RR 2.74 [2.22-3-39], $p < 0.05$).
Conclusions: The serum LDHNL index taken in the first 24 hours of admission can help to predict early the risk of mortality in hospitalized patients with COVID-19.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Medicina Interna. León, Guanajuato, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Dermatología. León, Guanajuato, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Infectología. León, Guanajuato, México

ORCID: 0000-0002-3040-3279[a], 0000-0002-2455-8071[b], 0000-0001-6417-0170[c], 0000-0002-2411-7524[d]

Palabras clave	Keywords
SARS-CoV-2	SARS-CoV-2
COVID-19	COVID-19
Mortalidad	Mortality
Neutrófilos	Neutrophils
Linfocitos	Lymphocytes
Deshidrogenasa Láctica	Lactic Dehydrogenase

Fecha de recibido: 22/11/2022 **Fecha de aceptado**: 13/03/2023

Comunicación con:
Francisco Javier Núñez Martínez
chico26nm@hotmail.com
344 101 8928

Cómo citar este artículo: Rojas-Sahagún VM, Núñez-Martínez FJ, Verazaluce-Rodríguez BE, *et al.* Índice DHL-neutrófilos-linfocitos como predictor de mortalidad a 28 días en pacientes con COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):567-73. doi: 10.5281/zenodo.8316422

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) representa la mayor crisis sanitaria de nuestros tiempos[1] y fue declarada pandemia por la OMS en marzo de 2020.[2] El riesgo individual para presentar una enfermedad grave varía según la edad, las comorbilidades presentes y el estado inmunológico (antecedentes de vacunación), además de las diferentes variantes del virus del SARS-CoV-2.[3,4]

La mortalidad a nivel mundial reportada al inicio de la pandemia osciló entre 20 y 61.5% para pacientes hospitalizados y entre 65.7 y 94% si requirieron ventilación mecánica invasiva.[5,6] Durante el transcurso de la pandemia se presentó una disminución de las tasas de mortalidad y se llegó a una tasa de mortalidad general < 1%[7] y del 11.4% en pacientes que requirieron hospitalización.[8]

Se han estudiado varios marcadores pronósticos, entre los que destacan la relación neutrófilos/linfocitos (RNL) y la deshidrogenasa láctica (DHL).

La RNL es un marcador directo de inflamación ampliamente estudiado en pacientes con COVID-19 y se ha demostrado su utilidad para predecir el desenlace de la enfermedad (predicción de mortalidad).[9,10,11]

La DHL es un marcador no específico del recambio tisular[12] y se correlaciona directamente con daño tisular.[13] Por lo anterior, la RNL y la DHL son biomarcadores séricos con utilidad demostrada para definir la gravedad en pacientes con COVID-19.

Material y métodos

Estudio de cohorte retrospectivo y analítico realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades No. 1 del Centro Médico Nacional del Bajío, en León, Guanajuato, México. El estudio se aprobó por el Comité de Ética Institucional de este hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con el número de registro R-2022-1001-079.

Se incluyeron todos los pacientes ingresados a piso de Medicina Interna mayores de 16 años de cualquier género, de marzo de 2020 a marzo de 2021, los cuales presentaron diagnóstico de COVID-19 con PCR por transcriptasa inversa (RT-PCR) para el ARN de SARS-CoV-2 positiva.

El objetivo principal fue encontrar si había asociación entre un mayor índice DHL-neutrófilos-linfocitos con mortalidad a 28 días.

Recopilación de datos

Los datos registrados se obtuvieron del expediente electrónico (historias clínicas, nota de ingreso, notas de evolución, registros de estudios de laboratorio y nota de egreso). Se recopiló edad, sexo, fecha de ingreso, comorbilidades (diabetes mellitus [DM], enfermedad renal crónica [ERC], hipertensión arterial sistémica [HAS], hepatopatía, cardiopatía y enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]) y resultados bioquímicos (neutrófilos, linfocitos y DHL tomados en las primeras 24 horas del ingreso).

Los resultados se tomaron como estatus al día 28 (alta, hospitalización o muerte). Se consideró al paciente sobreviviente en caso de egreso a casa o al llegar al día 28 de estancia hospitalaria. Para los días de estancia hospitalaria se consideró el día de ingreso como el día 0.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar en caso de distribución normal o medianas y rangos intercuartílicos (percentil 25-75) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) en caso de distribución diferente de lo normal y las variables cualitativas como porcentajes. Para la evaluación de la distribución se realizó la prueba estadística Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las variables cualitativas se analizaron con chi cuadrada de Pearson; también se reportó riesgo relativo (RR) con un IC 95%. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó prueba de *t* de Student en caso de distribución normal y *U* de Mann-Whitney en caso de una distribución diferente de lo normal. Se obtuvieron curvas de sobrevivencia de Kaplan-Meier y posteriormente se hizo la prueba de *log-rank*. Además, se llevó a cabo un modelo ajustado de regresión de Cox y se reportó *hazard ratio* (HR), edad, sexo, índice DHLNL y varias comorbilidades.

La relación DHL-neutrófilos-linfocitos se calculó de la siguiente manera: (DHL + recuento de neutrófilos)/recuento de linfocitos.

El análisis estadístico descriptivo se llevó a cabo en el programa estadístico IBM SPSS *Statistics*, versión 25.0, y Microsoft Excel 2016. Se tomó como criterio de significación una $p < 0.05$.

Resultados

Características

De los 782 pacientes iniciales, se excluyeron 92 por no contar con estudios analíticos completos y quedaron un total de 690 pacientes: 434 hombres (62%) y 256 mujeres (38%), con una mediana de edad de 56.5 años (55.4-57.7) y un total de 242 pacientes fallecidos durante la hospitalización (35.07%).

La frecuencia de comorbilidades se presentó como hipertensión arterial sistémica en 332 pacientes (48%), diabetes mellitus en 233 pacientes (33%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 49 pacientes (7%), cardiopatía en 37 pacientes (5%) y enfermedad renal crónica y hepatopatía únicamente en un paciente (< 0.01%). El cuadro I compara las características demográficas, clínicas y bioquímicas basales de los sobrevivientes y no sobrevivientes.

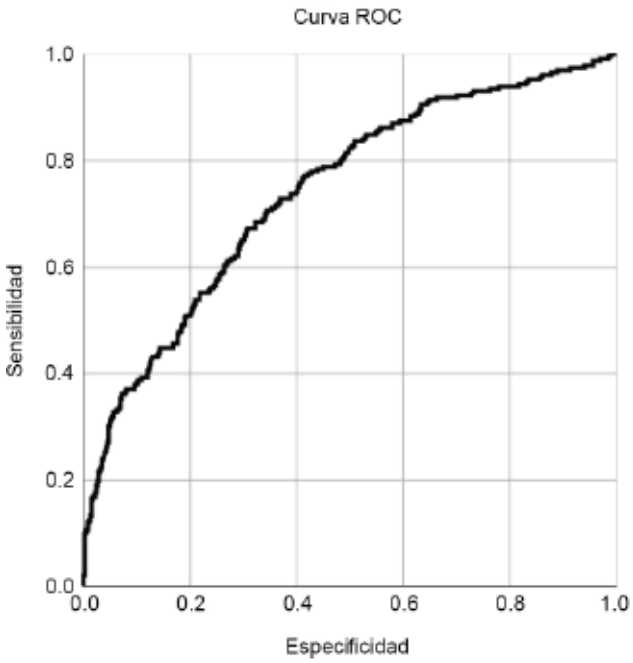
Se empleó una curva ROC para obtener un valor del área bajo la curva (AUC, *area under the curve*) para el índice DHLNL con un valor de 0.74 (IC 95%, 0.70-0.78, $p < 0.001$) (figura 1) y fue mayor comparada con una AUC de 0.71 (IC 95%, 0.67-0.75, $p < 0.001$) para la relación NL y una AUC de 0.70 (IC 95%, 0.66-0.74, $p < 0.001$) para la DHL.

El índice DHLNL fue menor en el grupo de sobrevivientes con una media de 486.2, comparado con el grupo de no sobrevivientes, que tuvo una media de 1096.

Para su análisis se clasificó el índice DHLNL por cuartiles y se encontró que los niveles más altos de este índice se asociaron con una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, con 1.04% de mortalidad en el Q1, 25.4% en el Q2, 37.5% en el Q3 y hasta 61.04% en el Q4 (Q2 frente a Q1: RR 1.52 [1.24-1.87], $p < 0.05$; Q3 frente a Q1: RR 1.87 [1.55-2.25], $p < 0.05$; y Q4 frente a Q1: RR 2.74 [2.22-3.39], $p < 0.05$) (cuadro II).

Se calculó el riesgo relativo con el grupo 1 como referencia, presentado hasta un riesgo de más de 2 veces de mortalidad a 28 días en pacientes con un valor mayor del índice

Figura 1 Curva ROC índice DHL-neutrófilos-linfocitos



Cuadro I Características basales de los pacientes de ambos grupos

Aspecto (variable)	Sobrevivientes a 28 días (n = 448)	No sobrevivientes (n = 242)	p
Edad (mediana/RI)	53.7 (52.4-54.9)	62.3 (60.3-64.2)	< 0.05
Género masculino (%)	280 (61.1%)	154 (66.4%)	0.17
DM (%)	142 (31%)	91 (39.2%)	< 0.05
HAS (%)	200 (43.7%)	132 (56.9%)	< 0.05
EPOC (%)	21 (4.6%)	28 (12.1%)	< 0.05
ERC (%)	1 (0.2%)	0	0.47
Cardiopatía (%)	1 (0.2%)	12 (5.1%)	0.87
Hepatopatía (%)	1 (0.2%)	0	0.47
DHL (media ± DE)	390.5 ± 8.2	589.6 ± 38	< 0.05
Linfocitos (media ± DE)	1.27 ± 0.05	0.96 ± 0.09	0.08
Neutrófilos (media ± DE)	7.3 ± 0.17	10.2 ± 0.33	< 0.05
Plaquetas (media ± DE)	287.7 ± 5.21	244.2 ± 7.03	< 0.05

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensión arterial sistémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; RI: rangos intercuartílicos

Cuadro II Distribución por cuartiles del índice DHLNL según el grupo

Grupos e índice DHLNL	Pacientes (*n*)	Mortalidad, *n* (%)	Riesgo relativo	*p*
Q1: < 266.11	172	19 (11.04%)	1 (referencia)	
Q2: 266.11-469.17	173	44 (25.4%)	1.52 (1.24-1.87)	< 0.05
Q3: 469.18-843.34	173	65 (37.5%)	1.87 (1.55-2.25)	< 0.05
Q4: > 843.34	172	105 (61.04%)	2.74 (2.22-3-39)	< 0.05

DHLNL. Se empleó igualmente una curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier con un seguimiento a 28 días, la cual presentó una diferencia estadística significativa por l*og-rank:* $p < 0.5$ (figura 2).

Para evaluar el riesgo de mortalidad por edad, sexo y comorbilidades se aplicó un modelo de regresión de Cox (cuadro III).

Cuadro III Modelo de regresión de Cox

Variable	HR	IC 95%		*p*
		Inferior	Superior	
DHLNL	1	Referencia		0.001
DM	1.021	0.77	1.355	0.885
HAS	1.039	0.779	1.386	0.795
EPOC	1.658	1.066	2.58	0.025
ERC	-	-	-	-
Hepatopatía	-	-	-	-
Cardiopatía	0.775	0.428	1.405	0.401
Edad	1.022	1.012	1.032	0
Mujer	0.953	0.723	1.256	0.732

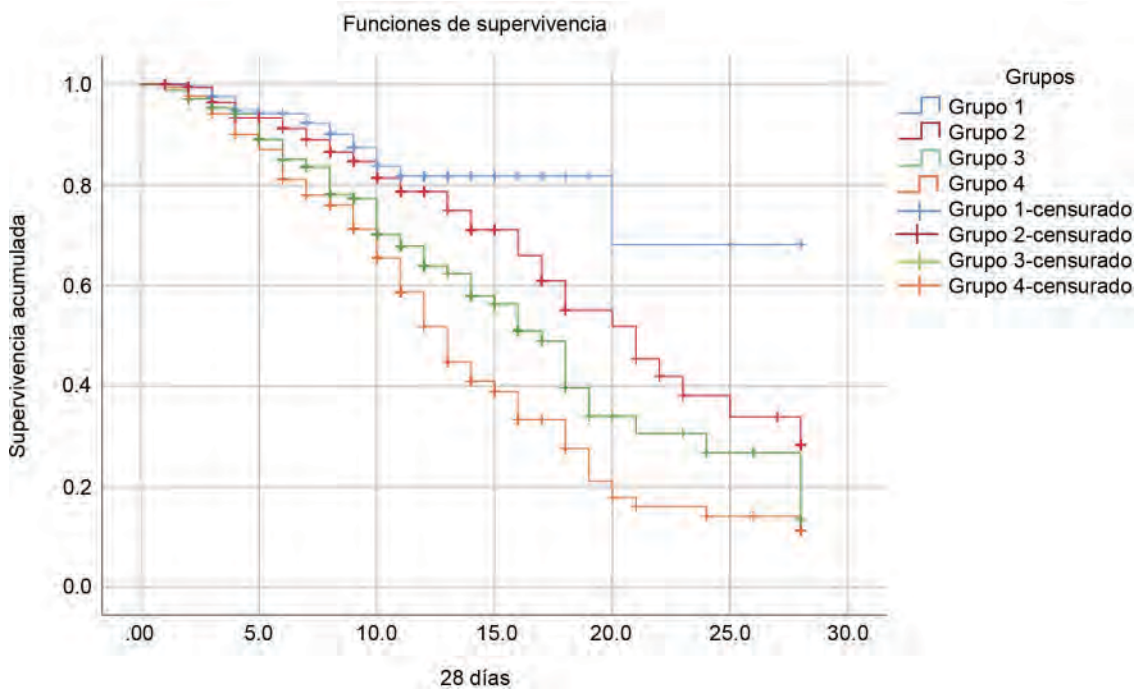
HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; DHLNL: índice deshidrogenasa láctica-neutrófilos-linfocitos; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensión arterial sistémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica

Discusión

La estratificación de riesgos al momento de la hospitalización es fundamental para identificar de manera temprana a los pacientes con alto riesgo de morbimortalidad y así establecer estrategias terapéuticas que mejoren el pronóstico de nuestros pacientes.[14]

Se encontró una mortalidad de 9% en pacientes que requirieron hospitalización y una del 89.5% en aquellos que

Figura 2 Curva de supervivencia a 28 días



requirieron ventilación mecánica, lo cual es consistente con los datos reportados a nivel mundial.[5,6,8]

La DHL es una prueba de laboratorio sensible, pero no específica, la cual goza de mucha disponibilidad en nuestro medio[15] y se correlaciona directamente con recambio tisular[12] y daño tisular.[13] Hay estudios en los que se ha encontrado que niveles elevados de DHL se asocian con un riesgo aumentado de mortalidad en diversas patologías, como en hemorragia subaracnoidea,[16] síndrome metabólico,[17] pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos[18] y pacientes portadores de VIH/SIDA con neumocistosis.[13]

Por lo general, el rango normal de DHL es de 140 a 280 U/L. Sin embargo, la interpretación clínica depende de los signos y síntomas del paciente. El suero generalmente tiene un nivel más alto de DHL en comparación con el plasma debido a la liberación de DHL durante la coagulación.[12]

Con la llegada de la pandemia se estudió la DHL y su asociación pronóstica en los pacientes con COVID-19 y hubo resultados consistentes, con una mayor elevación asociada a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, así como a mortalidad, con valores de corte que variaron en la mayoría de los casos entre > 225 y 250 U/L, e incluso algunos reportaron > 550 U/L.[19,20]

La RNL calculada en sangre periférica es un biomarcador que refleja el equilibrio del sistema inmune.[21] Hoy en día, la RNL se usa ampliamente en medicina como un marcador de la respuesta inmunitaria fiable y de fácil acceso,[22,23] ya que se ha demostrado que esta predice el curso de la enfermedad en pacientes con diversas enfermedades como pancreatitis aguda,[24] enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica,[25,26] eventos cardiacos mayores,[27] bacteriemia (funciona como su predictor),[28] neumonía adquirida en la comunidad,[29] COVID-19,[9,10,11,30] entre otras, con una relación directa de mayor índice a mayor mortalidad. En pacientes con COVID-19 los valores de corte encontrados asociados a un peor pronóstico fueron RNL ≥ 3.13[9] y ≥ 3.63,[10] con una RNL media de 10.5 en pacientes finados frente a una media de 2.34 en los pacientes recuperados.[11]

La disminución del recuento linfocitario se relaciona con el progreso de la COVID19 y se asocia con la gravedad de la enfermedad.[9] La presencia de neutrofilia y la elevación de los niveles de DHL son comunes en pacientes en estado crítico, esto secundario al daño celular (principalmente a nivel pulmonar)[31] y a la hipoperfusión tisular.[19] Tomando en cuenta la asociación de neutrofilia, elevación de los niveles de DHL y linfopenia con una mayor gravedad, se planteó hacer el siguiente índice: [(neutrófilos + DHL)/linfocitos].

Encontramos que el grupo de no sobrevivientes presentaba un mayor valor de DHL y neutrófilos, no así de linfocitos, lo cual podría estar relacionado con la gravedad de la enfermedad y por ende darnos un mayor valor del índice DHLNL.

Encontramos algunas diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los grupos, las cuales podrían ocasionarnos un sesgo con los resultados, ya que el grupo de no sobrevivientes presentaba una mayor edad, mayor proporción de pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial y EPOC, que, como ya sabemos, son factores independientes de mal pronóstico.

Empleamos una curva ROC para la RNL, la DHL y el índice DHLNL, y obtuvimos una AUC de 0.65, 0.7 y 0.74, respectivamente, y fue de mayor utilidad el índice DHLNL.

El AUC de la RNL para mortalidad fue comparado con los resultados de estudios previos en donde se encontró una AUC considerablemente mayor que varió entre 0.84 y 0.88.[9,10] De la misma manera, el AUC de la DHL fue considerablemente menor en nuestro estudio si se compara con los antecedentes donde se encontró AUC con mortalidad que varió de 0.77 a 0.92.[19,32] Tomando en cuenta lo anterior, la elevación de DHL y de RNL por sí solas tiene una utilidad limitada para predecir mortalidad. Al menos así quedó demostrado en nuestro estudio.

Cabe señalar que la mayoría de los estudios relacionados con la DHL y la RNL fueron realizados en China, por lo que esta puede ser una de las causas que muestre la diferencia marcada de los resultados, esto si se toman en cuenta las diferencias en la población (predisposición genética, comorbilidades, protocolos de manejo, temporalidad de la pandemia, variante del virus SARS-CoV-2 entre otras).

Al comparar las AUC de la RNL y DHL con el índice DHLNL, se encontró una mayor sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad de este último, por lo que este nuevo índice podría ser de mayor utilidad para predecir mortalidad.

De igual manera una vez estadificados los pacientes en cuartiles y representados en las gráficas de Kaplan-Meier, se pone de manifiesto que a un mayor valor del índice DHLNL hay una mayor asociación con mortalidad.

El análisis de supervivencia de regresión multivariable de Cox para la mortalidad hospitalaria ajustada por edad, sexo, índice DHLNL y varias comorbilidades indicó un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con EPOC, pues se encontró un HR de 1.65 (IC 95%: 1.06-2.58, p = 0.025) y fue el único estadísticamente significativo.

Por lo anterior, a partir de las características basales de ambos grupos, la EPOC podría ser un factor de confusión, ya que se encontró una mayor prevalencia de esta comorbilidad en el grupo de no sobrevivientes, lo cual puede interferir de manera independiente en un mayor riesgo de mortalidad.

Limitaciones

Las diferencias en las características basales de los grupos, con una mayor edad y prevalencia de DM, HAS, EPOC en el grupo de no sobrevivientes, podría ocasionar un sesgo importante en los resultados, ya que son factores independientes de mal pronóstico.

Se necesitan más estudios y de mayor población para confirmar nuestros hallazgos. Mientras tanto, sugerimos que el índice DHLNL puede usarse como una herramienta que puede ayudarnos a determinar la gravedad de la enfermedad y el pronóstico en pacientes con COVID-19.

Conclusiones

El índice DHLNL en suero tomado en las primeras 24 horas del ingreso puede ayudar a la identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de mortalidad durante la hospitalización por COVID-19, pues es superior a la RNL y a la DHL.

Consideramos que con base en los resultados de este estudio deberían hacerse estudios prospectivos para determinar el papel del índice DHLNL en los pacientes con COVID-19, y finalmente poder concluir si este índice es un buen marcador pronóstico o no.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382(18):1708-20. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004
3. Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. Int J Infect Dis. 2022; 116:38-42. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.357
4. Menni C, Valdes A, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. Lancet. 2022; 399(10335): 1618-24. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0
5. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. Med J Aust. 2020; 213(2): 54-6. doi: 10.5694/mja2.50674
6. Ramirez P, Gordón M, Martín-Cerezuela M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. Medicina Intensiva. 2021;45(1):27-34 doi: 10.1016/j.medin.2020.06.015
7. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. Int J Infect Dis. 2020;101:138-48. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1464
8 Garg S, Patel K, Pham H, et al. Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020: A Cross-Sectional Study. Ann Intern Med. 2021;174(10):1409-19.
9. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. J Transl Med. 2020;18(206):1-12. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0
10. Alkhatip AAAMM, Kamel MG, Hamza MK, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Mol Diagn. 2021;21(5):505-14. doi: 10.1080/14737159.2021.1915773
11. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. Pak J Med Sci. 2021;37(5):1435-9. doi: 10.12669/pjms.37.5.4194
12 Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536/
13. Deng C, Li Y, Li Y. [Systemic review: the accuracy of lactic dehydrogenase in the diagnosis of pneumocystis pneumonia]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2018; 30(4):322-326. Article in Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.007
14. Tzoulis P, Waung JA, Bagkeris EE, et al. Dysnatremia is a predictor for morbidity and mortality in hospitalized patients with COVID-19. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106(6):1637-48. doi: 10.1210/clinem/dgab107
15. Ryu S, Kleine C, Hsiung J, et al. Association of lactate dehydrogenase with mortality in incident hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(4):704-12. doi: 10.1093/ndt/gfaa277
16. Zan X, Deng H, Zhang Y, et al. Lactate dehydrogenase predicting mortality in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Ann Clin Transl Neurol. 2022;9(10):1565-73. doi: 10.1002/acn3.51650
17. Wu L, Kao T, Lin C, et al. Examining the association between serum lactic dehydrogenase and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome: a retrospective obser-

vational study. BMJ Open. 2016; 6(5):e011186. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011186
18. Dan S, Jiamei L, Jiajia R. The relationship between serum lactate dehydrogenase level and mortality in critically ill patients. Biomark Med. 2021;15(8):551-9. doi: 10.2217/bmm-2020-0671
19. Martha J, Wibowo A, Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Postgrad Med J. 2022; 98(1160):422-47. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139542
20. Henry B, Aggarwal G, Wong J, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. The American Journal of Emergency Medicine. 2020;38(9):1722-6. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.073
21. Song M, Graubard B, Rabkin C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. Sci Rep. 2021;11(1):464. doi: 10.1038/s41598-020-79431-7
22. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. Ecancermedicalscience. 2016;10:702. doi: 10.3332/ecancer.2016.702
23. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy. 2021;122(7):474-88. doi: 10.4149/BLL_2021_078
24. Kong W, He Y, Bao H, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. Dis Markers. 2020;2020:9731854. doi: 10.1155/2020/9731854
25. Li W, Hou M, Ding Z, et al. Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol. 2021;12:686983. doi: 10.3389/fneur.2021.686983
26. Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease. J Clin Lab Anal 2014;28:27-31. doi: 10.1002/jcla.21639
27. Park J, Seo K, Choi B, et al. Importance of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction. Medicine (Baltimore). 2018;97(48): e13471. doi: 10.1097/MD.0000000000013471
28. De Jager C, van Wijk P, Mathoera R, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. Crit Care. 2010;14(5):192. doi: 10.1186/cc9309
29. De Jager C, Wever P, Gemen E, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. PLoS One. 2012;7(10):e46561. doi: 10.1371/journal.pone.0046561
30. Ulloque-Badaracco J, Ivan Salas-Tello W, Al-Kassab-Córdova A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract. 2021;75(11):e14596. doi: 10.1111/ijcp.14596
31. Shi Y, Wang Y, Shao CO, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ. 2020;27 (5):1451-4. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
32. Li C, Ye J, Chen Q, et al. Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. Aging (Albany NY). 2020;12(15):15670-81. doi: 10.18632/aging.1037

Aportación original
Vol. 61
Núm. 5

Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide

Epidemiological profile of rheumatoid arthritis

Deyanira Miguel-Lavariega[1a], Jesús Elizararrás-Rivas[2b], Enrique Villarreal-Ríos[3c], Rafael Baltiérrez-Hoyos[4d], Ulises Velasco-Tobón[5e], Emma Rosa Vargas-Daza[3f], Liliana Galicia-Rodríguez[3g]

Resumen

Introducción: la artritis reumatoide afecta aproximadamente entre 0.3 y 1.2% de la población mundial. En Latinoamérica diferentes estudios han estimado una prevalencia entre 0.2 y 0.5% en población mayor de 16 años de edad.
Objetivo: identificar el perfil epidemiológico de la artritis reumatoide.
Material y métodos: diseño transversal descriptivo llevado a cabo en población urbana de una institución de seguridad social en México. Se estudió la información del expediente clínico de 373 pacientes. El perfil epidemiológico incluyó la dimensión sociodemográfica, antecedentes heredofamiliares, de salud, clínicos, terapéuticos, bioquímicos, de manifestaciones extraarticulares y de complicaciones. Se calcularon porcentajes, promedios, e intervalos de confianza para porcentajes y promedios.
Resultados: las muñecas fueron las articulaciones más afectadas con 44.6% (IC 95%: 39.5-49.6%). La manifestación extraarticular con más alta prevalencia fue la astenia con 9.9% (IC 95%: 6.9-12.9%); el diagnóstico predominante de acuerdo con el CIE-10 fue la artritis reumatoide seropositiva con 59.8% (IC 95%: 54.8-64.8%) y se encontró el factor reumatoide positivo alto en un 78.3% (IC 95%: 74.1%-82.5%); el tratamiento predominante fue con terapia combinada al diagnóstico en un 97.6%, (IC 95%: 96.0-99.1%). La duración del tratamiento fue > 10 años en el 34.1% (IC 95%: 29.2-38.8%).
Conclusión: este trabajo ha descrito el perfil epidemiológico del paciente con artritis reumatoide en diferentes dimensiones.

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis affects approximately between 0.3 and 1.2% of the world population. In Latin America, different studies have estimated a prevalence between 0.2 and 0.5% in the population over 16 years of age.
Objective: To identify the epidemiological profile of rheumatoid arthritis.
Material and methods: Descriptive cross-sectional design carried out in an urban population of a social security institution in Mexico. The information of the clinical file of 373 patients was studied. The epidemiological profile included the sociodemographic dimension, family history, health, clinical, therapeutic, biochemical, extra-articular manifestations and complications. Statistical analysis percentages, means, confidence intervals for percentages and confidence intervals for averages were calculated.
Results: The wrists were the most affected joints with 44.6% (95% CI: 39.5-49.6%). The extra-articular manifestation with the highest prevalence was asthenia with 9.9% (95% CI: 6.9-12.9%); predominant diagnosis according to ICD-10 was seropositive rheumatoid arthritis with 59.8% (95% CI: 54.8-64.8%), and the rheumatoid factor was highly positive in 78.3% (95% CI: 74.1-82.5%); predominant treatment was with combined therapy at diagnosis in 97.6% (95% CI: 96.0-99.1%). The duration of treatment was > 10 years in 34.1% (95% CI: 29.2-38.8%).
Conclusion: This work has described the epidemiological profile of the patient with rheumatoid arthritis in different dimensions.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 65, Servicio de Medicina Familiar. Oaxaca, Oaxaca, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Oaxaca, Coordinación Auxiliar Médica de Investigación en Salud. Oaxaca, Oaxaca, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud. Querétaro, Querétaro, México
[4]Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Facultad de Medicina y Cirugía, Laboratorio de Investigación: Fibrosis y Cáncer. Oaxaca, Oaxaca, México
[5]Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General de Zona No. 1, Servicio de Reumatología. Oaxaca, Oaxaca, México

ORCID: 0000-0003-4006-1206[a], 0000-0003-3416-0267[b], 0000-0002-5455-2383[c], 0000-0003-3416-6917[d], 0000-0002-0923-5274[e], 0000-0002-7005-0076[f], 0000-0001-5140-8434[g]

Palabras clave
Artritis Reumatoide
Perfil de Salud
Epidemiología

Keywords
Arthritis, Rheumatoid
Health Profile
Epidemiology

Fecha de recibido: 23/11/2022

Fecha de aceptado: 13/03/2023

Comunicación con:
Enrique Villarreal Ríos
enriquevillarreralrios@gmail.com
442 211 2300, extensión 511150

Cómo citar este artículo: Miguel-Lavariega D, Elizararrás-Rivas J, Villarreal-Ríos E, *et al.* Perfil epidemiológico de la artritis reumatoide. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):574-82. doi: 10.5281/zenodo.8316427

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónico-degenerativa, inflamatoria y sistémica que presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas. La manifestación más evidente es la destrucción articular progresiva de la membrana sinovial de las articulaciones.[1] Es más frecuente en mujeres que en hombres en una relación 3:1; el inicio es de los 40 a los 60 años, pero puede aparecer a cualquier edad.[2,3] La sinovitis afecta a las articulaciones durante el curso de la enfermedad y puede producir destrucción del cartílago, erosiones óseas, deformidades articulares y diversos grados de discapacidad.[3]

La AR afecta aproximadamente entre 0.3 y 1.2% de la población mundial,[4,5] con variaciones de frecuencia que dependen de los países y las etnias.[2] En Latinoamérica, la prevalencia se ha estimado entre 0.2 y 0.5% en población mayor de 16 años de edad.[6,7] La etiología es diversa e incluye factores genéticos, agentes infecciosos, nutricionales y el tabaquismo.[8,9]

La evolución de la AR es insidiosa. Inicialmente se manifiesta con síntomas generales que posteriormente se acompañan de síntomas característicos, entre ellos afección poliarticular con distribución simétrica, manifestaciones extraarticulares, sistémicas y bioquímicas.[9]

La AR tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente por el grado de discapacidad y por la mayor susceptibilidad que tiene de padecer otras enfermedades.[10,11,12]

En México hay estudios que identifican las características específicas de la AR.[13,14,15,16] Todos ellos se constituyen como el acervo de conocimiento en torno al tema, pero las investigaciones que evalúen el perfil epidemiológico de la AR de una población específica son escasas.[17,18] En ese sentido se entiende como *perfil epidemiológico* la "caracterización del estado de salud de una población específica, teniendo en cuenta los factores que directa e indirectamente se relacionan con ella".[19] Esta definición incita al investigador a elaborar una propuesta propia extensa o reducida del término perfil epidemiológico.

En este contexto el objetivo del artículo es identificar el perfil epidemiológico de la AR en una población específica.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, con expedientes de pacientes con diagnóstico de AR, atendidos en una institución de seguridad social en Oaxaca, México, de enero de 2015 a diciembre de 2019. En todos los casos los pacientes se encontraban en control por el médico familiar en el primer nivel de atención y contaron con evaluación del Servicio de Reumatología en el segundo nivel de atención.

El diagnóstico de AR se estableció de acuerdo con la nota médica con base en los criterios de la Liga Europea contra el Reumatismo y el Colegio Americano de Reumatología, EULAR/ACR 2010, y se clasificó según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la salud en su décima edición (CIE-10)[20] (M053-Artritis reumatoide con compromiso de otros órganos, M058-Otras artritis reumatoides seropositivas, M059-Artritis reumatoide seropositiva, M060-Artritis reumatoide seronegativa, M068-Otras artritis reumatoides especificadas, M069-Artritis reumatoide no especificada, M071-Artritis reumatoide mutilante).

Se excluyeron expedientes de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, RHUPUS, artritis idiopática juvenil o reclasificados con otra enfermedad y expedientes de pacientes embarazadas.

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula de porcentajes para población finita con nivel de confianza de 95% ($Z\alpha = 1.96$) y se asumió que la prevalencia de inflamación en articulaciones de las extremidades superiores era del 30% ($p = 0.30$), con margen de error de 5% ($d = 0.05$), y un total de expedientes de pacientes con artritis reumatoide de 1050 ($N = 1050$). El tamaño calculado fue de 247, pero se trabajó con 373 expedientes.

La técnica muestral fue no aleatoria por casos consecutivos y se empleó como marco muestral el listado de pacientes registrados en las hojas diarias del expediente clínico electrónico.

El perfil epidemiológico incluyó 8 dimensiones: a) perfil sociodemográfico (sexo, edad, escolaridad, ocupación, región y etnia), b) perfil de antecedentes heredofamiliares (grado de parentesco, tipo de parentesco, tipo de enfermedad), c) perfil de salud (antecedente de tabaquismo, estado nutricional, infección, comorbilidades, diagnóstico, año de diagnóstico), d) perfil terapéutico (terapia combinada al diagnóstico, terapia combinada al año, terapia combinada a los 2 años, terapia combinada a los 3 años, terapia combinada actual), e) perfil clínico articular (número de articulaciones afectadas, tipo de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas, tipo de articulaciones dolorosas, rigidez articular matutina, duración de las manifestaciones al diagnóstico), f) perfil de manifestaciones extraarticulares, g) perfil de complicaciones y h) perfil bioquímico.

El protocolo se registró ante el Comité de Ética y el Comité Local de Investigación con el número R-2020-

2106-008. Para la recolección de los datos se solicitó el permiso a los responsables del resguardo de la información en el Archivo Clínico. Se codificaron los datos y se vaciaron en la base de datos para proteger la confidencialidad de los participantes.

El análisis estadístico incluyó porcentajes, promedios e intervalos de confianza.

Resultados

Perfil sociodemográfico

En la población estudiada la edad promedio al diagnóstico fue de 44.92 ± 12.72 años, predominó el género femenino con 88.4% (IC 95%: 85.2-91.7%), tenía secundaria o menos estudios el 53.6% (IC 95%: 48.5-58.7%), la ocupación principal fue de empleado con 50.1% (IC 95%: 45.1-52.2%). La mayoría de los pacientes con AR se ubicaron en la región de Valles Centrales con el 75.7% (IC 95%: 71.2-80.0%) y la etnia predominante fue la mestiza con 78.8% (IC 95%: 74.7-83.0%) (cuadro I).

Cuadro I Perfil sociodemográfico del paciente con artritis reumatoide

Característica	%	IC 95%	
		Inferior	Superior
Ocupación			
Empleado	50.1	45.1	55.2
Hogar	35.7	30.8	40.5
Trabajador independiente	8.0	5.3	10.8
Jubilado	3.7	1.8	5.7
Otra	2.5	0.9	4.1
Región			
Valles Centrales	75.7	71.2	80.0
Costa	6.2	3.7	8.6
Mixteca	5.6	3.3	8.0
Papaloapan	4.3	2.2	6.3
Istmo	3.4	1.6	5.3
Otra	4.8	2.6	7.0
Etnia			
Mestizos	78.8	74.7	83
Zapotecos	9.7	6.7	12.6
Mixtecos	5.4	3.1	7.6
Otra	6.1	3.7	8.5

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Perfil heredofamiliar

Tuvo antecedente familiar de enfermedad del tejido conectivo el 15.3% (IC 95%: 11.6-19.0%), en familiares de primer grado 7.0% (IC 95%: 4.4-9.6%), el tipo de parentesco fue la madre con 5.9% (IC 95%: 3.5-8.3%) y el tipo de enfermedad más frecuente fue la AR con 11.3% (IC 95%: 8.1-14.5%) (cuadro II).

Perfil de salud

Hubo antecedente de tabaquismo en el 11% (IC 95%: 7.8%-14.2%) de los pacientes; tuvo sobrepeso u obesidad 57% (IC 95%: 52.0-62.0%); el tipo de infección más común fue viral en 8.7% (IC 95%: 5.9-11.6%); la hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más frecuente en 25.2% (IC 95%: 20.8-29.6%). El diagnóstico predominante de acuerdo con el CIE-10 fue AR seropositiva con 59.8% (IC 95%: 54.8-64.8%) y entre el año 2010 y el 2014 fue diagnosticado el 30.% (IC 95%: 25.4-34.7%) de los casos de AR (cuadro III).

Cuadro II Perfil de antecedentes heredofamiliares del paciente con artritis reumatoide

Característica	%	IC 95%	
		Inferior	Superior
Antecedente de enfermedad de tejido conectivo en la familia Grado de parentesco			
Ninguno	84.7	81.1	88.4
Familiares de primer grado	7.0	4.4	9.6
Familiares de segundo grado	5.6	3.3	8.0
Familiares de tercer grado	2.4	0.9	4.0
Familiares de cuarto grado	0.3	0.0	0.8
Antecedente de enfermedad de tejido conectivo en la familia Tipo de parentesco			
Ninguno	84.7	81.1	88.4
Madre	5.9	3.5	8.3
Padre	0.8	0.0	1.7
Hermana	3.7	1.8	5.7
Otro	4.9	2.7	7.1
Antecedente de enfermedad de tejido conectivo en la familia Tipo de enfermedad			
Ninguna	84.7	81.1	88.4
Artritis reumatoide	11.3	8.1	14.5
Lupus eritematoso sistémico	0.5	0.0	1.3
Otra	3.5	1.6	5.4

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Cuadro III Perfil de salud del paciente con artritis reumatoide

Característica	%	IC 95%	
		Inferior	Superior
Infección			
Ninguna	87.0	83.7	90.5
Viral	8.7	5.9	11.6
Bacteriana	3.7	1.8	5.7
Otra	0.6	0.0	1.4
Comorbilidad(es)			
Ninguna	44.7	39.7	49.8
Hipertensión arterial sistémica	25.2	20.8	29.6
Obesidad	20.1	16	24.2
Diabetes mellitus tipo 2	9.9	6.9	12.9
Hipotiroidismo	6.4	3.9	8.9
Dislipidemia	5.6	3.3	8.0
Otra	20.4	16.3	24.5
Diagnóstico de la CIE-10			
Artritis reumatoide seropositiva M059	59.8	54.8	64.8
Artritis reumatoide no especificada M069	33.51	28.7	38.7
Artritis reumatoide seronegativa M060	5.09	2.9	7.3
Otras artritis reumatoides especificadas M068	1.34	0.2	2.5
Artritis reumatoide con compromiso de otros órganos M053	0.26	0.0	0.8
Año de diagnóstico			
De 2010 a 2014	30.0	25.4	34.7

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión

Perfil terapéutico

La población con antecedente de medicación previa al diagnóstico fue de 44.2% (IC 95%: 39.2-49.3%), de los cuales el 34% utilizó antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (IC 95%: 29.2-38.8%); el tratamiento farmacológico de AR con terapia combinada al diagnóstico fue de 97.6% (IC 95%: 96.0-99.1%); la combinación de medicamentos más usada fue fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) + corticoesteroides a dosis bajas + AINE en un 48.3% (IC 95%: 43.2%-53.3%); la terapia combinada transcurrida a un año de evolución de la enfermedad continuó siendo la misma con un 51.7% (IC 95%: 46.7-56.8%); el tratamiento farmacológico a los 2 años fueron los FARME + corticoesteroides a dosis bajas + AINE y de FARME + corticoesteroides a dosis altas + AINE en un 49.3% para ambos grupos (IC 95%: 44.2-54.4%); el tratamiento a los 3 años de evolución fueron los FARME + corticoesteroides a dosis bajas + AINE en un 44.5% (IC 95%: 39.5-49.5%) y en la población estudiada el tratamiento actual continúan siendo los FARME + corticoesteroides a dosis bajas + AINE en un 46.9% (IC 95%: 41.8-52.0%) (cuadro IV).

El 55.8% (IC 95%: 50.7-60.8%) de la población cambió su tratamiento farmacológico a lo largo de la evolución de su enfermedad; el 90.9% (IC 95%: 88.0-93.8%) no tuvo remisión de la enfermedad; la duración del tratamiento fue > 10 años en el 34% (IC 95%: 29.2-38.8%); la población que no suspendió el tratamiento farmacológico fue el 85.8% (IC 95%: 82.2-89.3%).

Perfil clínico articular

El número de articulaciones inflamadas fue de una a 3 articulaciones con 23.1% (IC 95%: 18.8-27.3%); las muñecas fueron las articulaciones más afectadas con 44.6% (IC 95%: 39.5-49.6%). El número de articulaciones dolorosas fue de 2 a 10 articulaciones pequeñas y grandes con el 48.6% (IC 95%: 43.3-53.6%); las articulaciones que dolieron más en mayor porcentaje fueron las muñecas con 58.2% (IC 95%: 53.2-63.2%). El 62.5% presentó rigidez articular matutina (IC 95%: 57.5-67.4%); la duración de las manifestaciones fue > 6 semanas al momento del diagnóstico en un 99.4% (IC 95%: 98.7-100.0%) (cuadro V).

Cuadro IV Perfil terapéutico del paciente con artritis reumatoide

Característica	%	IC 95%	
		Inferior	Superior
Terapia combinada al diagnóstico			
FARME-corticoesteroides dosis bajas-AINE	48.3	43.2	53.3
FARME-AINE	44.5	39.5	49.5
FARME-corticoesteroides dosis altas-AINE	4.0	2.0	6.0
Terapia combinada al año			
FARME-corticoesteroides dosis bajas-AINE	51.7	46.7	56.8
FARME-AINE	37.8	32.9	42.7
FARME-corticoesteroides dosis altas-AINE	7.0	4.4	9.6
Terapia biológica-FARME-corticoesteroides dosis bajas-AINE	1.3	0.2	2.4
Terapia biológica-FARME-AINE	0.3	0	0.8
Terapia combinada a los 2 años			
FARME-corticoesteroides dosis bajas-AINE	49.32	44.2	54.4
FARME-corticoesteroides dosis altas-AINE	49.32	44.2	54.4
FARME-AINE	36.99	32.1	41.9
Terapia biológica-FARME-corticoesteroides dosis bajas-AINE	3.21	1.4	5
Terapia biológica-FARME-AINE	1.34	0.2	2.5
Terapia combinada a los 3 años			
FARME-corticoesteroides dosis bajas-AINE	44.5	39.5	49.5
FARME-AINE	29.5	24.9	34.1
FARME-corticoesteroides dosis altas-AINE	6.4	3.9	8.9
Terapia biológica-FARME-corticoesteroides dosis bajas-AINE	5.9	3.5	8.3
Terapia biológica-FARME-AINE	1.6	0.3	2.9
Terapia combinada actual			
FARME-corticoesteroides dosis bajas-AINE	46.9	41.8	52
FARME-AINE	28.8	24.1	33.3
Terapia biológica-FARME-corticoesteroides dosis bajas-AINE	5.9	3.5	8.3
Terapia biológica-FARME-AINE	4.3	2.2	6.3
FARME-corticoesteroides dosis altas-AINE	3.2	1.4	5
Terapia biológica-FARME-corticoesteroides dosis altas-AINE	1.3	0.2	2.5
Terapia biológica-corticoesteroides dosis bajas-AINE	0.8	0.0	1.7

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; FARME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; AINE: antiinflamatorios no esteroideos

Perfil extraarticular y perfil de complicaciones

La manifestación extraarticular con más alta prevalencia fue la astenia con 9.9% (IC 95%: 6.9-12.9%); la complicación más común, la artrosis secundaria con 12.1% (IC 95%: 8.8-15.4%), y hubo secuelas en 8.6% (IC 95%: 5.7-11.4%) (cuadro VI).

Perfil bioquímico

La anemia normocítica-normocrómica estuvo presente en 4.3% (IC 95%: 2.2-6.3%) y el factor reumatoide positivo alto al momento del diagnóstico fue de 78.28% (IC 95%: 74.1-82.5%). La prevalencia de velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR elevadas al diagnóstico fue de 90.1% (IC 95%: 87.0-93.1%) (cuadro VI).

Discusión

En este estudio, realizado en una población urbana de México, específicamente del estado de Oaxaca, se describe el perfil epidemiológico de la AR, y al interior del perfil se construyen perfiles concretos que agrupan características

Cuadro V Perfil clínico articular del paciente con artritis reumatoide

Característica	%	IC 95%	
		Inferior	Superior
Número de articulaciones inflamadas			
Ninguna	20.9	16.8	25
Una articulación grande	0.8	0.0	1.7
2-10 articulaciones grandes	15.0	11.4	18.6
1-3 articulaciones pequeñas	23.1	18.8	27.3
4-10 articulaciones pequeñas	18.2	14.3	22.1
2-10 articulaciones pequeñas y grandes	19.8	15.8	23.9
Más de 10 articulaciones grandes y pequeñas	2.2	0.7	3.6
Tipo de articulaciones inflamadas			
Ninguna	21.2	17	25.3
Muñecas	44.6	39.5	49.6
Metacarpofalángicas	38.9	33.9	43.8
Interfalángicas proximales	3.8	1.8	5.7
Rodillas	15.8	12.1	19.5
Tobillos	12.1	8.8	15.4
Hombros	3.5	1.6	5.3
Codos	7.8	5.1	10.5
Metatarsofalángicas	3.8	1.8	5.7
Otras articulaciones	1.3	0.2	2.5
Número de articulaciones dolorosas			
Ninguna	0.5	0.0	1.3
Una articulación grande	0.3	0.0	0.8
2-10 articulaciones grandes	19.1	15.0	23.0
1-3 articulaciones pequeñas	16.1	12.4	19.8
4-10 articulaciones pequeñas	12.1	8.8	15.4
2-10 articulaciones pequeñas y grandes	48.6	43.4	53.6
Más de 10 articulaciones grandes y pequeñas	3.3	1.4	5.0
Tipo de articulación dolorosa			
Ninguna	0.5	0.0	1.3
Muñecas	58.2	53.2	63.2
Metacarpofalángicas	47.7	42.7	52.8
Interfalángicas proximales	42.1	37.1	47.1
Rodillas	34.6	29.8	39.4
Tobillos	22.5	18.3	26.8
Codos	16.9	13.1	20.7
Hombros	12.9	9.5	16.3
Metatarsofalángicas	12.6	9.2	16.0
Otras articulaciones	8.9	6.0	11.7
Rigidez articular matutina			
Sí	62.5	57.5	67.4
Duración de las manifestaciones al diagnóstico			
> 6 semanas	99.4	98.7	100.0

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Cuadro VI Perfil extraarticular, de complicaciones y bioquímico del paciente con artritis reumatoide

Característica	Porcentaje	IC 95%	
		Inferior	Superior
Perfil de manifestaciones extraarticulares			
Ninguna	76.2	71.8	80.5
Astenia	9.9	6.9	12.9
Anemia normocítica-normocrómica	5.9	3.5	8.3
Quistes sinoviales	3.8	1.8	5.7
Otra	6.1	3.7	8.5
Perfil de complicaciones			
Ninguna	76.1	68.6	77.6
Artrosis secundaria	12.1	8.8	15.4
Osteoporosis	13.1	9.7	16.5
Osteopenia	4.8	2.6	7.0
Sjögren secundario	7.2	4.6	9.9
Queratoconjuntivitis sicca	3.2	1.4	5.0
Enfermedad pulmonar intersticial no especificada	2.7	1.1	4.3
Maculopatía por cloroquina	2.9	1.2	4.6
Trastorno de ansiedad y depresión	1.3	0.2	2.5
Linfoma	0.5	0.0	1.3
Otras	5.9	3.5	8.3
Secuelas	8.6	5.7	11.4
Perfil bioquímico			
Anemia normocítica-normocrómica	4.3	2.2	6.3
Factor reumatoide positivo alto al diagnóstico	78.3	74.1	82.5
VSG elevada al diagnóstico	90.1	87.0	93.1
PCR elevada al diagnóstico	90.1	87.0	93.1
Anemia normocítica-normocrómica al diagnóstico	6.4	3.9	8.9
Trombocitosis al diagnóstico	7.5	4.8	10.2

VSG: velocidad de sedimentación globular

comunes, lo cual por sí mismo es una propuesta conceptual. Hay trabajos similares en los que se estudian poblaciones concretas con características particulares.[17,18] Todos en conjunto, incluido el documento que aquí se presenta, contribuyen al conocimiento de la artritis reumatoide. En ello reside la importancia de este trabajo.

Se podría señalar como debilidad metodológica la técnica muestral, pues lo ideal hubiera sido aleatorizar y no emplear el muestreo por cuota. Al respecto se sabe que la aleatorización tiene menor probabilidad de sesgos, pero se tendrá que reconocer que el tamaño de muestra es lo suficientemente grande para ser considerado como fortaleza.

El perfil sociodemográfico no difiere de lo publicado. Así lo revela la edad de diagnóstico de la artritis reumatoide. Al respecto no existe una explicación fisiopatológica contundente; sin embargo, se podría asumir que influye la exposición a agentes infecciosos, el tabaquismo y la alimentación,[3] pero una explicación lógica conceptual sigue ausente.

Cuando se identifica el predominio del sexo femenino, los argumentos fisiopatológicos son más claros. Al respecto el factor hormonal es importante, específicamente el efecto de los estrógenos que intervienen al inhibir las vías de protección inmunitaria y en la generación de inflamación. Aunado a ello, la susceptibilidad genética de la mujer (como la metilación del cromosoma X) para padecer enfermedades autoinmunes.[21] Una posible explicación alterna se relaciona con el uso de los servicios de salud. Es sabido que la mujer tiene mayor uso de ellos que el hombre, y se deberá recordar que la información se obtuvo del expediente clínico; es decir, población que acudió a los servicios de salud.

El antecedente heredofamiliar de enfermedad del tejido conectivo está documentado. Al respecto no se puede negar

el peso de la carga genética. La explicación se encuentra en la asociación con antígenos de histocompatibilidad y lo que varía en las poblaciones es la prevalencia. En el grupo estudiado la prevalencia es superior a lo reportado; de igual forma, el tipo de parentesco, específicamente el antecedente en la madre, está presente y se ha documentado para otras patologías, entre ellas la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.[21,22,23]

El nivel de escolaridad bajo se ha identificado como un factor de mal pronóstico en la AR,[16,24] no porque la educación incida directamente en la enfermedad; la explicación se ofrece en torno a la falta de apego al tratamiento. De igual forma, el ingreso económico también se ha relacionado con el pronóstico, en este caso por considerarse como una barrera para el acceso a los servicios de salud. Por ello, debe considerarse como un posible factor de riesgo e incluirse en los estudios posteriores.[24]

La edad de presentación de la AR corresponde a población económicamente activa y en la mayoría de los casos representan el sostén económico de la familia. Este es un problema en el mediano plazo si el grado de invalidez los obliga a abandonar el trabajo. El escenario se presenta como un problema de salud pública y un problema económico que deberá atender el sistema de salud.[11]

La manifestación articular más frecuente de la AR se localiza en las muñecas, condición que no difiere de otras poblaciones. Al respecto la explicación clínica sostiene que son las articulaciones con mayor movilidad, con el rango de movilidad más amplio, además de la hiperlaxitud ligamentaria secundaria a la propia enfermedad.[25]

El perfil extraarticular identifica a la astenia como el principal síntoma y la explicación incluye el papel de las citocinas proinflamatorias liberadas al torrente sanguíneo, que también interviene en el estado anímico del paciente.[19,26] De igual forma, el riesgo cardiovascular es latente al identificar las comorbilidades asociadas, todas ellas consideradas como factor de riesgo cardiovascular que se añaden al proceso inflamatorio propio de la AR y al riesgo aterogénico.[27]

En la población estudiada el perfil terapéutico se apega a lo recomendado por las instituciones internacionales de salud;[28] sin embargo, el uso de corticoesteroides por tiempo prolongado puede aumentar la resistencia periférica a la insulina y el riesgo cardiovascular.[29] Aunado a ello, el efecto de los corticoides en la densidad ósea y en la génesis de la osteoporosis, complicación frecuente en esta población. Ante este panorama, la vigilancia del tratamiento instaurado es una obligación.[30]

El perfil bioquímico de la población identifica la presencia de trombocitosis al diagnóstico de la enfermedad y este evento se ha descrito también durante la exacerbación de los síntomas. Al respecto, se sabe que las plaquetas intervienen en el proceso inflamatorio y son marcadores de inflamación y podría evaluarse a futuro el uso de la relación plaquetas/linfocitos como marcador de la actividad de la enfermedad en la población estudiada.[31]

Conclusiones

En este trabajo se identifica el perfil epidemiológico de la artritis reumatoide, información que contribuye al conocimiento de la enfermedad y que es una recapitulación clínica que puede ser útil en el control del paciente y en la planeación de políticas públicas.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature, 2003;423(6937):356-61. doi:10.1038/nature01661
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010; 376(9746):1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
3. Combe B, Lukas C, Morel J. Artritis reumatoide del adulto: epidemiología, clínica y diagnóstico. EM Consulte. 2015;48(4):1-17. doi: 10.1016/S1286-935X(15)74992-0
4. Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. Revista Española de Reumatología. 2002;29(3):86-9. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-pdf-13029550
5. Kalla AA, Tikly M. Rheumatoid arthritis in the developing world. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2003;17(5):863-75. doi: 10.1016/S1521-6942(03)00047-0
6. Da Mota LMH, Brenol CV, Palominos P, et al. Rheumatoid arthritis in Latin America: the importance of an early diagnosis. Clin Rheumatol. 2015;34(S1):29-44. doi: 10.1007/s10067-015-3015-x
7. Massardo L, Suárez-Almazor ME, Cardiel MH, et al. Management of Patients With Rheumatoid Arthritis in Latin America: A Consensus Position Paper From Pan-American League of Associations of Rheumatology and Grupo Latino Americano De Estudio de Artritis Reumatoide. Journal of Clinical Rheumatology. 2009;15(4):203-10. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181a90cd8
8. McInnes IB. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2011;15. doi: 10.1056/NEJMra1004965
9. Turrión Nieves A, Martín Holguera R, Pérez Gómez A, et

al. Artritis reumatoide. Medicine. 2017;12(28):1615-25. doi: 10.1016/j.med.2017.02.010
10. Morgan C, McBeth J, Cordingley L, et al. The influence of behavioural and psychological factors on medication adherence over time in rheumatoid arthritis patients: a study in the biologics era. Rheumatology. 2015;54(10):1780-91. doi: 10.1093/rheumatology/kev105
11. García de Yebenes MJ, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. Reumatol Clin. 2018;14(s2):3-6. Disponible en: https://www.reumatologiaclinica.org/es-artritis-reumatoide-epidemiologia-e-impacto-articulo-X1699258X18628548
12. Balsa A, Lojo Oliveira L, Alperi López M, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: the spanish cohort of the COMORA study. Reumatología Clínica. 2019;15(2):102-8. doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.002
13. Morales J, Cázares JM, Gámez Nava JI, et al. La atención médica en reumatología en un hospital de segundo nivel de atención. Reumatol Clin. 2005;1:87-94. doi: 10.1016/S1699-258X(05)72721-2
14. Mercado U, Barbosa B. Manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide. Med Int Mex. 2016;32(6):607-11.
15. Mould Quevedo J, Peláez Ballestas I, Vázquez Mellado J, et al. El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México. Gac Med Mex. 2008;144(3):225-31.
16. Espinosa Balderas D, Hernández Sosa MC, Cerdán Galán M. Calidad de vida y capacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide. Aten Fam. 2017;24(2):67-71. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/atefam/af-2017/af172e.pdf
17. Heimgartnerl E, Rosentha M. La artritis reumatoide en una poblacion indígena (mazahua) del altiplano de México. Bol Of Sanit Panam. 1979;86(4):283-92. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/17371/v86n4p283.pdf?sequence=1
18. Peláez Ballestas I, Sanin LH, Moreno Mmontoya J. et al. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. The Journal of Rheumatology. 2011;86(Supplement):3-8; doi: 10.3899/jrheum.100951
19. Bireme. Descriptores en Ciencias de la Salud. Perfil epidemiológico. Disponible en: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=16859&filter=ths_termall&q=perfil%20epidemiol%C3%B3gico
20. Brämer GR. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. World Health Stat Q. 1988;41(1):32-6. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3376487/
21. Jude AN, González AI. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. Revista Médica Clínica Las Condes. 2012;23(4):464-72. doi: 10.1016/S0716-8640(12)70337-1
22. Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. Nat Rev Rheumatol, 2016;12(6):335-43. doi: 10.1038/nrrheum.2016.52
23. Reyes Medina EA, Nerey González W, Suárez Rodríguez BL, et al. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes con artritis reumatoide. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Rev Cuba Reumatol. 2015;17(1):17-24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962015000100004&lng=es
24. Cardiel MH. Latin-American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (Panlar), Grupo Latinoamericano de Estudio de ArtritisReumatoide (Gladar), First Latin-American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2006;45(s2). doi: 10.1093/rheumatology/kei500
25. Montull Morer S, Salvat Salvat I, Novell I, et al. La mano reumatológica:exploración y tratamiento. Revisión. Fisioterapia. 2004:26(2):55-77. doi: 10.1016/S0211-5638(04)73086-2
26. Mella LF, Bértolo MB, Dalgalarrondo P. Síntomas depressivos em pacientes con artrite reumatoide. Brazilian Journal of Psychiatry. 2010;32(3):257-63. doi: 10.1590/S1516-44462010005000021
27. Acosta MF, López N, Burbano JA, et al. Riesgo cardiovascular en artritis reumatoidea: revisión narrativa. Revista Facultad Ciencias de la Salud. 2017;19(1):27-33. Disponible en: https://revistas.unicauca.edu.co/index.php/rfcs/article/view/166/138
28. Cardiel MH, Carrillo S, Pérez M, et al. Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2018. Reumatología Clínica. 2019;S1699258X19300798. doi: 10.1016/j.reuma.2019.04.002
29. Urquizo Ayala G, Arteaga Coariti R. Diabetes e hiperglicemia inducida por corticoides. Rev Méd La Paz. 2017;23(1):60-8. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582017000100011&lng=es
30. Maldonado G, Messina O, Moreno M, et al. Osteoporosis en enfermedades reumáticas e inducidas por glucocorticoides. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. 2017;9(1):38-49. doi: 10.4321/s1889-836x2017000100007
31. Zengin O, Onder ME, Kalem A. et al. New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis. Z Rheumatol. 2018;77:144-150. doi: 10.1007/s00393-016-0187-y

Aportación original
Vol. 61
Núm. 5

Enfermedad de trabajo por COVID-19 en trabajadores de la salud

Occupational disease by COVID-19 in healthcare workers

Danae Liliana Enríquez-Miranda[1a], José Luis Hernández-Cruz[2b], Yazmín Lizeth Martínez-Sánchez[3c], Patricia Pérez-Martínez[4d]

Resumen

Introducción: 1 de cada 5 casos de COVID-19 en México se presentó en trabajadores de la salud (TS) y la alta tasa de contagio provocó ausentismo por incapacidad temporal para el trabajo (ITT), así como la necesidad de establecer criterios para calificar la COVID-19 como enfermedad de trabajo (ET). No hay datos cuantitativos sobre la población laboral a la que se le ha dado esta prestación, ni sobre el impacto económico de que no sea calificada como ET.
Objetivo: estimar la prevalencia de calificación de ET por COVID-19 en trabajadores de un hospital de tercer nivel (HTC).
Material y métodos: estudio descriptivo, transversal y retrospectivo llevado a cabo de marzo de 2020 a abril de 2021, que incluyó trabajadores de la salud de un HTC que generaron una ITT por COVID-19 y estaban laborando 14 días antes de su expedición. Se analizaron las variables ET, días de ITT, categoría e ingreso económico perdido al permanecer como enfermedad general (EG). Se usó estadística descriptiva.
Resultados: 654 trabajadores generaron ITT por COVID-19, con una prevalencia de ET del 18.5%; se otorgaron en promedio 17 días de ITT. A enfermería se le calificó el mayor número de ET y auxiliar de limpieza e higiene tuvo mayor prevalencia de ET (36%). Se generaron 5310 días de ITT subsidiados como EG, equivalentes a $510,385.60 pesos, que no fueron otorgados como prestación económica a la población que no contó con calificación de ET por la COVID-19.
Conclusiones: la prevalencia del reconocimiento de la COVID-19 como ET fue baja; más del 80% de las ITT permanecieron y fueron subsidiadas como EG.

Abstract

Background: 1 out of 5 cases of COVID-19 in Mexico occurred in health workers, and the high risk of contagion in these workers caused absenteeism due to temporary leave from work (TLfW), as well as the need to establish qualification criteria for COVID-19 as an occupational disease (OD). There are no quantitative data about the labor population to whom this benefit has been provided, nor on the economic impact of not being qualified as OD.
Objective: To estimate the prevalence of qualification of OD by COVID-19 in health workers from a tertiary care hospital (TCH).
Material and methods: Descriptive, cross-sectional, and retrospective study carried out from March 2020 to April 2021, which included health workers from a TCH who had TLfW due to COVID-19 and were working 14 days before it was issued. Variables such as OD, days of TLfW, category, among others, were analyzed, as well as the economic income lost by remaining as a general disease (GD). It was used descriptive statistics.
Results: A total of 654 health workers had TLfW due to COVID-19, with a prevalence of OD of 18.5%; 17 days of TLfW were granted on average. Nurses were classified with the high number of OD, and the category with the highest prevalence was cleaning and hygiene assistant (36%). 5310 days of TLfW were subsidized as GD, equivalent to $510,385.60 (Mexican pesos) that were not granted as an economic benefit to the population that did not have an OD qualification due to COVID-19.
Conclusions: The prevalence of recognition of COVID-19 as OD was low; most of TLfWs were subsidized as GDs.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Medicina del Trabajo y Ambiental. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Servicio para la Prevención y Promoción de la Salud de Trabajadores IMSS. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, División de Epidemiología. Ciudad de México, México
[4]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, División de Educación en Salud. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-3824-6327[a], 0000-0002-9523-3709[b], 0000-0001-5723-6194[c], 0000-0002-2953-6453[d]

Palabras clave
Riesgos Laborales
Personal de Salud
Infecciones por Coronavirus
Epidemiología Descriptiva
Exposición Profesional

Keywords
Occupational Risks
Health Personnel
Coronavirus Infections
Epidemiology, Descriptive
Occupational Exposure

Fecha de recibido: 21/12/2022

Fecha de aceptado: 14/03/2023

Comunicación con:
Danae Liliana Enríquez Miranda
danaenriquezmir@gmail.com
61 8156 0665

Cómo citar este artículo: Enríquez-Miranda DL, Hernández-Cruz JL, Martínez-Sánchez YL, *et al.* Enfermedad de trabajo por COVID-19 en trabajadores de la salud. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):583-9. doi: 10.5281/zenodo.8316431

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

El 11 de marzo de 2020, la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El primer caso de COVID-19 en México fue detectado el 27 de febrero de 2020. En nuestro país se implementó la conversión de hospitales para la atención a pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19.[1,2,3,4,5] Actualmente se ha demostrado que los trabajadores de la salud corren un mayor riesgo de contraer COVID-19 en su lugar de trabajo.[6] En agosto de 2020 se notificaron 97,632 casos confirmados en México entre el personal de salud con un total de 452,077 casos para julio de 2022. Con más de 200,000 muertes en 2020, la COVID-19 se posicionó como la segunda causa de muerte en el país y se registraron 4814 defunciones en este grupo a inicios de julio de 2022.[7,8,9] La situación en México es más riesgosa debido a la alta prevalencia de hipertensión arterial (HTA), obesidad y diabetes mellitus (DM) en la población adulta, lo cual se ha relacionado con enfermedad grave y mayor mortalidad.[10] La importancia del reconocimiento de las enfermedades de trabajo (ET) incluye su relación directa con la vida laboral y su capacidad para prevenirlas. En el aspecto legal, estas dan derecho a una compensación reconocida dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) como prestaciones en dinero y en especie; el pago de la incapacidad temporal reconocida como ET es equivalente al 100% del salario que estuviese cotizando el trabajador al momento de ocurrir la ET y desde el primer día mientras dure la inhabilitación laboral, en tanto que la incapacidad que permanece como enfermedad general (EG) se paga a partir del cuarto día y corresponde al 60% del último salario diario de cotización,[11,12] lo cual afecta también el subsidio correspondiente a estímulos de puntualidad; es el personal médico adscrito al servicio institucional de Salud en el Trabajo quien realiza la calificación de los riesgos de trabajo.[13] Por tanto, en eso reside la importancia internacional para que sea reconocida como enfermedad de trabajo, de acuerdo con las condiciones, seguros y el sistema de compensación local.[14] Por tratarse de una enfermedad de reciente aparición, no se encuentra incluida en la Tabla de Enfermedades de Trabajo de la Ley Federal del Trabajo, por lo que se elaboraron dos circulares para establecer los criterios de reconocimiento como ET, y se caracterizó la exposición con motivo del trabajo por tener mayor riesgo que la población general (riesgo de exposición Muy Alto, Alto, Medio, Bajo), así como para el reconocimiento de la incapacidad temporal para el trabajo (ITT) con sospecha y diagnóstico de COVID-19 como ET en trabajadores IMSS.[15,16] Debido a que la calificación de ET se lleva a cabo en las unidades de medicina familiar (UMF), no se cuenta con una estadística de los trabajadores del Hospital de Oncología (HOncol) que contaron con reconocimiento de COVID-19 como ET. Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue conocer la prevalencia de ET por COVID-19 en trabajadores del HOncol del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI), sus características sociodemográficas y el impacto económico.

Material y métodos

Estudio transversal, retrospectivo y descriptivo que incluyó a los trabajadores adscritos al HOncol en el periodo comprendido del 1 de marzo de 2020 al 1 de abril de 2021 (n = 1700). Se tomó como muestra a los trabajadores que contaron con una ITT con diagnóstico de sospecha (código U07S) y diagnóstico confirmatorio de COVID-19 (código U07.1) en este periodo de tiempo. Se eliminó al personal que estuviera de permiso o licencia, así como a los trabajadores con un ingreso laboral < 14 días. Para verificar el diagnóstico con el que se registró la ITT de cada trabajador en su UMF, así como el estatus respecto a si fue calificada como ET o permaneció como EG, se utilizó la plataforma electrónica del Nuevo Sistema de Subsidios y Ayuda (NSSA). Simultáneamente se consultó la plataforma del Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica (SINOLAVE) para corroborar el reporte de resultados de las pruebas RT-qPCR realizadas a cada trabajador y el formato de "Estudio epidemiológico de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral" que debía requisitar el personal antes de hacer cada prueba. La información fue complementada con el expediente clínico de la plantilla del personal con el que cuenta el departamento de Servicios para la Prevención y Promoción de la Salud de Trabajadores IMSS (SPPSTIMSS). Se empleó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes. Para estimar el impacto económico de las ITT que permanecieron con estatus de EG se consultó el Tabulador de Sueldos Base del Contrato Colectivo de Trabajo vigente y se calcularon los días acumulados por categoría.

El protocolo se aprobó por el Comité Local de Investigación en Salud No. 3602 con número de registro institucional R-2022-3602-020.

Resultados

Prevalencia de ET por COVID-19

La prevalencia de ET por COVID-19 fue de 18 casos por cada 100 trabajadores con ITT con diagnóstico de sospecha y confirmatorio de COVID-19, así como una prevalencia de 37 casos por 100 trabajadores con diagnóstico de COVID-19 confirmada en la ITT, y una letalidad de 3.6% en los casos confirmados.

Perfil epidemiológico

Predominó el género femenino en la población que contó con ITT con diagnóstico de sospecha y confirmatorio de COVID-19 con un total de 346 mujeres (53%). La mediana de edad de la población que contó con ITT con diagnóstico de sospecha y confirmatorio de COVID-19 fue de 40 años, rango intercuartílico (RIC, 25-75): 34 a 46 años; por grupo de edad al que se le otorgó un mayor número de ITT fue el de 30 a 39 años (*n* = 260; 39.76%). Solo 121 de las ITT (18%) fueron reconocidas como ET y la calificación fue mayor en las mujeres (*n* = 73; 60%). Por edad, el grupo que contó con un mayor número de calificación de ET fue el de 40 a 49 años (*n* = 49; 40.5%) (cuadro I).

Con relación a las comorbilidades se analizaron por separado, ya que no fue raro que se presentara más de una en el mismo trabajador. Se contabilizó al menos una en 180 trabajadores (27%) y la más frecuente fue HTA (*n* = 44; 24.44%), seguida por la obesidad (*n* = 40; 22.22%) y la DM (*n* = 26; 14.44%).

Calificación de ET por categoría contractual

De acuerdo con la información contractual se agruparon 61 categorías. El personal con mayor reconocimiento de ET fue el de enfermería sin distinguir cada categoría específica y representó el 42.14% (*n* = 51) del grupo que obtuvo calificación de ET; por grupo contractual, el que tuvo mayor porcentaje de calificación fue el de auxiliar de limpieza e higiene (*n* = 20, 36.36%) (cuadro II).

Se agregó a médicos residentes por ser el segundo grupo más representativo del HOncol dentro de la plantilla laboral, así como por generar ITT con diagnóstico de sospecha y confirmatorio de COVID-19.

Cuadro I Distribución de género y grupo de edad del personal trabajador estudiado

	ITT con sospecha y diagnóstico de COVID-19 *n* = 654	ITT reconocida como ET *n* = 121
	n (%)	*n* (%)
Género		
Femenino	346 (53)	73 (60)
Masculino	308 (47)	48 (40)
Edad		
20-29 años	42 (6.42)	4 (3.31)
30-39 años	260 (39.76)	38 (31.40)
40-49 años	250 (38.23)	49 (40.50)
50-59 años	88 (13.46)	27 (22.31)
60-69 años	14 (2.13)	3 (2.48)

ITT: incapacidad temporal para el trabajo; COVID-19: enfermedad por coronavirus del 2019; ET: enfermedad de trabajo

Cuadro II Calificación de enfermedad de trabajo por categoría contractual

	Total *n* = 654	EG *n* = 533	ET *n* = 121
Categoría	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)
Enfermería*	230 (35.17)	179 (77.83)	51 (22.17)
Médico residente	87 (13.3)	87 (100)	0 (0)
Médico no familiar	64 (9.79)	55 (85.94)	9 (14.06)
Auxiliar de limpieza e higiene	55 (8.41)	35 (63.64)	20 (36.36)
Auxiliar universal de oficinas	28 (4.28)	22 (78.57)	6 (21.43)
Camillero	15 (2.29)	11 (73.33)	4 (26.67)
Técnico radiólogo	13 (1.99)	11 (84.62)	2 (15.38)
Otros	162 (24.77)	133 (82.10)	29 (17.90)

EG: enfermedad general; ET: enfermedad de trabajo
*La categoría de enfermería incluyó auxiliar de enfermería general, enfermera general, enfermera especialista y enfermera jefa de piso

Del total de las ITT (*n* = 654), se registraron 327 (50%) con diagnóstico confirmatorio (U07.1) en el NSSA, y 376 reportes (57%) con resultados positivos de pruebas RT-qPCR en el SINOLAVE.

Días de ITT

El promedio general de días otorgados por ITT fue de 17 días, mediana = 14 días, RIC (25-75): 11 a 21 días. Por ET se proporcionó un promedio de 18.85 días, mediana = 17 días, RIC (25-75): 14 a 22 días, con un mínimo de 2 días y máximo de 61 días. Se calculó un promedio de 20.66 días a trabajadores que contaron con diagnóstico confirmado (U07.1) en el NSSA. Los trabajadores con prueba positiva RT-qPCR contaron con un promedio de 20.51 días, y una mediana de 17 días; en ambos géneros se registró una mediana de 14 días, así como un promedio de 18.62 días para hombres y 16.8 días para mujeres (cuadro III).

En el cuadro IV se muestra la población trabajadora que no tuvo calificación de ET (*n* = 533). La categoría de asistente médica fue la que contó con mayor promedio de días de ITT subsidiada como EG, mientras que el mayor número de días acumulados lo obtuvo la categoría de médico no familiar, con un total de 1244 días (cuadro IV).

Impacto económico por ITT que permaneció como EG

Se acumuló un total de 9024 días y fueron 5310 de las principales categorías por ITT que fueron pagados como EG, equivalente a $ 510,385.60 pesos (MXN), que se debieron pagar si se hubiera reconocido la ITT como ET (cuadro IV). El mayor impacto económico se reflejó en el grupo categórico de médicos no familiares.

Defunciones en personal de salud

Se registraron 12 defunciones y 10 correspondieron al género masculino (83%). El mayor número correspondió a la categoría de histotecnólogo (*n* = 4; 33%). Solo 5 decesos (41%) fueron calificados como ET y de ellos únicamente se generó un Dictamen de Defunción ST-3.

Discusión

Este es el primer estudio que busca estimar la calificación de ET por COVID-19 en un hospital de tercer nivel que no fue convertido para atención exclusiva a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmatorio de COVID-19, en donde no se dejó de otorgar atención médica a la población derechohabiente durante la pandemia. No se cuenta aún con estudios comparativos sobre el resultado final, que es la calificación de ET; sin embargo, Martí-Amengual *et al.* mencionan las ventajas medicolegales para los trabajadores a quienes se les califica una enfermedad profesional: en Italia para este grupo laboral el vínculo causal entre el trabajo y la infección se supone automáticamente, con el objetivo de proporcionar cobertura en los casos en los que es problemático determinar las causas específicas, incluidos los contagios en trayecto al trabajo.[17] En nuestro estudio la prevalencia fue baja, a pesar de también establecer mínimas limitaciones en las circulares para negar el reconocimiento de la ITT como ET en trabajadores IMSS, ya que solo debían contar con una ITT con diagnóstico probable o confirmatorio de COVID-19 y haber estado laborando hasta 14 días pre-

Cuadro III Promedio de días de ITT

	Promedio	Mediana	RIC (25-75)	Mínimo	Máximo
Estatus de ITT					
EG	17.30	14	10-20	1	313
ET	18.85	17	14-22	2	61
Diagnóstico en NSSA					
Confirmado (U07.1)	20.66	17	14-21	2	313
Sospecha (U07S)	13.53	14	7-15	1	194
RT-qPCR					
Positiva	20.51	17	14-21	1	313
Negativa	14.55	13	7-17	1	143
Género					
Masculino	18.62	14	11-21	2	313
Femenino	16.80	14	11-21	1	194

RIC: rango intercuartílico; ITT: incapacidad temporal para el trabajo; EG: enfermedad general; ET: enfermedad de trabajo; NSSA: Nuevo Sistema de Subsidios y Ayuda

Cuadro IV Días acumulados de ITT como enfermedad general por las principales categorías y subsidios*

Categoría	ITT con estatus EG (n = 533)	Promedio de días de ITT por EG	Días acumulados de ITT	Ingreso perdido por días acumulados de ITT (MXN)
Auxiliar de enfermería	66	15.15	1000	71,200.00
Enfermera general	63	16.84	1061	91,246.00
Medico no familiar	55	22.62	1244	186,102.04
Auxiliar de limpieza e higiene	35	13.6	476	27,036.80
Enfermera especialista	34	19.11	650	63,700.00
Auxiliar universal de oficinas	22	11.86	261	17,748.00
Enfermera jefa de piso	16	12.94	207	24,674.40
Asistente médica	12	23.16	278	19,793.60
Camillero	11	12.1	133	8884.40
Otras categorías	219	16.95	3714	-

ITT: incapacidad temporal para el trabajo; EG: enfermedad general; MXN: pesos mexicanos
*Debido a que se cuenta con un total de 61 categorías, se describen únicamente las principales. No se hizo cálculo del ingreso perdido (MXN) del resto de las categorías debido a la diferencia de sueldos de médicos residentes, médicos rotantes y contrataciones adicionales no programadas

vios al inicio de la ITT. En el año 2020, de acuerdo con el capítulo de Salud en el Trabajo de las Memorias Estadísticas del IMSS, se reportaron a nivel nacional 109,287 ET por COVID-19 y la calificación predominó en el género femenino con un 61%, similar a lo encontrado en este estudio (53%); según la ocupación, el 97% de estas calificaciones fueron reconocidas en trabajadores de la salud, principalmente en el personal de enfermería, al que le correspondió 40.4% de las ET reconocidas como COVID-19 a nivel nacional,[18] lo cual coincidió con los resultados encontrados en el HOncol del CMN SXXI, con un 42.14% de las calificaciones, y también fue la principal categoría descrita en el estudio de Piapan *et al.* en trabajadores de la salud de Italia, en el que representó el 38.3% de la población[19] y en el de Pérez-Izquierdo *et al.*, en una población mexicana también de trabajadores IMSS, con un 37.4%.[20] Se trata de un hallazgo esperado, dado que enfermería representa la mayor parte de contrataciones en los hospitales y a su vez participan directamente en la atención de pacientes. En el estudio realizado por Nienhaus *et al.*, un 83.1%[21] de la población estudiada contó con resultado positivo de prueba RT-qPCR, mientras que en el de Reynoso-Noverón *et al.* reportaron un resultado positivo de la misma prueba diagnóstica en 9.6% de los trabajadores del Instituto Nacional de Cancerología,[5] el cual brinda atención médica a población derechohabiente con las mismas características que en nuestro estudio y que tampoco fue convertido para atención a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmatorio de COVID-19. Dicho porcentaje fue mucho menor que el 57% encontrado en nuestro estudio. Suárez-García *et al.*[22] reportaron una mediana de edad de 42 años en los trabajadores de salud de su estudio, la cual es ligeramente mayor que la encontrada en nuestra población trabajadora (40 años). Asimismo, fue el grupo de 40 a 49 años el que tuvo mayor calificación de ET, lo cual refleja la edad laboral más frecuente en el grupo de trabajadores de la salud. En la población de trabajadores del IMSS con diagnóstico de COVID-19 adscritos a diferentes unidades de medicina familiar o al Hospital General de Zona estudiado por Pedraza-Zárate *et al.,*[23] se encontraron como principales comorbilidades la obesidad (11.8%), diabetes mellitus (6.6%), asma bronquial (3.5%) e hipertensión arterial sistémica en combinación con otras (6.6%), al igual que en nuestro estudio; sin embargo, la más frecuente en los trabajadores de nuestra población fue la hipertensión arterial sistémica (24.44%), seguida por la obesidad (22.22%) y la diabetes mellitus tipo 2 (14.44%). Escobedo-de la Peña *et al.*[24] reportaron en una población de pacientes del IMSS una mayor letalidad en hombres que en mujeres, mientras que Cortés-Tellés *et al.*[25] refirieron una mortalidad en el 38% de la población que analizaron y sobresalió el género masculino en el 71% sobre el femenino; en nuestro estudio, el 83% de las defunciones de la población trabajadora del HOncol ocurrieron en hombres. Con relación a los días de ITT, se observaron incapacidades más prolongadas en pacientes que contaban con alguna comorbilidad. La ITT más prolongada en quien se reconoció la COVID-19 como ET fue de 61 días y de 313 días por EG, lo cual descarta una posible relación entre el reconocimiento de la ET y el número de días otorgados de ITT. Las ITT reconocidas como ET, con diagnóstico confirmado (U07.1) en el NSSA y con resultado positivo de RT-qPCR tuvieron una mediana de 17 días de incapacidad, lo cual estandarizó de forma general el tiempo de recuperación, sin mostrar diferencias por género. El grupo de médicos no familiares (excluyendo a los médicos residentes) acumuló 1244 días por ITT subsidiados como EG y superó al resto de los grupos contractuales, a pesar de

no ser la categoría con mayor población, lo que nos lleva a deducir en primera instancia que tuvieron el mayor número de incapacidades prolongadas y requirieron más tiempo para lograr una recuperación clínica. El segundo hallazgo es que simultáneamente fue el grupo con mayor impacto económico al no contar con un subsidio correspondiente a ET, explicado por el tabulador de sueldos base.

El presente estudio evalúo la calificación de ET. La principal fortaleza es que se cuenta en el HOncol con el departamento de SPPSTIMSS, lo cual favorece el trato directo con la población de estudio; sin embargo, no se consideró el motivo por el cual los trabajadores no acudieron a realizar el trámite, ya que es responsabilidad y decisión personal, aun cuando se mencionaban los beneficios al personal que acudía para pedir informes sobre el trámite, la mayoría decidía hacerlo en otro momento. Otra de las limitaciones fue que una parte de los expedientes no contaba con actualización de somatometría, lo que pudo condicionar una baja prevalencia en el diagnóstico de sobrepeso y obesidad. Con esto, se planea en futuros estudios conocer las causas de la baja prevalencia del reconocimiento de ET, a fin de que el proceso sea más práctico y eficiente en beneficio de los trabajadores, así como saber las causas por las que deciden no finalizar el trámite. Finalmente, se pretende a futuro identificar si el contagio fue de origen laboral o extralaboral.

Conclusiones

La prevalencia de ET fue baja. Gran parte del personal mostró poco interés por acudir a su UMF para finalizar el proceso a pesar del otorgamiento de facilidades por el departamento de SPPSTIMSS para iniciar la realización del trámite, con la intención de mantener las prestaciones en especie y económicas a las que tienen derecho, ya que la realización del trámite es responsabilidad y decisión del trabajador.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Enfermedad del Coronavirus (COVID-19). Washington, DC: OPS/OMS; 26 agosto de 2020. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53100EpiUpdate26August2020_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y
2. Secretaría de Salud. Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral. México: Secretaría de Salud; octubre de 2021. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/10/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_20211008.pdf
3. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad del Coronavirus (COVID-19). Washington, DC: OPS/OMS; 21 agosto de 2021. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-21-agosto-2021
4. Panamerican Health Organization/World Health Organization. Region Of the Americas Update 3 February 2022. Washington, DC: PAHO/WHO. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55822/COVID19DailyUpdate3February2022_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Reynoso-Noverón N, Pérez-Peralta L, Vilar-Compte D, et al. SARS-CoV-2 positivity rates in asymptomatic workers at a cancer referral center in Mexico City: A prospective observational study in the context of adapting hospitals back to regular practice. Am J Infect Control. 2021;49(12):1469-73. doi: 10.1016/j.ajic.2021.09.013
6. Al Maskari Z, Al Blushi A, Khamis F, et al. Characteristics of healthcare workers infected with COVID-19: A cross-sectional observational study. Int J Infect Dis. 2021;102:32-6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.009
7. Secretaría de Salud. COVID-19 México. Personal de salud. 23 de agosto de 2020. México: Secretaría de Salud; 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/571865/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.08.23.pdf
8. Secretaría de Salud. Informe integral de COVID-19 en México. Número 08-2022. México: Secretaría de Salud; 6 de julio de 2022. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-08-22-Int_COVID-19.pdf
9. Bravo-García E, Ortiz-Pérez H. La mortalidad por COVID-19 en México. Boletín sobre COVID-19. México: Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; 2 de noviembre de 2021. Disponible en: https://sites.google.com/view/saludpublica-unam-boletincovid/home
10. Fernández-Rojas MA, Luna-Ruiz Esparza MA, Campos-Romero A, et al. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and pre-symptomatic people. Int J Infect Dis. 2021;104:572-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.086
11. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ley del Seguro Social. México: IMSS; última reforma 31 de julio de 2021. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/leyes/LSS.pdf
12. Ley Federal del Trabajo. Diario Oficial de la Federación. México: Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión; última reforma 2 de julio de 2019. Disponible en: https://genero.congresocdmx.gob.mx/wp-content/uploads/2019/08/Ley-federal-del-trabajo.pdf
13. Instituto Mexicano del Seguro Social. Reglamento de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social. México: IMSS; 30 de noviembre de 2006. Disponible en: http://

www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/reglamentos/4045.pdf
14. Sandal A, Yildiz AN. COVID-19 as a Recognized Work-Related Disease: The Current Situation Worldwide. Saf Health Work. 2021;12(1):136-8. doi: 10.1016/j.shaw.2021.01.001
15. Instituto Mexicano del Seguro Social. Criterios de calificación para los casos con Coronavirus (COVID-19) como Enfermedad de Trabajo. Circular No. 099001300000/068/2020. México: IMSS; 2020. Disponible en: ttp://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/COVID-19/documentos/2021-01-Ofc_068_%20ET.pdf
16. Instituto Mexicano del Seguro Social. Proceso de reconocimiento de la Incapacidad Temporal para el Trabajo con diagnóstico de COVID-19 y probable COVID-19, como Enfermedad de Trabajo en trabajadores del IMSS. Circular No. 099001300000/154/2020. México: IMSS; 2020. Disponible en:http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/COVID-19/documentos/CIRC-2020-154-DPES.pdf.
17. Martí-Amengual G, Sanz-Gallen P, Arimany-Manso J. Medico-legal assessment of the COVID-19 infection in workplace. Rev Med Esp Legal. 2020;46(3):146-52. doi: 10.1016/j.reml.2020.05.011
18. Instituto Mexicano del Seguro Social. Memoria Estadística 2020. Capitulo VII. Salud en el Trabajo. México: IMSS; 2020. Disponible en:https://www.imss.gob.mx/conoce-al-imss/memoria-estadistica-2020
19. Piapan L, De Michieli P, Ronchense F, et al. COVID-19 outbreak in healthcare workers in hospital in Trieste, North-east Italy. Journal of Hospital Infection 2020:106;626-628. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.08.012
20. Pérez-Izquierdo LE, Rivera-García R, Villarreal-Ríos E, et al. Incidencia de COVID-19 en trabajadores de salud. Actividad laboral y resguardo domiciliario. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(4):453-9. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/viewFile/4575/4411
21. Nienhaus A, Hod R. COVID-19 among Health Workers in Germany and Malaysia. Int J Environ Res Public Health. 2020;(17):4881. doi: 10.3390/ijerph17134881
22. Suárez-García I, Aramayona-López MJ, Sáez-Vicente A, et al. SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in a hospital in Madrid, Spain. Journal of Hospital Infection. 106(2020):357-63. doi: 10.1016/j.jhin.2020.07.020
23. Pedraza-Zárate M, Guillén-Salomón E, Aranda-Trejo R, et al. Características epidemiológicas de trabajadores con COVID-19 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(1):40-3. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/4201/4326
24. Escobedo-de la Peña, Rascón-Pacheco RA, Ascencio-Montiel IJ, et al. Hypertension, Diabetes and Obesity, Major Risk Factors for Death in Patients With COVID-19 in Mexico. Arch Med Res. 2021;52(4):443-9. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.12.002.
25. Cortés-Tellés A, López-Romero S, Mancilla-Ceballos R, et al. Risk Factors for Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: An Overview in a Mexican Population. Tuberc Respir Dis. 2020;83 Suppl 1:S46-54. doi: 10.4046/trd.2020.0095

Aportación original
Vol. 61
Núm. 5

Prevalencia y factores de riesgo de infección del tracto urinario en embarazadas

Prevalence and risk factors of urinary tract infection in pregnant women

Leonardo David Mera-Lojano[1a], Luis Alfonso Mejía-Contreras[1b], Stefanía Micaela Cajas-Velásquez[1c], Silvia Jessica Guarderas-Muñoz[2d]

Resumen

Introducción: las infecciones de tracto urinario (ITU) son las más prevalentes en embarazadas. Existen factores de riesgo asociados que predisponen a la adquisición de una ITU en el embarazo, las cuales pueden causar complicaciones graves para la madre y el hijo.
Objetivo: determinar la prevalencia de ITU y factores de riesgo asociados en mujeres embarazadas del Hospital Básico de Sangolquí.
Material y métodos: estudio observacional, transversal, analítico realizado en 570 embarazadas del 1 de enero de 2021 al 30 de agosto de 2022. La prevalencia y los factores de riesgo asociados a ITU se analizaron con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y razones de momios (RM).
Resultados: la prevalencia global de ITU en embarazadas fue de 37.7% (IC 95%: 33.7-41.7). La etiología más frecuente fue la *Escherichia coli* (65.4%), seguida por *Staphylococcus* spp. (21.8%). La edad de las mujeres gestantes osciló entre 12 y 45 años, promedio de 27.55 ± 7 años, de las cuales presentaron mayor riesgo de ITU aquellas con antecedentes de esta infección (RM 4.05; IC 95% 2.65-6.18), seguidas por aquellas con diabetes mellitus (RM 2.25; IC 95% 2.48-3.44) y sobrepeso (RM 1.48; IC 95% 1.05-2.10). En cuanto a la edad de gestación, el tercer trimestre fue un factor protector ante las ITU (RM 0.65; IC 95% 0.46-0.92).
Conclusiones: la prevalencia de ITU de las gestantes fue de 37.7%. La *Escherichia coli* fue la etiología más frecuente. El antecedente de ITU previa al embarazo fue el principal factor de riesgo.

Abstract

Background: Urinary tract infections (UTIs) are the most prevalent in pregnant women. There are associated risk factors that predispose the acquisition of a UTI in pregnancy, which can cause serious complications for mother and child.
Objective: To determine the prevalence of UTI and associated risk factors in pregnant women at the *Hospital Básico de Sangolquí*.
Material and methods: Observational, cross-sectional, analytical study conducted in 570 pregnant women from January 1 2021 to August 30 2022. The prevalence and risk factors associated with UTI were analyzed through 95% confidence intervals (95% CI) and odds ratio (OR) calculation.
Results: The global prevalence of UTI in pregnant women was 37.7% (IC 95% 33.7-41.7). The most frequent etiology was *Escherichia coli* (65.4%), followed by *Staphylococcus* spp. (21.8%). The age of pregnant women ranged from 12 to 45 years, with an average of 27.55 ± 7 years, out of which those with a previous history of UTI were at greater risk of presenting UTI (OR 4.05; 95% CI 2.65-6.18), followed by diabetes mellitus (OR 2.25; 95% CI 2.48-3.44), and overweight (OR 1.48; 95% CI 1.05-2.10). Regarding gestational age, the third trimester was a protective factor for UTI (OR 0.65; 95% CI 0.46-0.92]).
Conclusions: The prevalence of UTI for pregnant women was 37.7%. The most frequent etiology was *Escherichia coli*. A history of UTI prior to pregnancy was the main risk factor.

[1]Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Medicina. Quito, Ecuador
[2]Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Metodología e Investigación. Quito, Ecuador

ORCID: 0000-0002-4105-8095[a], 0000-0001-5425-5621[b], 0000-0001-5555-8608[c], 0000-0001-5196-7754[d]

Palabras clave
Factores de Riesgo
Infecciones del Tracto Urinario
Mujeres Embarazadas
Embarazo

Keywords
Risk Factors
Urinary Tract Infections
Pregnant Women
Pregnancy

Fecha de recibido: 18/01/2023

Fecha de aceptado: 15/03/2023

Comunicación con:
Silvia Jessica Guarderas Muñoz
sjguarderas@uce.edu.ec
593 9 8405 9812

Cómo citar este artículo: Mera-Lojano LD, Mejía-Contreras LA, Cajas-Velásquez SM, *et al.* Prevalencia y factores de riesgo de infección del tracto urinario en embarazadas. Rev Med Inst Med Seguro Soc. 2023;61(5):590-6. doi: 10.5281/zenodo.8316437

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son la segunda patología más frecuente en embarazadas y un factor de riesgo significativo son los cambios anatómicos, fisiológicos y de inmunosupresión que ocurren en gestantes.[1,2] Durante este periodo, el útero crece y produce un estrechamiento de la vejiga y un aumento de la frecuencia urinaria. A nivel fisiológico, la progesterona aumenta y causa estasis acompañada de dilatación y peristalsis ureteral, lo que genera un entorno óptimo para el crecimiento bacteriano.[3,4,5]

La prevalencia de ITU en embarazadas varía a nivel global entre 13-33%, con una bacteriuria asintomática de 8.7%. En Ecuador la incidencia de ITU es la más alta de la región. No hay suficientes datos de prevalencia en embarazadas; sin embargo, se ha reportado un estudio con 22.5%. Se estima que del 5-10% de mujeres embarazadas desarrollan algún tipo de ITU durante este periodo.[6]

Usar preservativos, tener nuevas parejas sexuales en el año, tener relaciones sexuales frecuentes, hábitos higiénicos, la edad materna, la retención de micción, los antecedentes de ITU, la diabetes mellitus (DM), la edad gestacional, el índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m^2, la anemia y la paridad son factores de riesgo predisponentes para desarrollar ITU durante el embarazo. El agente etiológico más frecuente de las ITU en gestantes es la *Escherichia coli* (80.47%), seguido de *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* B hemolítico, *Staphylococcus* spp. La virulencia de la bacteria y la susceptibilidad del huésped son los predictores de la gravedad de la infección.[6,7,8,9,10,11]

La bacteriuria asintomática se caracteriza por la ausencia de signos y síntomas, y la presencia de bacterias en orina; por otra parte, la bacteriuria sintomática presenta dolor abdominal inferior, disuria con o sin ardor al orinar acompañada de olor fuerte en orina. El diagnóstico de ITU se realiza por la presencia de bacterias en orina (≥ 100 000 unidades formadoras de colonias/mL) en urocultivo.[12,13,14]

Existen muchos estudios de prevalencia de ITU en embarazadas a nivel global, pero pocos realizados en población ecuatoriana que informen factores de riesgo. Por este motivo el estudio pretende, además de estimar la prevalencia, describir los factores de riesgo que puedan estar asociados a ITU en gestantes de Sangolquí.

Material y métodos

Estudio observacional, transversal-analítico, realizado en 570 gestantes que acudieron a control prenatal en el Servicio de Consulta Externa de Ginecología desde el 1 de enero de 2021 hasta el 30 de junio de 2022 en el Hospital Básico de Sangolquí, del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, cantón Rumiñahui, en la Ciudad de Sangolquí.

Se incluyeron todas las pacientes embarazadas registradas en la base de datos del hospital al momento del estudio que pertenecieran a cualquier grupo etario, independientemente de la edad gestacional. El diagnóstico de ITU en gestantes se realizó mediante la uso de los códigos CIE-10: Infecciones de las vías genitourinarias en el embarazo (O23), Infección del riñón en el embarazo (O230), Infección de la vejiga urinaria en el embarazo (O23.1), Infección de la uretra en el embarazo (O23.2), Infección de otras partes de las vías urinarias en el embarazo (O23.3), Infección no especificada de las vías urinarias en el embarazo (O23.4), Otras infecciones de las vías genitourinarias en el embarazo (O23.9) o urocultivos en aquellos casos en los que la probabilidad de ITU fuera moderada o imprecisa. Se utilizaron los códigos CIE-10, ya que durante el embarazo la orina es más básica, la obstrucción del flujo de orina es más común (especialmente hacia el final del embarazo), al igual que la proteinuria, la diabetes y la anemia; además, tomar una muestra de análisis de orina es difícil, sobre todo durante el tercer trimestre, lo que provoca que se detecten proteínas y bacterias que no siempre significan una infección, sino que más bien pueden ser el resultado de la contaminación de la muestra por secreciones vaginales.

Se excluyeron mujeres con datos incompletos de las historias clínicas, mal clasificadas por el código de CIE-10, gestantes que no contaban con urocultivos positivos o no tenían sintomatología. Los datos fueron proporcionados de manera anónima por el Área de Estadística y Laboratorio del Hospital Básico de Sangolquí.

Laboratorio

Los resultados de los urocultivos se interpretaron de la siguiente manera:

1. Negativo: no presenta crecimiento de microorganismos a las 48 horas, crecimiento inferior a 10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL), crecimiento de patógenos no infecciosos, crecimiento o flora bacteriana mixta (más de dos organismos).

2. Positivo: presencia de uropatógeno con un crecimiento mínimo de 10^5 UFC/mL.

Definiciones

- Bacteriuria asintomática: cultivo de orina positivo (crecimiento de al menos 10^5 UFC/mL) en mujeres sin síntomas de una ITU.
- Partos: cantidad de fetos expulsados con anterioridad por cesárea o parto normal. Se catalogó como nulípara, primípara y multípara. Para esto se dividió según el número de partos 0, 1 y > 1 respectivamente.
- Sintomatología: polaquiuria, disuria, hematuria y piuria, dolor lumbar.
- Diabetes: la DM 1 y 2 y DM gestacional (DMG) fueron diagnósticos clínicos realizados por los médicos tratantes.

Análisis estadísticos

Se obtuvieron 570 pacientes embarazadas durante el periodo de estudio y se trabajó con todo el marco muestral. De estas se registraron variables clínico-epidemiológicas: edad, talla, peso, IMC, diabetes, antecedente de ITU, edad gestacional, síntomas, partos e infección de tracto urinario.

Los resultados se expresaron mediante estadística descriptiva; para variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central, promedios (±) y desviación estándar (DE) o rangos intercuartílicos (RIC) como medidas de dispersión, según la evaluación de normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes absolutos y relativos.

Con la finalidad de estimar una posible relación entre los factores predisponentes e ITU se calculó la razón de momios (RM) con su intervalo de confianza de 95% (IC 95%).

Los predisponentes se compararon entre los 2 subgrupos (con ITU y sin diagnóstico de ITU) y se confrontaron los respectivos valores con pruebas *t* de Student para 2 proporciones de grupos independientes. La significación estadística se asumió con un valor de $p < 0.05$.

La información se registró en *Microsoft Excel*, versión 17.0 (2019), y la estadística descriptiva se realizó con *IBM SPSS*®, versión 25.0 (*Inc., Chicago, Illinois, USA*).

Cualquier dato de identificación de los pacientes se mantuvo en absoluta confidencialidad. El presente estudio fue evaluado y aprobado por los comités de ética del hospital.

Aspectos éticos

Para la realización del presente estudio se obtuvo la aprobación de los directores del Hospital Básico de Sangolquí (HBS), el cual entregó la base de datos anonimizada en el origen. Los datos fueron registrados en una planilla *ad hoc* y se asignó un código a cada paciente, con lo que se resguardó la confidencialidad, el anonimato y la privacidad de la información de las participantes.

Resultados

Durante el periodo de estudio, un total de 585 pacientes gestantes fueron atendidas. Se excluyeron 11 por no cumplir con los criterios de inclusión. De las 574 restantes, se excluyeron 4 por tener datos incompletos en las historias clínicas o por estar mal clasificadas. Se analizaron un total de 570 pacientes embarazadas.

La edad de las gestantes osciló entre 12 y 45 años, con una media de 27.55 ± 7 años y el 48.8% perteneció al grupo etario de 21-30 años (n = 278). El peso registrado fue de 69.74 ± 13.23, con una talla de 154.11 ± 6.27 y según el IMC el 43.3% (n = 247) presentaron obesidad, el 50.4% (n = 287) de las pacientes estaban en el tercer trimestre de gestación y fueron el grupo más frecuente (cuadro I).

Prevalencia de infección de tracto urinario

Se realizaron urocultivos en 287 de las pacientes, de las cuales 78 fueron positivas para algún microorganismo. No todas las pacientes presentaron síntomas de ITU. Luego de la revisión de los códigos CIE-10 de las historias clínicas, se identificaron 137 gestantes adicionales con diagnóstico de ITU.

La prevalencia de ITU en el estudio fue de 37.7% (n = 215), IC 95% 33.7-41.7, mediante urocultivo o código CIE-10. El 27.18% (n = 78), IC 95% 22-32.3, de los cultivos fueron positivos, equivalente al 13.68% de la población total. La bacteriuria asintomática se presentó en 15.97% (n = 46) de los urocultivos y en 8.07% de la población total.

Se aislaron 9 organismos diferentes del total de cultivos positivos. El organismo predominante fue la *Escherichia coli* con el 65.4% (cuadro II).

La sensibilidad a los antibióticos fue la siguiente: amoxicilina (41.3%), ampicilina (13%), ampicilina + sulbactam (30.4%), cefalexina (30.4%), cefazolina (71.7%), cefuroxima (58.7%), fosfomicina (45.7%), nitrofurantoína (52.2%), cef-

Cuadro I Características demográficas de las participantes del estudio (n = 570)

Variables	Total		Pacientes sin ITU		Pacientes con ITU		*p*
	n	%	*n*	%	*n*	%	
Embarazadas	570	100	355	62.3	215	37.7	
Edad							
< 20	101	17.7	56	15.77	45	20.93	0.1192
21-30	278	48.8	172	48.45	106	49.3	0.8437
31-40	170	29.8	113	31.83	57	26.51	0.1790
41-50	21	3.7	14	3.94	7	3.26	0.6731
Diabetes	110	19.3	51	14.37	59	27.44	0.0002
Edad gestacional							
Primer trimestre	72	12.6	40	11.27	32	14.88	0.2591
Segundo trimestre	211	37	122	34.37	89	41.4	0.0925
Tercer trimestre	287	50.4	193	54.37	94	43.72	0.0140*
IMC kg/m^2							
Peso normal (< 25)	112	19.6	73	20.56	39	18.14	0.4805
Sobrepeso (25-30)	211	37	119	33.52	92	42.79	0.0266*
Obesidad (> 30)	247	43.3	163	45.91	84	39.07	0.1103
Antecedente de ITU	120	21.1	43	12.11	77	35.81	< 0.0001*
Partos							
Nulípara	235	41.23	140	39.44	95	44.19	0.2644
Primípara	153	26.84	97	27.32	56	26.04	0.7387
Multípara	182	31.92	118	33.23	64	29.77	0.3890

ITU: infecciones del tracto urinario; IMC: índice de masa corporal
*Una p < 0.05 fue estadísticamente significativa

triaxona (58.7%). Se destaca una resistencia para amoxicilina, ampicilina y cefalexina.

En cuanto a los factores de riesgo analizados, encontramos que de las gestantes con ITU, la diabetes se presentó en el 27.44% (n = 59) y el 35.81% (n = 77) presentó antecedente previo al embarazo. En cuanto a la paridad, el grupo más frecuente en gestantes con ITU fueron las nulíparas, con 44.19% (n = 95) (cuadro I).

Cuadro II Microorganismos aislados en embarazadas con infección de tracto urinario

Microorganismos	*n*	%
Cándida	1	1.3
Escherichia coli	51	65.4
Enterobacter spp.	2	2.6
Proteus penneri	2	2.6
Staphylococcus aureus	8	10.3
Staphylococcus epidermidis	9	11.5
Staphylococcus saprophiticus	3	3.8
Streptococcus agalactiae	2	2.6

El sobrepeso (RM 1.48; IC 95% 1.05-2.10), el antecedente de ITU previa al embarazo (RM 4.05; IC 95% 2.65-6.18) y la diabetes mellitus (RM 2.25; IC 95% 2.48-3.44) se comportaron como factores de riesgo para ITU en el estudio. No se observó asociación entre ITU gestacional y obesidad, edad, partos y edad gestacional (primer y segundo trimestre). La edad gestacional en mujeres que estaban en el tercer trimestre de embarazo fue un factor protector de ITU (RM 0.65; IC 95% 0.46-0.92). En relación con la edad y los partos, los resultados obtenidos fueron independientes de la ITU en gestantes (cuadro III).

Discusión

Las ITU en las mujeres son de las infecciones más prevalentes que ocurren en varias etapas de la vida; sin embargo, el embarazo y el periodo perinatal son fases generalmente marcadas por infecciones urinarias frecuentes que pueden inducir complicaciones, como abortos prematuros, bajo peso al nacer, hipertensión, infección sistémica, anemia, etcétera. Entre los factores de riesgo se destacan diabe-

Cuadro III Factores de riesgo asociados a ITU en gestantes

Variables	RM	IC 95%	*p*
Antecedente de ITU previa al embarazo	4.05	2.65-6.18	< 0.0001*
Diabetes mellitus	2.25	1.48-3.44	0.0002*
Edad			
< 20 años	1.41	0.91-2.18	0.1192
20-30 años	1.04	0.74-1.45	0.8437
31-40 años	0.77	0.53-1.13	0.1790
41-50 años	0.82	0.33-2.06	0.6731
Edad gestacional			
Primer trimestre	1.38	0.84-2.27	0.2591
Segundo trimestre	1.35	0.95-1.91	0.0925
Tercer trimestre	0.65	0.46-0.92	0.0140*
IMC			
Peso normal	0.86	0,56-1,32	0.4805
Obesidad	0.76	0.54-1.07	0.1103
Sobrepeso	1.48	1.05-2.10	0.0266*
Partos			
Nulípara	12.16	0.86-1.71	0.2644
Primípara	0.94	0.64-1.38	0.7387
Multípara	0.85	0.59-1.23	0.3890

ITU: infecciones del tracto urinario; RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal
*Una $p < 0.05$ fue estadísticamente significativa

tes, antecedentes de infecciones previas, edad gestacional, paridad e IMC > 35 kg/m^2.[15,16,17,18]

En relación con la prevalencia de ITU, la evidencia arrojó datos que son variables y que oscilan entre el 10% y el 40%.[6,18] Los resultados del presente estudio establecieron una prevalencia de 37.7% de ITU en mujeres embarazadas. Esta variabilidad en las prevalencias reportadas puede deberse posiblemente a que se trata de diversas poblaciones demográficas, técnicas de diagnóstico diferentes, o puntos de corte para bacteriuria que difieren entre sí.[18,19,20]

En cuanto al tipo de infección urinaria más frecuente, se evidenció que la prevalencia de bacteriuria asintomática fue del 8.07%, mientras que en la mayoría de las gestantes se reportó un urocultivo positivo para *Escherichia coli*, hallazgos similares a los reportados en otros estudios.[6,10]

Respecto a los resultados obtenidos de los factores de riesgo, la edad materna en nuestro estudio no resultó ser significativa, a pesar de que hay estudios que reportan que el grupo etario de 20 a 24 años suele ser el que tiene mayor prevalencia de ITU en gestantes.[21,22,23] Similar situación se observó en lo relacionado con la edad gestacional, en la que tampoco se evidenciaron diferencias en función del trimestre de embarazo en que estaban las gestantes; sin embargo, el tercer trimestre resultó ser un factor protector (RM 0.65; IC 95% 0.46-0.92). Esto podría explicarse gracias a que es en este periodo cuando se programan varias visitas de control médico en las que se pueden proporcionar profilaxis para prevenir infecciones en los últimos días de gestación.[6]

Por otro lado, se encontró que el 21.1% de las mujeres con ITU tenían antecedentes de infecciones, y que esto incrementa en 4 veces el riesgo de presentar ITU en las gestantes, hallazgo que también fue reportado en otro estudio en el que se estableció que presentar antecedente de ITU incrementa en 2 veces el riesgo de desarrollar la infección durante el embarazo, lo que podría explicarse debido al aumento del riesgo de desarrollar cepas de resistencia entre las mujeres embarazadas que tenían antecedentes de ITU.[19]

En relación con el estado nutricional, el grupo con sobrepeso fue el de mayor prevalencia en gestantes con ITU (42.8%) y se asoció débilmente con ITU (RM 1.48; IC 95% 1.05-2.10]). Los resultados de otras investigaciones muestran que las gestantes tanto con sobrepeso como con obesidad presentan riesgo de ITU.[6,18]

La diabetes constituye un factor de riesgo significativo de ITU para mujeres gestantes, dado que aumenta su riesgo de ITU 2 veces (RM 2.25; IC 95% 1.48-3.44). Esto

puede deberse a que de acuerdo con la evidencia, el 14% de las mujeres con diabetes tipo 1 y el 23% de las mujeres con diabetes tipo 2 son diagnosticadas con infecciones urinarias; sin embargo, existe evidencia contradictora, relacionada con este factor de riesgo, en la que se reporta que la diabetes es un factor de riesgo débil, por lo que es necesario hacer más investigaciones relacionadas con este factor.[7,10,11,24]

En cuanto al número de partos, se encontró que no existen diferencias significativas en función de los estratos estudiados; sin embargo, un metaanálisis reportó que la multiparidad se comporta como un factor de riesgo para desarrollar ITU (RM 1.59; IC 95% 1.01-2.50), lo que podría deberse a que se presentan cambios de acuerdo con el número de partos y que son más susceptibles de ocurrir en mujeres que han tenido embarazos en rápida sucesión, variable que no fue analizada en nuestro estudio.[19]

Una limitante del presente estudio fue la falta de urocultivos en todas las mujeres que participaron, lo que podría ocasionar posibles casos no diagnosticados y, por lo tanto, la prevalencia de infección reportada podría ser más alta que 37.7%.

Conclusiones

La prevalencia de infección urinaria en gestantes en el grupo de estudio de Ecuador fue de 37.7% (IC 95% 33.7-41.7). La etiología más frecuente fue la presencia de *Escherichia coli* (65.4%), seguida de *Staphylococcus* spp. (11.5%). La edad materna con mayor prevalencia de ITU fue la de 21 a 30 años y en su mayoría (50.4%) estaban en el tercer trimestre de embarazo al presentar la ITU. Se encontró como principal factor de riesgo presentar antecedentes de ITU (RM 4.05; IC 95% 2,65-6,18), seguido de diabetes mellitus (RM 2.25; IC 95% 1.48-3.44) y sobrepeso (RM 1.48; IC 95% 1.472.10), y quedaron fuera la paridad y la edad, ya que ningún resultado se registró como factor de riesgo para ITU en el embarazo. Se encontró un factor protector: la edad gestacional en el tercer trimestre (RM 0.65; IC 95% 0.46-0.92).

Debido a la alta prevalencia de ITU en nuestro estudio, se recomiendan más investigaciones en Ecuador para establecer otros factores y riesgos en nuestra población.

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

Referencias

1. Abou Heidar N, Degheili J, Yacoubian A, et al. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. Urol Ann. 2019;11(4):339-46. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6798292/
2. Jojan J, Davane M, Dawle C, et al. Asymptomatic Bacteriuria in Pregnant Women from Rural Area of Latur District of Maharashtra, India. JKIMSU;2017(6)3. Disponible en: https://www.jkimsu.com/jkimsu-vol6no3/JKIMSU,%20Vol.%206,%20No.%203,%20July-September%202017%20Page%2048-54.pdf
3. Johnson B, Stephen BM, Joseph N, et al. Prevalence and bacteriology of culture-positive urinary tract infection among pregnant women with suspected urinary tract infection at Mbarara regional referral hospital, South-Western Uganda. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):159. doi: 10.1186/s12884-021-03641-8
4. Ngong IN, Fru-Cho J, Yung MA, et al. Prevalence, antimicrobial susceptibility pattern and associated risk factors for urinary tract infections in pregnant women attending ANC in some integrated health centers in the Buea Health District. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):673. doi: 10.1186/s12884-021-04142-4
5. Víquez M, Chacón C, Rivera S. Infecciones del tracto urinario en mujeres embarazadas. Revista Médica Sinergia. 2020;5(5):e482. Disponible en: https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/482/824
6. Espitia de la Hoz FJ. Infección Urinaria en Gestantes: Prevalencia y Factores Asociados en el Eje Cafetero, Colombia, 2018-2019. Urología Colombiana. 2021;30(2):98-104
7. Barros De Castro L, Montserrat S, Reynal G. Frecuencia de infección de las vías urinarias en el embarazo. Revista de Investigación Científica y Tecnológica. 2020;4(2):105-14.
8. Sanín D, Calle C, Jaramillo C, et al. Prevalencia etiológica de infección del tracto urinario en gestantes sintomáticas, en un hospital de alta complejidad de Medellín, Colombia, 2013-2015. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2019;70(4):243-52. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v70n4/2463-0225-rcog-70-04-00243.pdf
9. Bukola A, Lillian A, Henrietta S, et al. Prevalence of Urinary Tract Infection among Pregnant Women Receiving Antenatal Care in Two Primary Health Care Centres in Karu Nasarawa State, Nigeria. Microbiol Res J Int. 2016;12(3):1-8.
10. Abou Heidar N, Degheili J, Yacoubian A, et al. Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice. Urology Annals. 2019;11:339-46.
11. Jagtap S, Harikumar S, Vinayagamoorthy V, et al. Comprehensive assessment of holding urine as a behavioral risk factor for UTI in women and reasons for delayed voiding. BMC Infect Dis. 2022;22(1):521. doi: 10.1186/s12879-022-07501-4.
12. Zambrano R, Macías A, Reyes R. Vista de Factores de riesgo para la prevalencia de infecciones de vías urinarias en mujeres de 18 a 34 años de edad. VIVE. 2019;2(4):25-32. Disponible en: https://revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/21/93

13. Wabe YA, Reda DY, Abreham ET, et al. Prevalence of Asymptomatic Bacteriuria, Associated Factors and Antimicrobial Susceptibility Profile of Bacteria Among Pregnant Women Attending Saint Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:923-32. doi: 10.2147/TCRM.S267101
14. Mwei MK, McHome B, John B, et al. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women attending antenatal care at Kilimanjaro Christian Medical Centre in Northern Tanzania. Tanzan J Health Res. 2018 sep 30;20(4). doi: 10.4314/thrb.v20i4.8
15. Szweda H, Jóźwik M. Urinary tract infections during pregnancy - an updated overview. Dev Period Med. 2016;20(4):263-72.
16. Suárez-Lima GS, Romero-Urrea HE, Gónzalez-Irrasabal BL, et al. Factores que inciden en las infecciones genitourinarias en mujeres embarazadas de 17 a 25 años. Centro Studi Sea. 2019(15):58-66. doi: 10.19248/ammentu.347
17. Valdevenito J, Álvarez D. Infección urinaria recurrente en la mujer. Revista Médica Clínica Las Condes. 2018;29(2):222-31.
18. Schneeberger C, Kazemier BM, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in special patient groups: women with diabetes mellitus and pregnant women. Curr Opin Infect Dis. 2014;27(1):108-14.
19. Getaneh T, Negesse A, Dessie G, Desta M, Tigabu A. Prevalence of Urinary Tract Infection and Its Associated Factors among Pregnant Women in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021 [citado 2022 ago 13]; Available from: https://doi.org/10.1155/2021/6551526
20. Azami M, Jaafari Z, Masoumi M, et al. The etiology and prevalence of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in pregnant women in Iran: A systematic review and Meta-analysis. BMC Urol. 2019;19(1):1-15. Disponible en: https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-019-0454-8
21. Rodríguez W. Infección urinaria gestacional como fuente de complicaciones perinatales y puerperales. 2019. Disponible en: https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/biociencias/article/view/5341/4646
22. Mariscal-García RS, Ortiz-Navarrete AA, García-Larreta FS, et al. Factores de riesgo y prevalencia de infecciones de vías urinarias en mujeres embarazadas menores de 20 años de edad en el Hospital Matilde Hidalgo Procel desde Enero hasta Diciembre del año 2013. Dialnet. 2019;5(3):456-71. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7154269
23. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. Arch Med Sci. 2015;11(1):67.
24. Schneeberger C, Erwich JJHM, van den Heuvel ER, et al. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in pregnant women with and without diabetes: Cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;222:176-81.

Aportación original
Vol. 61
Núm. 5

Diferencias psicopatológicas entre pacientes adolescentes del sexo femenino con y sin intento de suicidio

Psychopathological differences between female adolescent patients with and without suicide attempt

María Patricia Martínez-Medina[1a], Catalina González-Forteza[2b], Ferran Padrós-Blázquez[3c]

Resumen

Introducción: tradicionalmente se ha relacionado la psicopatología con el riesgo suicida, más si se toma en consideración que los recientes metaanálisis sobre la relación entre algunos trastornos mentales y el riesgo de tentativa suicida no son concluyentes, y se han realizado con muestras no clínicas.
Objetivo: establecer las diferencias psicopatológicas entre pacientes adolescentes del sexo femenino con y sin intento suicida.
Material y métodos: estudio comparativo, prospectivo, correlacional y transversal. Se utilizó una muestra de 50 participantes de sexo femenino, distribuidas en dos grupos: el de casos, (n = 25), compuesto por pacientes entre 15 y 19 años con intento suicida y un grupo control (n = 25) de pares sin historia de tentativa. Se aplicaron los siguientes instrumentos: la Escala de Impulsividad de Plutchik, la Escala de Desesperanza de Beck, el K-Sads-PL, la Escala de Ideación Suicida de Beck y la Hamilton de Depresión.
Resultados: se encontró mayor presencia de los trastornos evaluados: trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de pánico en el grupo con intento suicida. Además, el grupo caso obtuvo mayor puntución media en las escalas de Desesperanza de Beck, de Ideación Suicida de Beck, la Hamilton de Depresión y la de Impulsividad de Plutchik.
Conclusiones: los resultados coinciden con la mayoría de estudios previos. Se sugiere hacer intervenciones preventivas en casos donde se detecte un riesgo considerablemente aumentado.

Abstract

Background: Traditionally, psychopathology has been related to suicide risk, furthermore if we bear in mind that the recent meta-analysis on the relationship between some mental disorders and the risk of suicide attempt are inconclusive, and have been performed with non-clinical samples.
Objective: To establish the psychopathological differences between female adolescent patients with and without suicide attempt.
Material and methods: Comparative, prospective, correlational and cross-sectional study. A sample of 50 female participants was used, divided into 2 groups: one of cases, (n = 25), made up of female patients between 15 and 19 years of age with suicide attempt, and a control group of pairs (n = 25) with no history of suicide attempt. The following instruments were applied: the Plutchik Impulsivity Scale, the Beck Hopelessness Scale, the K-Sads-PL, the Beck Suicidal Ideation Scale, and the Hamilton Depression Scale.
Results: A greater presence of the disorders evaluated was found: major depressive disorder, dysthymic disorder, generalized anxiety disorder and panic disorder in the group with suicide attempt. Furthermore, the case group obtained higher mean scores on the Beck Hopelessness Scale, the Beck Suicidal Ideation Scale, the Hamilton Depression Scale and the Plutchik Impulsivity Scale.
Conclusions: The results agree with most of previous studies. It is suggested to carry out preventive interventions in cases where a considerably increased risk is detected.

[1]Secretaría de Salud, Hospital Civil “Dr. Miguel Silva”, Servicio de Medicina Interna. Morelia, Michoacán, México
[2]Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Investigación en Ciencias Médicas. Ciudad de México, México
[3]Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Facultad de Psicología, Departamento de Psicología de la Salud. Morelia, Michoacán, México

ORCID: 0000-0002-0825-5943[a], 0000-0001-9684-466X[b], 0000-0001-8911-8096[c]

Palabras clave
Ideación Suicida
Trastornos de Ansiedad
Trastornos Afectivos
Adolescente

Keywords
Suicidal Ideation
Anxiety Disorders
Affective Disorders
Adolescent

Fecha de recibido: 16/12/2022

Fecha de aceptado: 21/03/2023

Comunicación con:
María Patricia Martínez Medina
dra_pmartinez@yahoo.com.mx99
443 155 0202

Cómo citar este artículo: Martínez-Medina MP, González-Forteza C, Padrós-Blázquez F. Diferencias psicopatológicas entre pacientes adolescentes del sexo femenino con y sin intento de suicidio. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):597-602. doi: 10.5281/zenodo.8316441

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el suicidio y la conducta suicida son un problema mundial de salud pública,[1] además de que se ha observado un incremento notable en los últimos 50 años.[2] Es importante señalar que ambos fenómenos son prevenibles si se realizan intervenciones adecuadas.[3] La OMS ha señalado al suicidio como la segunda causa de muerte en jóvenes y representa 1.4% de todos los decesos en todas las edades en el mundo, y en este caso se ubica como la decimoctava causa de muerte.[4] Se ha estimado que cerca de un millón de personas mueren cada año por suicidio y que aproximadamente 10 millones lo intentan.[4] Por otro lado, diferentes estudios señalan que las mujeres muestran mayores índices en cuanto a la ideación[5] y el intento[6] respecto de los varones, motivo por el cual se hace especialmente relevante estudiar los factores de riesgo en las mujeres. Tanto la ideación como la tentativa suicida se presentan con mayor frecuencia en jóvenes y ancianos.[5,6]

En adultos se ha estimado que los trastornos psicóticos incrementan el riesgo suicida hasta 13 veces, los trastornos del estado de ánimo 12, los trastornos de personalidad 8, los trastornos por uso de sustancias y los trastornos de ansiedad 4 veces respecto de la población sin trastornos mentales.[7,8] Por otro lado, se ha estimado en pacientes jóvenes que padecer cualquier trastorno mental multiplica casi por 4 el riesgo de intento de suicidio, y se multiplica por 6 en el caso de padecer un trastorno afectivo.[9] El elevado riesgo suicida en trastornos afectivos en población adulta ha sido ampliamente reportado,[8,10] aunque en el estudio de Chioqueta *et al.*[11] realizado con población adulta, hallaron mayor riesgo en el trastorno depresivo mayor y bipolar, pero no en la distimia. También se ha reportado mayor riesgo de sucidio en trastornos de la personalidad,[8] trastornos de control de los impulsos,[10] trastornos de ansiedad[8,10] en población adulta, aunque no se halló riesgo significativo en otros estudios con población adolescente[9] y población adulta.[11] También se ha reportado relación con el abuso de sustancias[10] en población adulta, pero no se halló relación significativa en el estudio de Gili *et al.*[9] realizado en población juvenil.

Por otro lado, existen una serie de variables transdiagnósticas que se han relacionado con el riesgo de suicido, entre ellas la desesperanza.[12,13] Esta se ha asociado con riesgo suicida elevado y con un riesgo casi dos veces mayor de intento de suicidio.[12,13] Otra variable transdiagnóstica importante relacionada con el suicidio es la impulsividad. El bajo control inhibitorio y la toma de decisiones impulsivas se han asociado con la conducta suicida.[14]

Tomando en consideración que los recientes metaanálisis sobre la relación entre algunos trastornos mentales y el riesgo de tentativa suicida no son concluyentes, además de que se han realizado con muestras no clínicas, se propone estudiar las posibles diferencias psicopatológicas entre una muestra de pacientes adolescentes suicidas y sus pares sin tentativa respecto a la prevalencia de trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, así como el grado de desesperanza, impulsividad e ideación suicida.

Material y métodos

Se hizo un estudio comparativo, prospectivo, correlacional y transversal. La muestra estuvo conformada por 50 pacientes de sexo femenino entre 15 y 19 años que solicitaron atención en el Centro Michoacano de Salud Mental (CEMISAM) o en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM). Se consideraron 2 grupos: la muestra de casos estuvo conformada por pacientes con historia de cuando menos una tentativa suicida (n = 25). Por otro lado, la muestra de controles estuvo constituida por pacientes sin intento suicida (n = 25).

Se excluyeron en ambos grupos aquellas pacientes que cumplían con los criterios de algún tipo de trastorno psicótico, trastorno disocial, trastorno desafiante oposicionista, trastorno mental orgánico, trastorno grave del desarrollo o que manifestaran una evidente imposibilidad para la comunicación. Se tomaron como referencia los criterios del DSM-5.[15]

Para la recolección de los datos se utilizaron en el orden en que fueron administrados: la Escala de Impulsividad de Plutchik, la Escala de Desesperanza de Beck, el K-Sads-PL, la Escala de Ideación Suicida de Beck y la Hamilton de Depresión.

La ficha de datos demográficos

Esta ficha se generó específicamente para la presente investigación. En ella se le solicitaba a la paciente que complementara los siguientes datos personales: edad, género, estado civil, nivel de escolaridad, ocupación laboral, personas con las que la paciente convive, número de hermanos (y el orden que ocupa entre estos), religión y percepción de disponibilidad de dinero para diferentes necesidades.

Escala de Desesperanza de Beck

Este instrumento es autoaplicable y fue desarrollado por Beck *et al.*[16] en 1974. Consiste en 20 reactivos dicotómicos (verdadero o falso) que valoran las actitudes negativas

hacia el futuro. Está considerado dentro de la triada cognitiva descrita por Beck en su modelo de depresión.

El puntaje total es la suma de todas las calificaciones de los reactivos individuales. La calificación puede ir de 0 a 20. La escala ha sido adaptada para población mexicana[17] y ha mostrado propiedades psicométricas aceptables (omega = 0.89).

Escala de Impulsividad de Plutchik

Publicada por Plutchik y van Praag[18] en 1989, consiste en 15 reactivos para conocer la tendencia del entrevistado a involucrarse en conductas impulsivas que reflejan posibles pérdidas de control. Los reactivos se califican en una escala ordinal del 0 al 3, en la que cada número corresponde a 0 = nunca, 1 = algunas veces, 2 = frecuentemente y 3 = muy frecuentemente; los reactivos 4, 6, 11 y 15 son inversos. Los reactivos se refieren a la planeación, a los gastos impulsivos, a la sobrealimentación, al control emocional y al control conductual. En 1996 Páez *et al.*[19] hicieron el estudio de adaptación mexicana de la escala y encontraron una consistencia interna de 0.66, la cual es considerada aceptable y comparable con la reportada por Plutchik y Van Praag de 0.73.[18]

Escala para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia (K-SADS-PL)

Es una entrevista semiestructurada creada en Israel por Shanee *et al.*[20] que interroga aspectos actuales y a lo largo de la vida de 19 patologías mentales de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV.[21] Se hace entrevista directa al paciente y a uno de los padres o tutores. El instrumento ha sido adaptado a población pediátrica y adolescente mexicana.[22]

Escala de Ideación Suicida de Beck

Fue diseñada por Beck *et al.*[23] para cuantificar y evaluar la recurrencia consciente de pensamientos suicidas. La escala está integrada por 21 reactivos aplicados en el contexto de una entrevista clínica semiestructurada. Cada reactivo se registra en un formato de respuesta de 3 opciones con un rango del 0 al 2. El punto de corte propuesto por Beck *et al.*[23] es que un puntaje mayor o igual que 10 indica riesgo suicida. En México hallaron un coeficiente alfa de Cronbach = 0.84.[24]

Escala de Depresión de Hamilton

También conocida como HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*), fue publicada por Hamilton.[25] La escala original está constituida por 21 ítems pero habitualmente se utiliza la reducida de 17 reactivos. Cada ítem se valora de 0 a 2 puntos en unos casos y de 0 a 4 en otros, y se elige la puntuación que mejor se ajuste a la sintomatología que presenta el paciente. Ha mostrado adecuadas propiedades psicométricas en mujeres mexicanas, con un alfa de Cronbach de 0.806.[26]

Consideraciones éticas de nuestro estudio

El protocolo fue evaluado y aprobado por un comité de bioética (del CEMISAM). A las participantes se les invitó a formar parte de la investigación en las primeras sesiones que acudían a consulta y si cumplían con los criterios de inclusión. Se les informó que los datos serían difundidos de forma genérica y que por ello se preservaría el anonimato de todas las participantes. También se les aclaró que su participación era voluntaria y no habría consecuencia alguna, tanto si aceptaban como si no; en caso de aceptar, firmaban un consentimiento informado. En los casos en los que la participante era menor de edad, el padre, la madre o tutor mayor de edad firmó el consentimiento informado. Se administró la ficha de datos sociodemográficos y se realizó la entrevista semiestructurada K-Sads-PL, además de que se administraron los siguientes instrumentos: la Escala de Impulsividad de Plutchik, la Escala de Desesperanza de Beck, la Escala de Ideación Suicida de Beck y la HDRS en una sola sesión con una duración aproximada de 90 minutos.

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS, versión 21 y se usó estadística descriptiva (frecuencias, porcentajes, media y desviación estándar). Asimismo, se aplicaron pruebas *t* de Student, d de Cohen, chi cuadrada y razones de momios (RM) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se consideraron valores estadísticamente significativos cuando hubo una $p < 0.05$.

Resultados

La media de edad de la muestra total fue de 17.44 (desviación estándar [DE] 1.06); en la muestra casos la media fue de 17.16 (DE 1.14) y no fue diferente ($t_{(48)}$ 1.86; p 0.069) a la observada en los controles: media 17.72 (DE 0.98).

Los datos relativos al nivel de escolaridad manifestaron que en el grupo caso se reportó un 8% (n = 2) con secundaria incompleta, un 24% (n = 6) con secundaria completa, 44% (n = 11) con preparatoria incompleta y un 24% (n = 6)

con preparatoria completa. A diferencia del grupo control, en donde todos los sujetos reportaron niveles de escolaridad superiores al nivel de secundaria, 40% (n = 10) tenían preparatoria incompleta y el 60% (n = 15) preparatoria completa; se empleó prueba exacta de Fisher, en la que se encontró una diferencia significativa (p 0.004) entre los grupos caso y control, lo cual nos indica que el grupo control se encuentra mejor "preparado" académicamente. En el grupo de casos solo una paciente refirió estar casada y del grupo control todas las participantes eran solteras.

En relación con las puntuaciones de las escalas, se observó que la media de las 4 escalas (HDRS, Ideación suicida, Desesperanza e Impulsividad) del grupo caso resultaron significativamente mayores que las observadas en el grupo control. En todos los casos el tamaño del efecto fue muy alto (cuadro I).

En cuanto a los trastornos afectivos contemplados, se observó que en la muestra caso, 23 pacientes (92%) cumplían con los criterios de trastorno depresivo mayor (TDM), lo cual fue significativamente más frecuente (chi cuadrada 32.051, $p < 0.001$) que las solo 3 participantes (12%) con TDM de la muestra control. En cambio, no se observaron diferencias significativas (prueba exacta de Fisher, p 0.098) respecto al porcentaje de personas que cumplían con el diagnóstico de trastorno distímico, pues se observaron 6 casos (24%) y una (4%) de la muestra caso y control, respectivamente. Asimismo, se usaron RM y se encontró que las pacientes que presentaron TDM tenían un 84.33 mayor riesgo de presentar un intento de suicidio que aquellas que no lo tenían, lo cual resultó significativo. En el caso del trastorno distímico no se observó significativa la razón de momios (cuadro II).

En los dos tipos de trastorno de ansiedad contemplados en la presente investigación se hallaron diferencias significativas, ya que 14 pacientes (56%) de la muestra caso recibieron el diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada, significativamente mayor (chi cuadrada 16.09, $p < 0.001$) que el 4% (un solo caso) hallado en la muestra control. Por otro lado, 8 de las pacientes (32%) de la muestra caso cumplieron con los criterios de trastorno de pánico, lo cual también resultó significativamente mayor (prueba exacta de Fisher, p 0.004) que lo reportado en la muestra control, ya que en esta ninguna paciente cumplió los criterios de trastorno de pánico. La RM se usó solo en el trastorno de ansiedad generalizada y mostró un factor de riesgo de 30.54; sin embargo, no se pudo hacer el cálculo de RM en el trastorno de pánico, ya que no hubo ningún sujeto de la muestra control que presentara dicho trastorno (cuadro II). Asimismo, se utilizaron los puntos de corte de las escalas de Desesperanza (9) e Ideación suicida (10) y se observó que en ambos casos la RM resultó significativa (cuadro II).

Discusión

La población adolescente y joven es una de las más vulnerables a la problemática suicida y a la muerte por esta

Cuadro I Comparación de los puntajes de las escalas HDRS, de Ideación suicida, de Deseperanza y de Impulsividad entre los grupos con y sin tentativa suicida

Variables	Con tentativa suicida	Sin tentativa suicida	*t* (gl)	*p* (d)
Índices	Media ± (DE)	Media ± (DE)		
HDRS	23.52 (6.22)	11.16 (7.84)	-6.175 (48)	< 0.001 (1.75)
Ideación suicida	13.72 (8.67)	4.88 (4.59)	-4.506 (48)	< 0.001 (1.27)
Deseperanza	11.64 (5.38)	4.28 (3.43)	-5-768 (48)	< 0.001 (1.63)
Impulsividad	26.20 (7.12)	18.24 (7.26)	-3.912 (48)	< 0.001 (1.11)

DE: desviación estándar; *t*: *t* de Student Fisher; gl: grados de libertad; *p*: significación; d: D de Cohen; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*

Cuadro II Análisis del riesgo de padecer psicopatologías entre los sujetos de estudio con intento suicida

Beta	RM	IC 95%	*p*
Trastorno depresivo mayor	84.33	12.84-553.92	< 0.001
Trastorno distímico	7.57	0.83-68.46	NS
Trastorno de ansiedad generalizada	30.54	3.55-262.38	< 0.001
Trastorno de pánico	NA	NA	NA
Desesperanza	9.33	2.43-35.83	< 0.001
Ideación suicida	13.50	3.39-53.68	< 0.001

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NS: no significativa; NA: no se pudo aplicar

causa.[1] En este estudio se analizó información de mujeres jóvenes usuarias de servicios clínicos psiquiátricos para comparar la presencia de psicopatología en quienes han tenido intentos suicidas y quienes no. Se encontró que el grupo con intento suicida mostraba mayores medias en las puntuaciones de la escala de Depresión, Impulsividad, Desesperanza e Ideación suicida con tamaños grandes del efecto. Asimismo, se observó un mayor porcentaje de psicopatología: trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, desesperanza e ideación suicida, excepto el trastorno distímico. Estos resultados van más allá de lo que se ha reportado en otros estudios, en los cuales se señala que la presencia de trastornos del estado de ánimo aumenta hasta 6 veces el riesgo de tentativa suicida y los trastornos de ansiedad lo incrementan hasta 4 veces.[7,8,9] En el presente estudio el riesgo de suicidio asociado a la presencia de trastornos es notablemente superior.

La muestra de este estudio fue pequeña y no se contempló la temporalidad del intento para el análisis, lo que representa una importante limitación; sin embargo, los grupos utilizados fueron muy homogéneos y las proporciones de trastornos comórbidos son más elevadas en el grupo de casos y esto se ha reportado anteriormente. Por ejemplo, se ha visto que la impulsividad se relaciona con la toma de decisiones y con el bajo control inhibitorio, los cuales, a su vez, están asociados con la conducta suicida.[14] Lo mismo sucedió con la ideación suicida que junto con la sintomatología depresiva se consideran claros antecedentes de los intentos.[27,28]

Asimismo se observó una mayor desesperanza en el grupo con intento suicida, lo cual coincide con lo señalado en otros estudios,[12,13] ya que se ha reportado que la desesperanza aumenta el riesgo de conducta suicida, y se relaciona con los intentos de baja y alta letalidad.[29] Es necesario continuar explorando las características de este fenómeno en población clínica y con muestras más grandes, a fin de generar más evidencia en este sentido y conocer si hay factores que tienen un efecto diferencial en ellas y si la comorbilidad es un elemento mediador, o si el efecto del género influye en esta variación.

Una de las limitaciones de la presente investigación se refiere al reducido número de pacientes, sobre todo teniendo en cuenta la gran cantidad de variables consideradas. También debe mencionarse que no se controló la variable tiempo transcurrido del último intento y de inicio del trastorno. Sin embargo, los grupos fueron homogéneos respecto al sexo, la edad, el estado civil y el hecho de que todas las participantes eran pacientes atendidas en un servicio de salud mental, aunque se hallaron diferencias en cuanto a la escolaridad. Se recomienda aumentar el número de participantes en futuras investigaciones y también se sugiere estudiar por separado aquellas pacientes que han tenido varios intentos (por ejemplo: más de 3 en un año) y aquellas que han tenido 1 o pocos intentos en su vida; es posible que las características psicopatológicas de ambas muestras sean diferentes. También se sugiere controlar los tiempos respecto a los intentos suicidas y la duración de los trastornos. Asimismo, sería conveniente en futuros estudios incluir muestras de hombres usuarios de servicios de salud mental y comparar las posibles diferencias respecto al impacto de la psicopatología en el riesgo suicida en cuanto al mostrado por las mujeres.

Debe tenerse presente que el comportamiento suicida es un fenómeno que ha sido relacionado con un elevado número de variables, que van desde trastornos y rasgos patológicos a variables de tipo social, rasgos de personalidad, etcétera. Esto es indicador de la complejidad del objeto de estudio de la presente investigación. La aportación al conocimiento que proporcionan los resultados obtenidos es limitada, pero sirve para subrayar y ratificar la relevancia de variables que puedan actuar como factores predisponentes y precipitantes de la conducta suicida. Por ello se desprende la conveniencia de activar mecanismos de detección de aquellos indicadores (como el TDM, el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada, la desesperanza, la ideación suicida y la impulsividad). En casos en los que se detecte un riesgo considerablemente aumentado, también se sugiere llevar a cabo intervenciones preventivas con la finalidad de reducir el número de tentativas y suicidios consumados.

Conclusiones

Los resultados de este trabajo corroboran que la sintomatología depresiva, la impulsividad, la desesperanza y la ideación suicida son variables que incrementan en gran medida el riesgo de tentativa suicida en pacientes adolescentes de sexo femenino que acudan a servicios de salud mental. Asimismo, la presencia de TDM, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico también son factores de riesgo del intento suicida en este tipo de población. Estos resultados ponen de manifiesto que cuando se atiende a mujeres adolescentes, la presencia de más psicopatología de ansiedad y de estados de ánimo (excepto la distimia) se asocia a mayor riesgo suicida. Asimismo, señala la relevancia para el clínico de evaluar la impulsividad, la desesperanza y la ideación suicida en este tipo de pacientes. De modo que los hallazgos del presente estudio pueden ser de gran utilidad para la prevención del suicidio en aquellas adolescentes usuarias de los servicios de salud mental.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. World Health Organization. SDG Target 3.4, Indicator 3.4.2 Suicide Mortality Rate. 2021. Disponible en: https://unstats.un.org/sdgs/metadata?Text=&Goal=3&Target=3.4
2. Campuzano JC, Hernández AH, Sánchez M, et al. Tendencia de la mortalidad por suicidios en México: panorama epidemiológico 1980-2015. Psicología y Salud. 2023;33(1):97-107.
3. Franklin J, Ribeiro J, Fox K, et al. Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analysis of 50 years of research. Psychol Bull. 2017;143(2):187-232. doi: 10.1037/bul0000084
4. World Health Organization. Mental and substance use: Suicide data. Geneva, Switzerland: WHO; 2021. Disponible en: https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/suicide-data
5. Borges G, Orozco R, Villatoro J, et al. Suicide ideation and behavior in Mexico: Encodat 2016. Salud Publica Mex. 2019; 61(1):6-15. doi: 10.21149/9351
6. Miranda-Mendizabal A, Castellví P, Parés-Badell O, et al. Gender differences in suicidal behavior in adolescents and young adults: Systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Int J Public Health. 2019;64:265-83. doi: 10.1007/s00038-018-1196-1
7. Fu X, Qian Y, Jin X, et al. Suicide rates among people with serious mental illness : a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. 2021;6:1-11. doi: 10.1017/s0033291721001549
8. San Too L, Spittal MJ, Bugeja L, et al. The association between mental disorders and suicide: a systematic review and meta-analysis of record linkage studies. J Affect Disord. 2019; 259:302-13. doi: 10.2139/ssrn.3212359
9. Gili M, Castellví P, Vives M, et al. Mental disorders as risk factors for suicidal behavior in young people: A meta-analysis and systematic review of longitudinal studies. J Affect Disord. 2019; 245:152-62. doi: 10.1016/j.jad.2018.10.115
10. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. British Journal of Psychiatry. 2008;192(2):98-105. doi: 10.1192/bjp.bp.107.040113
11. Chioqueta AP, Stiles TC. Suicide risk in outpatients with specific mood and anxiety disorders. Crisis. 2003;24(3):105-12. doi: 10.1027-5910.24.3.105
12. Liu Y, Zhang N, Bao G, et al. Predictors of depressive symptoms in college students: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. J Affect Disord. 2019;244:196-208. doi: 10.1016/j.jad.2018.10.084
13. Ribeiro JD, Huang X, Fox KR, et al. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies. Br J Psychiatry. 2018; 212(5):279-86. doi: 10.1192/bjp.2018.27
14. McHugh CM, Chun Lee RS, Hermens DF, et al. Impulsivity in the self-harm and suicidal behavior of young people: A systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res. 2019;116:51-60. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.05.012
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.x00diagnosticclassification
16. Beck AT, Weissman A, Lester D, et al. The measurement of pessimism: The Hopelessness Scale. J Consult Clin Psychol. 1974;42(6):861-5. doi: 10.1037/t00966-000
17. Quiñonez-Tapia F, Méndez Luévano TE, Castañeda-Camey N. Análisis factorial confirmatorio y propiedades psicométricas de la Escala de Desesperanza de Beck en estudiantes en contextos de pobreza en México. Revista de Psicopatología y Psicología Clínica. 2019:24(2):59-70. doi: 10.5944/rppc.24104
18. Plutchik R, van Praag HM. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1989;13:523-34. doi: 10.1016/0278-5846(89)90107-3
19. Páez F, Jiménez A, López A, et al. Estudio de validez de la traducción al castellano de la Escala de Impulsividad de Plutchik. Salud Ment (Mex). 1996;19(Supl3):10-12. Disponible en: www.revistasaludmental.com.mx/index.php/salud_mental/article/download/628/628
20. Shanee N, Apter A, Weizman A. Psychometric Properties of the K- SADS-PL in an Israeli Adolescent Clinical Population. Isr J Psychiatry Relat Sci. 1997;34(3):179-86.
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Washington DC: APA; 1994. doi: 10.1007/springerreference_179660
22. Ulloa RE, Ortiz S, Higuera F, et al. Interrater reliability of the Spanish version of schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL). Actas Esp Psiquiatr. 2006;35(1):36-40.
23. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. J Consult Clin Psychol. 1979;47:343-52. doi: 10.1037/0022-006x.47.2.343
24. González-Macip S, Díaz-Martínez A, Ortiz S, et al. Características psicométricas de la Escala de Ideación Suicida de Beck (ISB) en estudiantes universitarios de la ciudad de México. Salud Ment (Mex). 2000;23(2):21-30.
25. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol.1967;(6):278-96. doi: 10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x
26. Torres-Lagunas MA, Vega-Morales EG, Vinalay-Carrillo I, et al. Validación psicométrica de escalas PSS-14, AFA-R, HDRS, CES-D, EV en puérperas mexicanas con y sin preeclampsia. Enfermería Universitaria. 2015;12(3):122-33. doi: 10.1016/j.reu.2015.08.001
27. Dold M, Bartova L, Fugger G, et al. Major depression and the degree of suicidality: Results of the European group for the study of resistant depression (GSRD). Int J Neuropsychopharmacol. 2018;21(6):539-49. doi: 10.1093/ijnp/pyy009
28. González-Forteza C, Ramos-Lira L, Vignau-Brambila LE, et al. El abuso sexual y el intento suicida asociados con el malestar depresivo y la ideación suicida de los adolescentes. Salud Ment (Mex). 2001;24(6):16-25. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2001/sam016c.pdf
29. Hermosillo-de la Torre AE, Méndez-Sánchez C, González-Betanzos F. Evidencias de validez factorial de la Escala de Desesperanza de Beck en español con muestras clínicas y no clínicas. Acta Colombiana de Psicología. 2020;23(2):148-58. doi: 10.14718/ACP.2020.23.2.7

Aportación original
Vol. 61
Núm. 5

Hallazgos electroencefalográficos en recién nacidos pretérmino

Electroencephalographic findings in preterm neonates

Eduardo Rico-Fernández[1a], María Inés Fraire-Martínez[1b], María Luisa Gutiérrez-Palomares[1c], Juan Carlos Núñez-Enríquez[2d], María de la Paz Rico-Fernández[3e]

Resumen

Introducción: el electroencefalograma (EEG) en el periodo neonatal es muy superior al examen clínico en la detección y pronóstico de disfunciones cerebrales, pues permite hacer una documentación funcional cerebral continua y no invasiva junto a la cama del paciente. Sin embargo, todavía hay cierto desacuerdo sobre estos hallazgos.
Objetivo: describir los hallazgos electroencefalográficos en recién nacidos (RN) con antecedente de prematurez.
Material y métodos: estudio transversal, descriptivo, retrospectivo. Los criterios de inclusión fueron: RN con antecedente de prematurez, sin distinción de género, a quienes se les haya hecho un EEG de junio de 2017 a junio de 2021. Se excluyeron pacientes con registro electroencefalográfico incompleto o expediente clínico sin datos completos; se eliminaron del estudio pacientes que usaran sedantes (tiopental, fentanilo, midazolam, diazepam).
Resultados: se incluyeron 107 pacientes (37 mujeres y 70 hombres) con antecedente de prematurez, con una edad gestacional media al nacer de 30.9 SDG ± 3.25. Los hallazgos de EEG fueron normales en 40%, anormales en 32% e inmaduros en 28%. El hallazgo anormal más frecuente fue la actividad paroxística focal en 86%. El 93.4% de los participantes presentaban comorbilidades, sobre todo neurológicas.
Conclusión: los RN pretérmino tienen un alto riesgo de secuelas neurológicas y el EEG es un método sensible para evaluar el pronóstico neuromotor y cognitivo. En nuestra población un tercio tuvo hallazgos anormales. El rastreo posnatal temprano es útil, pero se necesitan registros adicionales para detectar RN de alto riesgo. Es importante continuar esta línea de investigación en pediatría.

Abstract

Background: The electroencephalogram (EEG) in the newborn period is highly superior to the clinical exam in the detection and prognosis of brain dysfunctions, since it allows continuous functional documentation of the brain at the patient's bedside in a non-invasive way. However, there is still some disagreement about these findings.
Objective: To describe the electroencephalographic findings in newborns with a history of prematurity.
Material and methods: Cross-sectional, descriptive, retrospective study. The inclusion criteria were: newborns with a history of prematurity, regardless of gender, who underwent an EEG from June 2017 to June 2021. Patients with incomplete electroencephalographic records or clinical records without complete data were excluded; patients using sedatives (thiopental, fentanyl, midazolam, diazepam) were eliminated from the study.
Results: 107 patients (37 women and 70 men) with a history of prematurity were included, with a mean gestational age at birth of 30.9 WOG ± 3.25. Electroencephalographic findings were normal in 40%, abnormal in 32%, and immature in 28%. The most frequent abnormal finding was focal paroxysmal activity in 86%. 93.4% of the participants presented comorbidities, the most frequent being neurological.
Conclusion: Preterm neonates are at high risk of neurologic sequelae, and EEG is a sensitive method for assessing neuromotor and cognitive prognosis. In our study population, one-third had abnormal findings. Early postnatal screening is helpful, but additional records are usually needed to detect high-risk newborns. It would be important to continue studying this line of research in pediatrics.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Departamento de Neurofisiología Clínica. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", División de Investigación en Salud. Ciudad de México, México
[3]Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-7677-5361[a], 0000-0002-1814-1421[b], 0000-0002-9992-2149[c], 0000-0002-8070-9727[d], 0000-0003-3537-6422[e]

Palabras clave	Keywords
Recién Nacido	Infant, Newborn
Recién Nacido Prematuro	Infant, Premature
Electroencefalografía	Electroencephalogram
Factor de Riesgo	Risk Factor

Fecha de recibido: 06/12/2022 **Fecha de aceptado**: 03/04/2023

Comunicación con:
María Inés Fraire Martínez
ines.fraire@imss.gob.mx
55 2727 9455

Cómo citar este artículo: Rico-Fernández E, Fraire-Martínez MI, Gutiérrez-Palomares ML, *et al.* Hallazgos electroencefalográficos en recién nacidos pretérmino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):603-9. doi: 10.5281/zenodo.8316443

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

Se denomina *recién nacido pretérmino* al que nace entre las 20.1 y 36.6 semanas de gestación (SDG).[1] Se clasifican en pretérmino extremo (≤ 28 SDG), moderado (29-32 SDG) y tardío (33-36 SDG).[2]

A nivel mundial se estima que por cada 100 nacidos vivos 11 son pretérmino, lo que da un total de un aproximado de 15 millones de recién nacidos pretérmino anuales.[3] Se estima que en 2013 más de uno de cada 10 recién nacidos fueron prematuros. En los países en desarrollo, la clasificación de los recién nacidos pretérmino es compleja y la mortalidad es extremadamente alta.[4] En 2015, el Banco Mundial informó que el nacimiento prematuro contribuye al 85% de la mortalidad neonatal[5] y es la segunda causa principal de muerte en niños menores de cinco años.[6]

En los últimos 15 años, el avance más importante para la prevención del recién nacido pretérmino ha sido el control prenatal adecuado con revisiones mensuales a las madres durante la gestación, el cual se rige con la Norma Oficial Mexicana NOM-007.[7] Los determinantes de la mortalidad neonatal son múltiples y representan una interacción compleja con variables sociodemográficas, sanitarias y biológicas.[8]

Blencowe *et al.* informaron que el nacimiento prematuro no solo es una causa importante de mortalidad, sino que también contribuye a la pérdida del potencial humano debido a las morbilidades neonatales.[9]

El aumento de la supervivencia de los recién nacidos extremadamente prematuros ha suscitado la preocupación por un aumento en el número de niños que padecen morbilidades agudas y crónicas graves (por ejemplo, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, discapacidad visual, discapacidad auditiva, parálisis cerebral y retraso en el desarrollo cognitivo).[10]

Kobaly *et al.* han documentado que incluso con cambios en la práctica clínica entre los años 2000-2003, los resultados del desarrollo neurológico (índice de desarrollo mental e índice de desarrollo psicomotor) no mejoraron en comparación con años anteriores, a pesar de que la incidencia de deterioro neurosensorial disminuyó.[11]

En el periodo neonatal el examen neurológico tiene baja sensibilidad, dado que la mayoría de los reflejos evaluados son de origen espinal y de tallo cerebral, con lo que se explica así que la respuesta sea inespecífica, desde un punto de vista neurológico, y no siempre se correlacione con la gravedad de esta. El estudio de neuroimagen en la evaluación de malformaciones del desarrollo cortical tiene una utilidad limitada dada por la escasa mielinización del sistema nervioso central y la necesidad de inmovilizar al paciente, lo cual en recién nacidos críticamente enfermos o de pretérmino extremo es complejo.[12]

Los primeros estudios de uso de electroencefalografía (EEG) en recién nacidos prematuros han sido descritos en los años 80 por Verma *et al.*[13] y en los 90 por Hellström-Westas *et al.* Aunque el uso de EEG en recién nacidos a término es bien conocido, la investigación sobre su uso en recién nacidos prematuros todavía está en curso.[14]

El EEG en el periodo del recién nacido ha demostrado ser altamente superior al examen clínico en la detección y el pronóstico de disfunciones cerebrales, pues es el único examen que permite hacer una documentación funcional cerebral continua al lado de la cama del paciente en forma no invasiva, por lo que persiste, a pesar de los avances tecnológicos, como la herramienta más precisa para determinar la ontogenia o madurez del sistema nervioso central (SNC), y llega a establecer en forma consistente y con una precisión de aproximadamente 2 semanas la edad gestacional en el recién nacido de pretérmino y de más o menos una semana en el de término.[15]

Frenkel *et al.* evaluaron 38 recién nacidos pretérmino con alto riesgo de crisis epilépticas y compararon la sensibilidad y la especificidad para la detección de crisis entre usuarios con diferentes niveles de competencia en EEG. Cuando los participantes evaluaron el trazado de EEG sin procesar, la sensibilidad y la especificidad fueron del 84 y el 66%, respectivamente, y del 71 y el 97% para los neonatólogos. En manos expertas, la técnica ofrece una excelente sensibilidad y especificidad, según los autores.[16]

Soubasi *et al.* estudiaron 115 recién nacidos de 25 a 32 semanas de edad gestacional dentro de las primeras 72 horas de vida. La presencia de patrones electroencefalográficos patológicos (definida como brote supresión y bajo voltaje) mostró una sensibilidad del 88.9% de daño cerebral severo en los resultados de la ecografía craneal o muerte.[17]

Se ha demostrado que el entorno extrauterino en el recién nacido prematuro influye en la maduración cerebral medida por EEG.[18] El entorno extrauterino aumenta la exposición al ruido, la luz, la manipulación y los procedimientos clínicamente dolorosos, así como las intervenciones farmacológicas, que tienen el potencial de influir negativamente en las trayectorias de desarrollo.[19] La prematuridad puede afectar negativamente el desarrollo de múltiples sistemas sensoriales.[20] Los niños prematuros pueden desarrollar perfiles somatosensoriales atípicos.[21] Se han detectado patrones y arquitectura del sueño menos maduros (cambios de fase y sueño de transición) en recién nacidos prematuros en com-

paración con recién nacidos a término de edades post-concepcionales iguales.[22] Se ha sugerido que esta adaptación en la función cerebral podría ser una falta de madurez "fisiológica" que es resultado del estrés biológico y ambiental. Sin embargo, hay cierto desacuerdo sobre estos hallazgos, y varios autores informan que hay una maduración intrauterina y extrauterina similar de parámetros específicos del EEG.[23] Por lo tanto, la descripción de estos patrones asociados a lesión neurológica sigue siendo necesaria. El objetivo de nuestro estudio fue describir los hallazgos electroencefalográficos en recién nacidos con antecedente de prematurez.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo en el cual se analizaron y evaluaron estudios electroencefalográficos realizados a recién nacidos con antecedente de prematurez de junio de 2017 a junio de 2021, en el Departamento de Neurofisiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en la Ciudad de México. Los EEG fueron realizados con las mismas técnicas y criterios internacionales, sistema 10-20 montaje neonatal, evaluados por neurofisiólogos certificados. Se definió como *actividad paroxística* el conjunto de grafoelementos que emergen bruscamente del ritmo de base y disfunción como alteración en la frecuencia, forma, topografía o cantidad de ritmos electroencefalográficos. Los criterios de inclusión fueron: recién nacidos con antecedente de prematurez, sin distinción de género, a los cuales se les haya realizado un EEG de junio de 2017 a junio de 2021. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con registro electroencefalográfico incompleto o expediente clínico sin datos completos. Los criterios de eliminación fueron: pacientes que se encontraron con medicamentos sedantes (tiopental, fentanilo, midazolam, diazepam). Se valoró la continuidad o discontinuidad del trazo, simetría, sincronía, amplitud, reactividad y morfología de los grafoelementos con el fin de determinar el grado de maduración. Se identificaron las anormalidades electroencefalográficas.

Se empleó estadística descriptiva con el cálculo de porcentajes y frecuencias, y en el caso de las variables con distribución normal se determinaron las medidas de tendencia central, como la media, o medidas de dispersión, como la desviación estándar.

Para el cálculo tamaño de muestra, fue una muestra por conveniencia no probabilística de todos los pacientes en etapa neonatal que cumplieran con los criterios de selección.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación en Salud y el Comité Local de Investigación del Hospital de Pediatría del CMN SXXI, con número de registro institucional R-2021-36-03-047.

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación como base de la fundamentación de los aspectos éticos del presente estudio, consideramos el artículo 17, Fracción 1, para efectos de esta investigación, de tipo sin riesgo tomando en cuenta que se llevó a cabo la revisión de los registros electroencefalográficos retrospectivamente del Departamento de Neurofisiología del hospital mencionado. No se requirió de carta de consentimiento informado.

Se recabaron del expediente clínico la edad cronológica, la edad gestacional al nacimiento, la edad corregida, el sexo, los hallazgos electroencefalográficos y las comorbilidades.

Resultados

Se incluyeron un total de 107 pacientes con antecedente de prematurez con edad gestacional media al nacer de 30.9 SDG ± 3.25 y una edad corregida al momento del estudio de 37.55 (SDGC) ± 4.03; fueron 37 mujeres (34.6%) y 70 hombres (65.4%). La distribución por grupos de edad corregida al momento del estudio fue < 30 SDGC con 3 pacientes (3%), 31 a 33 SDGC con 16 pacientes (15%), 34 a 36 SDGC con 30 pacientes (28%), 37 a 40 SDGC con 31 pacientes (29%) y más de 40 SDGC con 27 pacientes (25%) (cuadro I).

Los hallazgos electroencefalográficos fueron normales en 43 pacientes (40%), anormales en 34 pacientes (32%)

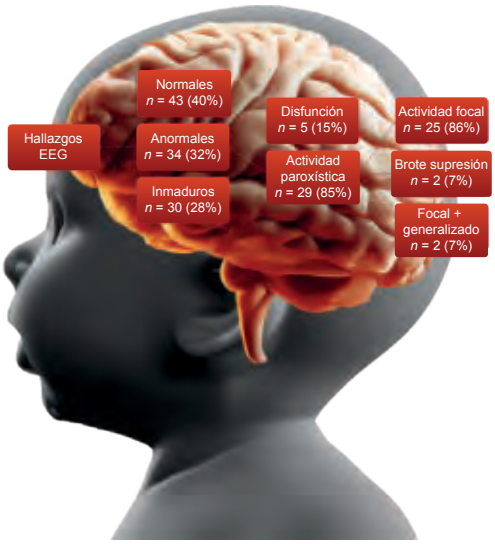
Cuadro I Características generales de la población en estudio (*n* = 107)

General	Media	DE
Variables demográficas		
Edad gestacional al nacer (SDG)	30.9	3.25
Edad corregida (SDGC)	37.5	4.03
	n	%
Género		
Mujeres	37	34.5
Hombres	70	65.4
Grupos por edad corregida		
< 30 SDG	3	3
31-33 SDG	16	15
34-36 SDG	30	28
37-40 SDG	31	29
> 40 SDG	27	25

DE: desviación estándar; SDG: semanas de gestación; SDGC: semanas de gestación corregida

e inmaduros en 30 pacientes (28%). Dentro de la división de hallazgos anormales, se subclasificó en disfunción en 5 pacientes (15%), 3 de ellos con actividad delta generalizada de muy bajo voltaje, 1 con trazo discontinuo de 60 a 110 segundos sin reactividad y 1 con ritmo delta generalizado de 2 Hz y asimetría interhemisférica de mayor voltaje en hemisferio izquierdo. En cuanto a actividad paroxística, hubo 29 pacientes (85%). El tipo de actividad paroxística se dividió en focal, con 25 pacientes (86%), brote supresión con 2 pacientes (7%) y focal secundariamente generalizada con 2 pacientes, respectivamente (7%) (figura 1).

Figura 1 Hallazgos electroencefalográficos de la población en estudio*



Hallazgos EEG: hallazgos electroencefalográficos
*Elaborada por Eduardo Rico-Fernández para mostrar los resultados del presente estudio

La localización de la actividad paroxística focal se presentó en la región frontal en 4 pacientes (16%), temporal en 3 pacientes (12%), occipital en 8 pacientes (32%), central en un paciente (4%) y multifocal en 9 pacientes (36%) (figura 2).

Los hallazgos electroencefalográficos por grupo de edad fueron anormales en menores de 30 SDGC en 3 pacientes (100%). En el grupo de 31 a 33 SDGC se encontraron hallazgos normales en 8 pacientes (50%), anormales en 7 pacientes (44%) e inmaduros en un paciente (6%). En el grupo de 34 a 36 SDGC fueron normales en 8 pacientes (27%), anormales en 9 (30%) e inmaduros en 13 (43%). En el grupo de 37 a 40 SDGC se encontraron hallazgos normales en 11 pacientes (35%), anormales en 8 pacientes (26%) e inmaduros en 12 pacientes (39%). En mayores de 40 SDGC fueron normales en 16 pacientes (59%) anormales en 7 (26%) e inmaduros en 4 (15%) (cuadro II).

Figura 2 Localización de la actividad paroxística focal de la población en estudio*

*Elaborada por Eduardo Rico-Fernández para mostrar los resultados del presente estudio

Los hallazgos electroencefalográficos anormales distribuidos por grupo de edad fueron los siguientes: < 30 SDGC, 3 pacientes con actividad paroxística (100%); 31 a 33 SDGC, 7 pacientes con actividad paroxística (100%); 34 a 36 SDGC, 9 pacientes con actividad paroxística (100%); 37 a 40 SDGC, 2 pacientes con disfunción (25%) y 6 con actividad paroxística (75%); y mayores de 40 SDGC, 3 pacientes con disfunción (43%) y 4 pacientes con actividad paroxística (57%) (cuadro III).

La localización de hallazgos electroencefalográficos por grupo de edad muestra en menores de 30 SDGC actividad occipital, multifocal y brote-supresión con un paciente cada uno (33%). En el grupo de 31 a 33 SDGC actividad frontal con 2 pacientes (29%), temporal y occipital con un paciente cada uno (14%) y multifocal con 3 pacientes (43%). El grupo de 34-36 SDGC con actividad paroxística occipital en 5 pacientes (56%), multifocal en 2 pacientes (22%), central y temporal con un paciente cada uno (11%). En la categoría de 37 a 40 SDGC con actividad frontal en 2 pacientes (33.3%), temporal, occipital y multifocal con un paciente cada uno, respectivamente (16.7%) y actividad focal secundariamente generalizada en un paciente (16.7%). En mayores de 40 SDGC con actividad multifocal en 3 pacientes (75%) y focal secundariamente generalizada en un paciente (25%).

La distribución de pacientes que presentaron comorbilidades fue de 100 (93.4%) y sin comorbilidades 7 pacientes (6.5%). Las comorbilidades por sexo se distribuyeron en

Cuadro II Hallazgos electroencefalográficos por grupo de edad

Interpretación de los hallazgos	Edad gestacional corregida (en semanas: SDGC)									
	< 30		31-33		34-36		37-40		> 40	
	n = 3	%	*n* = 16	%	*n* = 30	%	*n* = 31	%	*n* = 27	%
Normal	0	---	8	50	8	27	11	35	16	59
Anormal	3	100	7	44	9	30	8	26	7	26
Inmadurez	0	---	1	6	13	43	12	39	4	15

Cuadro III Hallazgos electroencefalográficos anormales por grupo de edad

Interpretación de los hallazgos	Edad corregida (semanas de gestación)									
	< 30		31-33		34-36		37-40		> 40	
	n = 3	%	*n* = 7	%	*n* = 9	%	*n* = 8	%	*n* = 7	%
Disfunción	0	---	0	---	0	---	2	25	3	43
Actividad paroxística	3	100	7	100	9	100	6	75	4	57

65 hombres (65%) y 35 mujeres (35%). Las comorbilidades se clasificaron de la siguiente manera: sin comorbilidades con 7 pacientes (6.54%), una comorbilidad en 53 pacientes (49.53%), dos comorbilidades en 33 pacientes (30.84%) y 3 o más comorbilidades en 14 pacientes (13.09%).

Las comorbilidades por patología se distribuyen en neurológicas (50%), pulmonares (15%), cardiovasculares (13%) y otras (22%) (cuadro IV).

Cuadro IV Comorbilidades en la población en estudio

Tipo de comorbilidades	%
Neurológicas	50
Cardiovasculares	13
Pulmonares	15
Otras	22
Neurológicas	
Crisis epilépticas/estado epiléptico	36
Encefalopatía hipóxico-isquémica	20
Hemorragia intracraneal	29
Infecciones	3
Malformaciones del sistema nervioso central	6
Otras	6
Cardiovasculares	
Persistencia del conducto arterioso	32
Foramen oval permeable	7
Comunicación interauricular	11
Comunicación interventricular	21
Tetralogía de Fallot	4
Otras	25
Pulmonares	
Neumonía	9
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	17
Apnea	39
Displasia broncopulmonar	26
Hipertensión arterial pulmonar	4
Otras	5

Discusión

El hallazgo anormal más frecuente fue la actividad paroxística focal en 86%. La localización de la actividad paroxística focal más frecuente fue multifocal en 36%.

En México no contamos con una descripción detallada de los hallazgos electroencefalográficos en recién nacidos con antecedente de prematurez. El presente estudio establece un precedente para estudios prospectivos que evalúen el seguimiento y su relación con el neurodesarrollo.

En un estudio llevado a cabo por Fogtmann *et al.*, se realizó EEG en los primeros 7 días de vida extrauterina a recién nacidos pretérmino y se reportó el desarrollo neurológico de 1 a 10 años. Se incluyeron un total de 13 estudios con una población total de 1181 pacientes. Se realizó un metaanálisis de 3 estudios (*n* = 267). Los autores encontraron que cualquier anormalidad en el EEG según la clasificación de Hellström-Westas era predictora de desarrollo neurológico anormal,[24] lo cual concuerda con nuestro estudio.

Le Bihannic *et al.* hicieron un estudio para evaluar el valor pronóstico de los hallazgos en el EEG en recién naci-

dos pretérmino. Se incluyeron 76 participantes menores de 30 SDG, con seguimiento a los 4, 9, 18 meses y a los 5 años y se encontraron 25 pacientes con hallazgos normales en el EEG, 36 participantes con secuelas neurológicas y de estos 30 pacientes presentaron anormalidades en el EEG. El hallazgo de inmadurez fue el más frecuente. Entre los pacientes con patrón desorganizado, 12 tuvieron secuelas neurológicas y 2 presentaron parálisis cerebral infantil. En dicho estudio la sensibilidad del EEG para valorar el desarrollo neurológico fue de 83.3% y la especificidad de 88% con un valor predictivo positivo del 90.9%,[25] el cual es similar al nuestro.

En otra investigación realizada por Selton *et al*., se incluyeron 58 recién nacidos pretérmino menores de 29 SDG o con peso al nacimiento < 1 kg. Se hizo EEG a las 6 semanas de vida extrauterina y se encontraron hallazgos anormales en 28 pacientes; 7 pacientes presentaron hallazgos de inmadurez y 13 pacientes tuvieron un patrón desorganizado. Se hizo una correlación entre estos hallazgos en el EEG y el desarrollo psicomotriz al cumplir 12 meses de edad y los autores encontraron que 15 de los 28 pacientes (34.5%) con hallazgos anormales tenían diversas anormalidades neurológicas ($p < 0.0001$). Concluyeron que el EEG realizado a las 6 SDGC pueden ser de utilidad para estratificar riesgo neurológico en recién nacidos pretérmino.[26,27]

Los resultados de los autores mencionados apoyan los hallazgos de nuestra investigación, ya que las características de sus poblaciones y metodología son similares a las de nuestro estudio. El hallazgo electroencefalográfico más frecuente fue anormal, con excepción de Le Bihannic *et al.*, quienes reportaron más hallazgos de inmadurez.

Una de las fortalezas de nuestro estudio fue el tamaño de muestra analizado, pues fueron 107 registros electroencefalográficos de pacientes prematuros, lo cual superó el tamaño de la muestra de los trabajos previamente mencionados, que son considerados referentes para la neurofisiología en pacientes prematuros. Otras fortalezas de la presente investigación fueron el rango amplio de edad gestacional de los pacientes y la presencia de comorbilidades, las cuales deben ser tomadas en cuenta en estudios de este tipo con la finalidad de poder extrapolar los resultados.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio fue su naturaleza retrospectiva, lo cual imposibilitó el análisis del seguimiento de los pacientes y sería interesante evaluar en los siguientes proyectos. No obstante, consideramos que el reportar los hallazgos que obtuvimos permitirá diseñar futuros estudios de investigación prospectivos que aportarán un mayor valor científico.

Conclusión

Los recién nacidos pretérmino cuentan con un alto riesgo de secuelas neurológicas y el EEG es un método sensible para evaluar el pronóstico neuromotor y cognitivo. En nuestra población de estudio un tercio tuvo hallazgos anormales. El rastreo posnatal temprano es útil, pero generalmente se necesitan registros adicionales para detectar recién nacidos de alto riesgo. Sería importante continuar con el estudio de esta línea de investigación en pediatría.

Agradecimientos

Agradecemos al personal del Departamento de Neurofisiología, médicos neurofisiólogos, técnicos médicos de auxiliar diagnóstico, residentes de neurofisiología y al Departamento de Enseñanza del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

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

Referencias

1. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and related health problems: Volume 3 alphabetical index. 10th ed. Geneva: WHO 2004. 677 pp.
2. Jiménez-Acosta YC, Gómez-Garnica MF, Contreras-Peregrina MR, et al. Perfil epidemiológico del recién nacido pretérmino en una institución privada del Occidente de México. Rev Med MD. 2016;7.8(4):270-4.
3. Padilla-Muñoz H, Gutiérrez-Padilla JA, González-Sánchez R, et al. Perfil de morbilidad y mortalidad de la UCINEX del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde del 2005 al 2012. Rev Med MD. 2014;5.6(4):182-8.
4. García-Hernández HA, Valle-Delgado E, Angulo-Castellanos E, et al. Morbilidad y mortalidad de un Centro Regional en Atención Neonatal del Occidente de México (2012- 2015). Rev Med MD. 2016;7.8(4):247-53.
5. Cupen K, Barran A, Singh V, et al. Risk Factors Associated with Preterm Neonatal Mortality: A Case Study Using Data from Mt. Hope Women’s Hospital in Trinidad and Tobago. Children (Basel). 2017;4(12):108. doi: 10.3390/children4120108
6. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, et al. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters. Reprod Health. 2013;10(Suppl 1):S1. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S1
7. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM 007-SSA2-

2016, Para la atención de la mujer en el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. México: Secretaría de Salud; 2016. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5432289&fecha=07/04/2016#gsc.tab=0
8. Mosley WH, Chen LC. An analytical framework for the study of child survival in developing countries. 1984. Bull World Health Organ. 2003;81(2):140-5.
9. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod Health. 2013;10 (Suppl 1):1-14. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2
10. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, et al. Outcomes for extremely premature infants. Anesth Analg. 2015;120(6):1337-51. doi: 10.1213/ANE.0000000000000705
11. Kobaly K, Schluchter M, Minich N, et al. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. Pediatrics. 2008;121(1):73-81. doi: 10.1542/peds.2007-1444
12. Dreyfus-Brisac C. Neonatal electroencephalography. In: Scarpelli EM, Cosmi EV, editors. Perinatal Medicine. New York: Raven Press; 1979. pp. 397-472.
13. Verma UL, Archbald F, Tejani NA, et al. Cerebral function monitor in the neonate. I: Normal patterns. Dev Med Child Neurol. 1984;26(2):154-61. doi: 10.1111/j.1469-8749
14. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birthweight (ESLBW) infants. Neuropediatrics. 1991;22(1):27-32. doi: 10.1055/s-2008-1071411
15. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. Pediatrics. 2003;112(4):855-61. doi: 10.1542/peds.112.4.855
16. Frenkel N, Friger M, Meledin I, et al. Neonatal seizure recognition--comparative study of continuous-amplitude integrated EEG versus short conventional EEG recordings. Clin Neurophysiol. 2011;122(6):1091-7. doi: 10.1016/j.clinph.2010.09.028
17. Soubasi V, Mitsakis K, Sarafidis K, et al. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. Eur J Paediatr Neurol. 2012;16(6):625-30. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.02.008
18. Schmidt-Mellado G, Pillay K, Adams E, et al. The impact of premature extrauterine exposure on infants' stimulus-evoked brain activity across multiple sensory systems. Neuroimage Clin. 2022;33:1-15. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102914
19. Pineda RG, Neil J, Dierker D, et al. Alterations in brain structure and neurodevelopmental outcome in preterm infants hospitalized in different neonatal intensive care unit environments. J Pediatr. 2014;164(1):1-22. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.047
20. Wallois, F, Routier, L, Bourel Ponchel, E. Chapter 25: Impact of prematurity on neurodevelopment. in: Handbook of Clinical Neurology. Gallagher A, Bulteau C, Cohen D, editors. Amsterdam: Elsevier; 2020. pp. 341-75.
21. Adams JN, Feldman HM, Huffman LC, et al. Sensory processing in preterm preschoolers and its association with executive function. Early Hum Dev. 2015;91(3):227-33. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.01.013
22. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. Lancet. 2012;379(9814):445-52. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61577-8
23. Mizrahi EM, Hrachovy RA. Atlas of Neonatal Electroencephalography. 4a ed. Nueva York: Demos Medical Publishing; 2015.
24. Fogtmann EP, Plomgaard AM, Greisen G, et al. Prognostic Accuracy of Electroencephalograms in Preterm Infants: A Systematic Review. Pediatrics. 2017;139(2):1-16. doi: 10.1542/peds.2016-1951
25. Le Bihannic A, Beauvais K, Busnel A, et al. Prognostic value of EEG in very premature newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97(2):1-5. doi: 10.1136/adc.2010.204735
26. Selton D, Andre M, Debruille C, et al. Cognitive outcome at 5 years in very premature children without severe early cerebral abnormalities. Relationships with EEG at 6 weeks after birth. Neurophysiol Clin. 2013;43(5-6):289-97. doi: 10.1016/j.neucli.2013.09.003
27. Selton D, André M, Debruille C, et al. EEG at 6 weeks of life in very premature neonates. Clin Neurophysiol. 2010;121(6):818-22. doi: 10.1016/j.clinph.2009.11.006

Aportación original
Vol. 61
Núm. 5

Características clínicas e histopatológicas de los tumores malignos de colon por localización

Clinical and histopathological characteristics of malignant colon tumors by location

Monserrat Flores-Altamirano[1a], Álvaro José Montiel-Jarquín[1b], Aurelio López-Colombo[2c], Carlos Alberto López-Bernal[1d], Arturo García-Galicia[1e], Jorge Garza-Sánchez[3f]

Resumen

Introducción: el colon tiene dos orígenes embriológicos distintos, con lo que se puede dividir en derecho e izquierdo y cada uno tiene características diferentes; por tanto, las lesiones neoplásicas tienen un cuadro clínico diferente y se asocian también a diferentes patologías.
Objetivo: describir las características clínicas e histopatológicas de los tumores malignos de colon según su localización.
Material y métodos: estudio descriptivo, retrospectivo con 94 pacientes con diagnóstico de cáncer de colon. La estadística descriptiva se realizó con el cálculo de frecuencias y porcentajes, y se aplicaron pruebas de chi cuadrada.
Resultados: la edad media fue 61.3 años, 49 (52.1%) fueron mujeres; 53 (56.4%) casos fueron izquierdos y 41 (43.6%) derechos. El síntoma principal fue hematoquecia en 32 (60.4%), en pacientes con cáncer izquierdo; y diarrea en 20 (48.8%), en pacientes con cáncer derecho. La presentación de tumores en estadio I y pólipos, $p = 0.044$ y $p = 0.043$, respectivamente, fue más frecuente en el lado derecho comparado con el lado izquierdo; en el izquierdo fueron más frecuentes la hematoquecia ($p = 0.001$), la disminución del grosor de las heces ($p = 0.05$) y el antecedente de diabetes mellitus 2 ($p = 0.036$) respecto al sitio contrario.
Conclusiones: el estadio I y la presencia de pólipos fueron más frecuentes en el cáncer derecho comparado con el izquierdo; la diabetes mellitus 2, así como la hematoquecia y la disminución en el grosor de las heces se asociaron más al lado izquierdo en comparación con el derecho.

Abstract

Background: The colon has two different embryological origins, which is why it can be divided into right and left with different characteristics each one; therefore, neoplastic lesions have a different clinical picture and are also associated with different pathologies.
Objective: To describe the clinical and histopathological characteristics of malignant colon tumors acording to their location.
Material and methods: Descriptive, retrospective study with 94 patients diagnosed with colon cancer. Descriptive statistics were performed with the calculation of frequencies and percentages, and chi-squared tests were calculated.
Results: Mean age was 61.3 years, 49 (52.1%) were women; 53 (56.4%) were left-sided and 41 (43.6%) right-sided. The main symptom was hematochezia in 32 (60.4%), in patients with left cancer; and diarrhea in 20 (48.8%), in patients with right-sided colon cancer. The presentation of stage I tumors and polyps, $p = 0.044$ and $p = 0.043$, respectively, was more frequent on the right side compared to the left side; in the left, hematochezia ($p = 0.001$), narrow stools ($p = 0.05$), and a history of type 2 diabetes mellitus (T2DM) ($p = 0.036$) were more frequent compared to the opposite site.
Conclusions: Stage I and the presence of polyps were more frequent in right-sided cancer compared to left-sided cancer; T2DM, as well as hematochezia and narrow stools were more associated with the left side compared to the right side.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”, Hospital de Especialidades de Puebla, Dirección de Educación e Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México
[2]Centro Médico de Especialidades Puebla, Unidad de Diagnóstico Gastroenterología, Servicio de Gastroenterología. Puebla, Puebla, México
[3]Hospital Ángeles Puebla, Servicio Coloproctología. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0000-0003-3910-4395[a], 0000-0003-0531-9611[b], 0000-0002-2855-6161[c], 0000-0002-3187-0899[d], 0000-0003-2535-4967[e], 0000-0002-4919-2934[f]

Palabras clave	Keywords
Neoplasias del Colon	Colonic Neoplasms
Colon Ascendente	Colon, Ascending
Colon Descendente	Colon, Descending
Colon Transverso	Colon, Transverse

Fecha de recibido: 20/10/2022 **Fecha de aceptado**: 05/04/2023

Comunicación con:
Álvaro José Montiel Jarquín
dralmoja@hotmail.com
222 242 4520, extensión 61315

Cómo citar este artículo: Flores-Altamirano M, Montiel-Jarquín AJ, López-Colombo A, *et al.* Características clínicas e histopatológicas de los tumores malignos de colon por localización. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):610-6. doi: 10.5281/zenodo.8316446

Licencia CC 4.0
Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

El cáncer de colon es la tercera neoplasia maligna en el mundo.[1] Se presenta por igual en hombres y mujeres; su incidencia es de 29 casos nuevos por cada 100,000 habitantes[2] y se incrementa a partir de la séptima década de la vida.[3]

Desde 1994 la incidencia de cáncer de colon en la población menor de 50 años aumentó 2% cada año, mientras que en la población mayor disminuyó 1% anual desde el rango del 2013 al 2017.[4]

Pese a que el colon es un solo órgano, durante su desarrollo embriológico existen diversas vías involucradas en su migración, diferenciación celular y expresión genética, por lo que para su estudio se puede subdividir en *colon derecho* y *colon izquierdo*.[5] Las estructuras anatómicas que conforman el colon derecho son el colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transverso, mientras que el izquierdo comprende el tercio distal del colon transverso y el colon descendente.[6]

El cáncer de colon tiene una carga genética y un cuadro clínico bien definido. No obstante, en los últimos años se ha observado que ciertas enfermedades influyen en el sitio en donde aparece dicha neoplasia; por ejemplo, el comportamiento de las lesiones colónicas del lado derecho está relacionado con enfermedades no asociadas a pólipos, como el síndrome de Lynch y la diabetes mellitus, ya que comparte vía de señalización para causar daño a órganos diana.[7] De igual manera, se observa una mayor inestabilidad microsatelital y la principal familia de genes implicada es *KRAS*.[8] Por otra parte, del lado izquierdo es más frecuente en pacientes con antecedente de enfermedades relacionadas con pólipos,[9] hay inestabilidad cromosómica y la principal familia de genes es *BRAF*.[10]

En cuanto a la clínica, el cáncer del lado derecho del colon se presenta más en mujeres,[11] personas mayores, y es menos diferenciado; el signo principal es la anemia debido a la sangre oculta en heces y el sitio de metástasis más frecuente es la cavidad peritoneal.[12] El cáncer del lado izquierdo es más común en hombres y personas jóvenes; los síntomas clásicos son obstrucción, cambios en la dinámica intestinal y desarrollo de enfermedad metastásica a hígado y pulmones; no obstante, las manifestaciones clínicas, así como las enfermedades predisponentes para esta patología no son únicas del sitio anatómico y su presencia no excluye la posibilidad de desarrollar una lesión neoplásica en cualquier parte del colon, sino que únicamente orientan hacia donde se puede encontrar dicha patología.[13]

Al revisar la literatura mundial, no se encontraron estudios en México que reporten las características clínicas e histopatológicas asociadas al desarrollo de tumores malignos de colon derecho e izquierdo, por lo que se decidió hacer este estudio cuyo objetivo es describir las características clínicas e histopatológicas de los tumores malignos de colon según su localización anatómica en una muestra poblacional de pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del estado de Puebla, México.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y transversal en el que se incluyeron pacientes con tumor maligno de colon diagnosticado de 2015 a 2020 en un hospital de tercer nivel de atención del estado de Puebla, México.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de edad, operados por tumores malignos de colon, con historia clínica completa en el expediente, así como reporte histopatológico; se excluyeron pacientes con antecedente de tumores recurrentes de colon, tumores sincrónicos y tumor en recto. Se incluyeron las siguientes variables: edad, género, grado histológico, estadio clínico, ubicación del tumor, índice de masa corporal (IMC), actividad física, sitios de metástasis, ubicación geográfica, tipo de dieta, cantidad en la ingesta de agua, signos y síntomas, carga genética, enfermedades previas y toxicomanías.

La estadística utilizada fue descriptiva (frecuencias y porcentajes) y se aplicaron pruebas de chi cuadrada para demostrar asociación entre variables nominales, todo en el procesador de datos de IBM SPSS Statistics, versión 25.

Este trabajo fue debidamente registrado en el Comité de Investigación y Ética en Investigación de la unidad médica participante, con número de registro R-2021-2101-035.

En todo momento se conservó el anonimato y la integridad de los pacientes participantes y los datos fueron utilizados con fines científicos.

Resultados

De 270 pacientes, 94 cumplieron los criterios de inclusión, 49 (52.1%) fueron mujeres y 45 (47.9%) hombres. La edad media fue de 61.3 años, mínima 20, máxima 91, desviación estándar ± 14.3 años.

El IMC con mayor predominio fue el normal 46.8% (n = 44); dentro de la actividad física, el 90.4% (n = 85) de los pacientes eran sedentarios; del total de pacientes 41.5% (n = 39) consumían alcohol y 39.4% (n = 37) eran fumado-

res. El resto de las características poblacionales se describen en el cuadro I.

La estirpe histológica se obtuvo mediante biopsia de los tumores malignos de colon. En primer lugar, se encontró adenocarcinoma en el 94.7% (n = 89), seguido de adenoma y carcinoma mucinoso 2.1% (n = 2) y en último lugar cistoadenoma 1.06% (n = 1).

El desarrollo de los tumores se localizó principalmente en el lado izquierdo del colon con 56.4% (n = 53). Las características clínicas específicas por sitio anatómico se presentan en el cuadro II.

El comportamiento clínico de los tumores fue similar; sin embargo, las principales diferencias al momento del diagnóstico fueron las siguientes: la manifestación clínica más frecuente para tumores izquierdos fue hematoquecia 60.4% (n = 32), p = 0.001 y disminución en el grosor de las heces 18.9% (n = 10), p = 0.050, mientras que en tumores del lado derecho fue diarrea 48.8% (n = 20), p = 0.147 (figura 1).

Al momento del diagnóstico, la etapa clínica más frecuente fue la III en ambos sitios anatómicos (figura 2).

Entre las enfermedades previas, la más frecuente fue la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con presentación mayor en el lado izquierdo que el derecho, p = 0.036, seguida por la hipertensión arterial sistémica (HAS), sin diferencia de presentación entre ambos sitios, pólipos con predominio en el lado derecho, p = 0.043. El resto de los detalles se muestra en la figura 3.

Discusión

El cáncer de colon representa uno de los tumores más comunes en todo el mundo. Su incidencia es de 29 casos nuevos por cada 100,000 habitantes[2] y el riesgo de padecerlo aumenta a partir de la séptima década de la vida.[3]

En este estudio se analizó la población con cáncer de colon en un periodo de 6 años. La aparición de dicha patología respecto al género fue similar para el sexo masculino y femenino, como se reportó en el 2009 por Charúa-Guindic *et al.*,[14] quienes analizaron el comportamiento en 2 décadas consecutivas desde 1988 y en ambas el porcentaje fue parecido. En otros estudios realizados por Helvaci *et al.* y Lee *et al.* se observó que las mujeres son más afectadas, con un 58.7% y 63.2%, respectivamente,[15,16] contrario a lo que la literatura mundial establece, que, si bien el género no representa un factor asociado para el desarrollo de cáncer de colon, hay un predominio ligero en los hombres que es reportado por Vera-Vivas y Kalantzis *et al.*, en estudios

Cuadro I Características de la población

Variables		*n*	%
Género	Femenino	49	52.1
	Masculino	45	47.9
Sitio anatómico	Colon derecho	41	43.6
	Colon izquierdo	53	56.4
Grado histológico	G1	13	13.8
	G2	74	78.8
	G3	7	7.4
	G4	0	0
Tipo de cáncer	Adenocarcinoma	89	94.7
	Adenoma	2	2.1
	Cistoadenoma	1	1.06
	Carcinoma mucinoso	2	2.1
Estadio clínico	I	13	13.8
	II	24	25.5
	III	34	36.1
	IV	22	24.4
IMC	Bajo	3	3.1
	Normal	44	46.9
	Con sobrepeso	36	38.2
	Con obesidad	11	11.8
Actividad física	Sí	9	9.6
	No	85	90.4
Metástasis	Hígado	24	25.5
	Pulmón	12	12.7
	Peritoneo	8	8.5
	Omento	2	2.1
	Ósea	3	3.1
Geografía	Urbana	64	68
	Rural	30	32
Dieta	Vegetariana	6	6.3
	Adecuada	63	67
	Hipercalórica	20	21.2
	Hipersódica	10	10.6
	Hiperproteica	15	15.9
Consumo de agua	< 1.5 L	75	79.8
	> 1.5 L	19	20.2
Cuadro clínico	Distensión abdominal	31	32.9
	Diarrea	38	40.4
	Estreñimiento	33	35.1
	Hematoquecia	43	45.7
	Dolor abdominal	73	77.6
	Pérdida de peso	61	64..8
	Anemia	15	15.9
	Disminución en grosor de heces	12	12.8
	Melena	22	23.4
Carga genética	EII	0	0
	Crohn	1	1.06
	Lynch	0	0
	Pólipos	2	2.12
	Cáncer de colon	14	14.8
	Otro tipo de cáncer	37	39.3
	DM2	42	44.6
Enfermedades previas	Enfermedad diverticular	7	7.4
	EII	3	3.1
	Pólipos	6	6.3
	DM2	34	36.1
	HAS	34	36.1
Toxicomanías	Alcoholismo	39	41.5
	Tabaquismo	37	39.3

EII: enfermedad intestinal inflamatoria; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica
Fuente: hoja de recolección de datos

Cuadro II Características clínicas específicas de acuerdo con el sitio anatómico

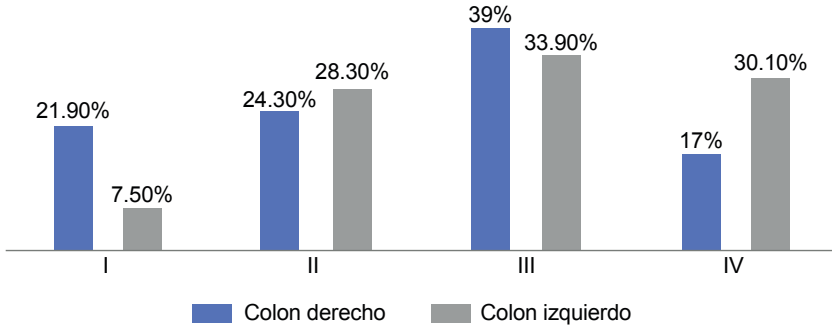
Variable		Colon derecho		Colon izquierdo		*p*
		n	%	*n*	%	
Género	Femenino	20	48.8	29	54.7	0.568
	Masculino	21	51.2	24	45.3	0.568
Grado histológico	G1	5	12.2	8	15.1	0.686
	G2	33	80.5	41	77.4	0.713
	G3	3	7.3	4	7.5	0.966
	G4	0	0	0	0	NA
Tipo de cáncer	Adenocarcinoma	38	92.6	51	96.3	0.448
	Adenoma	0	0	2	3.8	0.209
	Cistoadenoma	1	2.4	0	0	0.253
	Carcinoma mucinoso	2	4.9	0	0	0.104
Estadio clínico	I	9	21.9	4	7.5	0.044*
	II	9	21.9	15	28.3	0.670
	III	16	39	18	34	0.612
	IV	7	17	16	30.2	0.142
IMC	Bajo	2	4.9	1	1.9	0.413
	Normal	21	51.2	23	43.4	0.451
	Sobrepeso	15	36.6	21	39.6	0.764
	Obesidad	3	7.3	8	15.1	0.245
Actividad física	Sí	4	9.8	5	9.4	0.958
	No	37	90.2	48	90.6	0.958
Metástasis	Hígado	8	19.5	16	30.2	0.239
	Pulmón	5	12.2	7	13.2	0.884
	Peritoneo	5	12.2	3	5.7	0.260
	Omento	1	2.4	1	1.9	0.854
	Ósea	0	0	3	5.7	0.122
Geografía	Urbana	28	68.3	36	67.9	0.970
	Rural	13	31.7	17	32.1	0.970
Dieta	Vegetariana	3	7.3	3	5.7	0.745
	Adecuada	28	68.3	35	66	0.818
	Hipercalórica	8	19.5	12	22.6	0.358
	Hipersódica	3	7.3	7	13.2	0.563
	Hiperproteica	7	17	8	15.1	0.950
Consumo de agua	< 1.5 L	30	73.2	45	84.9	0.160
	> 1.5 L	11	26.8	8	15.1	0.160
Cuadro clínico	Distensión abdominal	14	34.1	17	32.1	0.832
	Diarrea	20	48.8	18	34	0.147
	Estreñimiento	11	26.8	21	39.6	0.194
	Hematoquecia	11	26.8	32	60.4	0.001*
	Dolor abdominal	33	80.5	40	75.5	0.563
	Pérdida de peso	27	65.9	34	64.1	0.864
	Anemia	8	19.5	7	13.2	0.408
	Disminución en grosor de heces	2	4.9	10	18.9	0.050*
	Melena	10	24.4	12	22.6	0.843
Carga genética	EII	0	0	0	0	NA
	Crohn	1	2.4	0	0	0.253
	Lynch	0	0	0	0	NA
	Pólipos	2	4.9	0	0	0.104
	Cáncer de colon	8	19.5	6	11.3	0.714
	Otro tipo de cáncer	17	41.5	20	37.7	0.714
	DM 2*	15	36.6	27	50.9	0.165
Enfermedades previas	Enfermedad diverticular	4	9.8	3	5.7	0.453
	EII	1	2.4	2	3.8	0.715
	Pólipos	5	12.2	1	1.9	0.043*
	DM 2	10	24.4	24	45.3	0.036*
	HAS	15	36.6	19	38.9	0.941
Toxicomanías	Alcoholismo	15	36.6	24	45.3	0.396
	Tabaquismo	14	34.1	23	43.4	0.363

NA: no se aplica; EII: enfermedad intestinal inflamatoria; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica
*Resultados con significación estadística
Fuente: hoja de recolección de datos

Figura 1 Cuadro clínico de los pacientes que participaron en el estudio

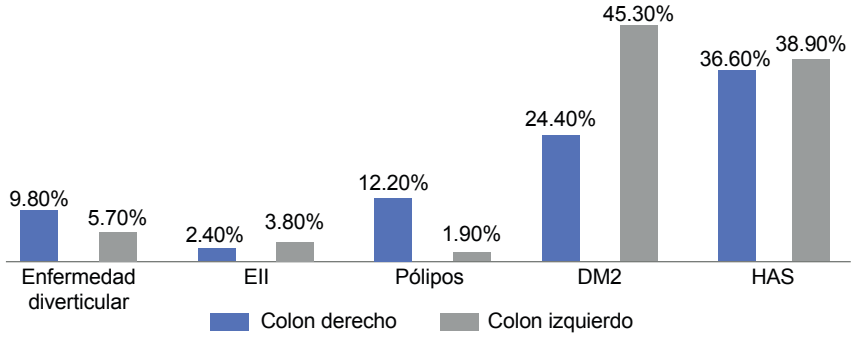
DGH: disminución en el grosor de las heces
Fuente: hoja de recolección de datos

Figura 2 Etapa clínica al momento del diagnóstico de los pacientes del estudio



Fuente: hoja de recolección de datos

Figura 3 Enfermedades previas que padecieron los participantes del estudio



EII: enfermedad inflamatoria intestinal; DM2: diabetes mellitus 2; HAS: hipertensión arterial sistémica
Fuente: hoja de recolección de datos

realizados en poblaciones de Ecuador y Grecia, cuya frecuencia en hombres es de 74 y 59.7% frente a 26 y 40.3% en mujeres.[17,18]

Con respecto a la edad, la media fue menor que lo encontrado por Charúa-Guindic *et al.*,[14] pero se comporta igual que en otras publicaciones en las que la media se ubica de los 60 años en adelante.[3,18]

Al igual que lo expuesto por Charúa-Guindic *et al.* y Kalantzis *et al.*, el sitio donde se desarrollan más lesiones neoplásicas es el lado izquierdo[14,18] y en este estudio tuvo un mayor porcentaje, principalmente en el estadio clínico IV en comparación con el sitio opuesto, posiblemente por una menor agresividad y un pronóstico mejor, como se reporta en un metaanálisis realizado por Petrelli *et al.*[19] y una cohorte retrospectiva llevada a cabo por Beltrán *et al.*,[20] que además se sustenta en un estudio de Huang *et al.*, quienes afirman que el cáncer de colon derecho tiene un pronóstico peor, principalmente en estadios clínicos III y IV[21] y al ser una patología que se diagnostica en etapas clínicas avanzadas,[22] la población con cáncer en este sitio puede fallecer antes de que se haga el diagnóstico.

Por otro lado, se encontró una asociación significativa en el estadio clínico I (p = 0.044) con mayor frecuencia en el colon derecho, lo cual puede relacionarse con un hallazgo casual en el protocolo diagnóstico para otras enfermedades, debido a que estos pacientes presentaban síntomas gastrointestinales inespecíficos. Dado que fueron estos pacientes quienes tenían una mayor carga genética para cáncer de colon, se optó por realizar una colonoscopía como método de *screening*, lo cual difiere de lo establecido por Ghidini *et al.* y Beltrán *et al.*,[12,20] quienes mencionan que no existe una diferencia significativa en etapas clínicas tempranas.

La estirpe histológica más frecuente fue el adenocarcinoma y el grado histológico que más se repitió fue "moderadamente diferenciado", diferente de Charúa-Guindic *et al.*, quienes puntualizaron que el grado "bien diferenciado" estaba presente hasta en el 70% de su población.[14]

Los pacientes con cáncer de colon izquierdo mostraron menos síntomas, entre los que predominó hematoquecia (p = 0.001) y disminución en el grosor de las heces (p = 0.050), en contraste con los pacientes con cáncer de colon derecho, quienes tuvieron más síntomas, sobre todo enfermedad diarreica. El cuadro clínico de esta población se comporta como la de una cohorte retrospectiva realizada por Kalantzis *et al.*;[18] sin embargo, la única diferencia respecto a las manifestaciones clínicas fue que en esa cohorte el síntoma más frecuente para cáncer de colon derecho fue la presencia de anemia.

La población con cáncer de colon derecho tenía mayor carga genética para el desarrollo de lesiones neoplásicas en relación con los pacientes con cáncer en el sitio anatómico opuesto, y es semejante a lo que se reporta en un estudio realizado de 2008 a 2017 por Helvaci *et al.*[15]

A pesar de que el cáncer del lado derecho presentó porcentajes menores de metástasis, se puede explicar con lo que reportan Lee *et al.*: "la enfermedad metastásica del lado derecho tiene [un] pronóstico peor"[23] y, por ende, la población con estas características puede fallecer antes de que la enfermedad se extienda e invada otros sitios y órganos.

Kalantzis *et al.* y Robles *et al.* explican que hay patologías que pueden aumentar el riesgo de padecer cáncer de colon, como la presencia de pólipos y DM2, que en esta población se encontró con significación estadística: p = 0.043 y p = 0.036, respectivamente; además, la presencia de este último factor se puede explicar por una vía de señalización compartida para el daño de órganos diana y el desarrollo de neoplasias en colon.[18,24]

Finalmente, Vera-Vivas informa que la dieta hipercalórica, el estilo de vida sedentario y el tabaquismo aumentan las posibilidades de desarrollar cáncer de colon[17] y pese a que estas características se encontraron de manera frecuente en la población de estudio, no resultaron significativas.

Con los hallazgos de este estudio, se encuentran posibles diferencias en cáncer de colon derecho e izquierdo, principalmente en el cuadro clínico, que puede explicarse porque el cáncer de colon izquierdo expresa síntomas más fáciles de identificar por los pacientes, por lo que, en consecuencia, pueden acudir a consulta de manera más temprana respecto de los pacientes con cáncer en el sitio contrario.

Por otro lado, también se encontró asociación estadísticamente significativa entre cáncer de colon y la presencia de enfermedades previas, como DM2, por lo que se sugiere hacer estudios específicos en población mexicana que se enfoquen en los estímulos que generan la aparición de lesiones neoplásicas a nivel de estos dos sitios anatómicos.

Una ventaja de este estudio es el conocimiento de las diferencias probables que existen en ambos sitios anatómicos del colon, ya que antes de realizarlo no existían recursos bibliográficos en México sobre el tema.

Se sugiere que con estas bases se realicen estudios multicéntricos y comparativos a nivel nacional para conocer más sobre las diferencias del cáncer de colon en la población mexicana.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra el

tamaño de la muestra, que es menor que las reportadas en otros estudios a nivel mundial.

Conclusiones

El estadio clínico I fue más frecuente en el cáncer de colon derecho, así como la presencia de pólipos. Los síntomas más frecuentes asociados a cáncer colon izquierdo son hematoquecia y disminución en el grosor de las heces; se asocia también a este último sitio la enfermedad por DM2.

Las características histopatológicas mantienen un comportamiento similar en ambos sitios anatómicos.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. Pilleron S, Soto-Perez de Celis E, Vignat J, et al. Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050. Int J Cancer. 2021;148(3):601-8. doi: 10.1002/ijc.33232
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
3. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, et al. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. Gastroenterology Res. 2018;11 (4):264-73. doi: 10.14740/gr1062w
4. Weinberg BA, Marshall JL. Colon Cancer in Young Adults: Trends and Their Implications. Curr Oncol Rep. 2019;21(1):3. doi: 10.1007/s11912-019-0756-8
5. Yang SY, Cho MS, Kim NK. Difference between right-sided and left-sided colorectal cancers: from embryology to molecular subtype. Expert Rev Anticancer Ther. 2018;18(4):351-8. doi: 10.1080/14737140.2018.1442217
6. Imperial R, Ahmed Z, Toor OM, et al. Comparative proteogenomic analysis of right-sided colon cancer, left-sided colon cancer and rectal cancer reveals distinct mutational profiles. Mol Cancer. 2018;17(1):177. doi: 10.1186/s12943-018-0923-9
7. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(10):1291–305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022
8. Mukund K, Syulyukina N, Ramamoorthy S, et al. Right and left-sided colon cancers-specificity of molecular mechanisms in tumorigenesis and progression. BMC Cancer. 2020;20(1): 317. doi: 10.1186/s12885-020-06784-7
9. Kidambi TD, Kohli DR, Samadder NJ, et al. Hereditary Polyposis Syndromes. Curr Treat Options Gastroenterol. 2019; 17(4):650-65. doi: 10.1007/s11938-019-00251-4
10. Poturnajova M, Furielova T, Balintova S, et al. Molecular features and gene expression signature of metastatic colorectal cancer (Review). Oncol Rep. 2021;45(4):10. doi: 10.3892/or.2021.7961
11. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer. Lancet. 2019;394(10207):1467-80. doi: 10.1016/S0140-6736 (19)32319-0
12. Ghidini M, Petrelli F, Tomasello G. Right Versus Left Colon Cancer: Resectable and Metastatic Disease. Curr Treat Options Oncol. 2018;19(6):19-31. doi: 10.1007/s11864-018-0544-y
13. Gonzalez-Villarreal CA, Quiroz-Reyes AG, Islas JF, et al. Colorectal Cancer Stem Cells in the Progression to Liver Metastasis. Front Oncol. 2020;10:1511. doi: 10.3389/fonc.2020.01511
14. Charúa-Guindic L, Lagunes-Gasca AA, Villanueva-Herrero JA, et al. Comportamiento epidemiológico del cáncer de colon y recto en el Hospital General de México. Análisis de 20 años: 1988-2007. Rev Gastroenterol Mex. 2009;74(2):99-104.
15. Helvaci K, Eraslan E, Yildiz F, et al. Comparison of clinicopathological and survival features of right and left colon cancers. J BUON. 2019;24(5):1845-51.
16. Lee MS, Cho HJ, Hong JY, et al. Clinical and molecular distinctions in patients with refractory colon cancer who benefit from regorafenib treatment. Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1-8. doi: 10.1177/1758835920965842
17. Vera-Vivas M. Cáncer de colon, factores de riesgo y complicaciones en el Hospital de Especialidades Dr. Abel Gilbert Ponton, período comprendido 2010-2015 [tesis de grado]. [Guayaquil]: Universidad de Guayaquil; 2021. pp. 4-16.
18. Kalantzis I, Nonni A, Pavlakis K, et al. Clinicopathological differences and correlations between right and left colon cancer. World J Clin Cases. 2020 26;8(8):1424–43. doi: 10.12998/wjcc.v8.i8.1424
19. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3 (2):211-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4227
20. Beltrán L, González-Trejo S, Carmona-Herrera DD, et al. Prognostic Factors and Differences in Survival of Right and Left Colon Carcinoma: A STROBE Compliant Retrospective Cohort Study. Arch Med Res. 2019;50(2):63-70. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.05.011
21. Huang Y, Duanmu J, Liu Y, et al. Analysis of multi-omics differences in left-side and right-side colon cancer. PeerJ. 2021; 9:1-23. doi: 10.7717/peerj.11433
22. Quezada-Gutiérrez C, Álvarez-Bañuelos MT, Morales-Romero J, et al. Factors associated with the survival of colorectal cancer in Mexico. Intest Res. 2020;18(3):315-24. doi: 10.5217/ir.2019.09179
23. Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. J Natl Compr Cancer Netw. 2017 Mar;15(3):411-9. doi: 10.6004/jnccn.2017.0038
24. Robles A, Bashashati M, Contreras A, et al. Colorectal Cancer in Hispanics Living Near the U.S.-Mexico Border. Rev Invest Clin. 2019;71(5):306-10. doi: 10.24875/RIC.19003026

Artículos de opinión
Vol. 61
Núm. 5

Disforia y comorbilidad psiquiátrica en personas transgénero que solicitan atención médica para transición somática

Dysphoria and psychiatric comorbidity in transgender people seeking medical care for somatic transition

José Luis Jiménez-López[1a]

Resumen

Disforia de género es el diagnóstico incluido en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, editado por la Asociación Americana de Psiquiatría, que se refiere a la marcada incongruencia que existe entre el género que se siente o se expresa y el que fue asignado al nacer. El malestar generado por la incongruencia puede ocasionar que se solicite afirmación de género mediante tratamiento hormonal o reasignación quirúrgica de sexo, con lo que se espera que desaparezca tal malestar. Sin embargo, no todas las personas con incongruencia de género manifiestan malestar y cuando el malestar existe no siempre es de características psicopatológicas (disforia), lo que para algunos autores representa afirmación de género con fines estéticos (corregir la incongruencia). Existen reportes del incremento de atención médica de personas transgénero que solicitan transición somática, pero en México no existen protocolos estandarizados para su atención; solo se recomienda promover el acceso a tratamiento hormonal y servicios de salud mental a las personas transgénero que así lo soliciten. La eventual inclusión de manejo quirúrgico en las guías mexicanas requerirá claridad de conceptos y unificación de criterios para seleccionar los casos que deban ingresar al sistema de salud para tratamiento, por lo que el personal sanitario deberá estar preparado para poder identificar a quienes puedan beneficiarse con la transición somática. La presencia de disforia y comorbilidad psiquiátrica pueden ser elementos claves cuando se lleve a cabo la evaluación.

Abstract

Gender dysphoria is the diagnosis included in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, published by the American Psychiatric Association, which refers to the marked incongruence that exists between the gender that is felt or expressed and the one assigned at birth. The discomfort generated by the incongruity can cause gender affirmation to be requested through hormonal treatment or surgical sex reassignment, which is expected to disappear such discomfort. However, not all people with gender incongruence manifest discomfort and when the discomfort exists it is not always of psychopathological characteristics (dysphoria), which for some authors represents gender affirmation for aesthetic purposes (correct the incongruity). There are reports of increased medical care for transgender people who request somatic transition, but in Mexico there are no standardized protocols for their care; it is only recommended to promote access to hormonal treatment and mental health services to transgender people who request it. The eventual inclusion of surgical management in the Mexican guidelines will require clarity of concepts and unification of criteria to select the cases that should enter the health system for treatment, which is why health personnel must be prepared to identify those who can benefit from the somatic transition. The presence of dysphoria and psychiatric comorbidity may be key elements when the evaluation is carried out.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Departamento de Psiquiatría y Psicología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-9653-6541[a]

Palabras clave
Personas Transgénero
Disforia de Género
Identidad de Género

Keywords
Transgender Persons
Gender Dysphoria
Gender Identity

Fecha de recibido: 10/01/2023

Fecha de aceptado: 26/04/2023

Comunicación con:
José Luis Jiménez López
jimenezpsi@hotmail.com
55 5724 5900, extensión 24058

Cómo citar este artículo: Jiménez-López JL. Disforia y comorbilidad psiquiátrica en personas transgénero que solicitan atención médica para transición somática. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):617-22. doi: 10.5281/zenodo.8316452

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La sexualidad es un tema sensible para los seres humanos y ha tomado relevancia a partir de las manifestaciones colectivas de diversidad de género y de orientación sexual. La mayor libertad para expresar ausencia de identificación con el género masculino o femenino, es decir género no binario, y atracción sexual indistinta o ausencia de atracción sexual, ocasiona confusión en la población, e incluso en profesionales de la salud, debido a la creencia tradicional de que la identidad de género tiene una relación directa y congruente con la orientación sexual y que son inseparables. La falta de información también produce dificultades en la atención médica con reacciones que van desde la discriminación hasta el franco rechazo.[1] Adicionalmente, la información que los medios de comunicación masiva proporcionan sobre las diferentes expresiones sexo-genéricas deja ver que el campo en el que se ubican es muy amplio.

Existen referencias de la existencia de diversidad de género y de orientación sexual desde la antigüedad, sin que quede clara la distinción entre cada una de ellas.[2] Los intentos de clasificación iniciaron a mediados del siglo XX al incluirse en la taxonomía internacional sobre trastornos mentales y del comportamiento. Revisiones posteriores de estas clasificaciones han permitido la despatologización de la homosexualidad y la delimitación de trastorno en la condición transgénero solo para cuando existe disforia.[3]

En este artículo se resalta la importancia de identificar disforia y comorbilidad psiquiátrica en personas transgénero que solicitan atención médica para transición somática.

Desarrollo

Conceptos y prevalencia

La comunidad lésbico, gay, bisexual, transexual, travesti, transgénero e intersexual (LGBTTTI) incluye un amplio abanico de posibilidades para la diversidad sexo-genérica. Dentro de este amplio grupo, la subpoblación llamada *trans* tiene particular importancia por la trascendencia médico-ética que implica la atención para la transición somática (hormonal y quirúrgica).

No existen definiciones estandarizadas para las variantes en la identidad de género, por lo que las clasificaciones utilizan conceptos operativos en donde el factor común es el sentimiento de pertenencia a un género distinto al asignado al nacer.

El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* en su quinta edición (DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) define *transgénero* (TG) como “el amplio espectro de sujetos que de forma transitoria o permanente se identifica con un género diferente de su género natal”; *transexual* como “el sujeto que busca, o que ha experimentado, una transición social de varón a mujer o de mujer a varón, lo que en muchos casos, pero no en todos, también conlleva una transición somática”; y *disforia de género* (DG) como “el malestar que puede acompañar a la incongruencia entre el género experimentado o expresado por un sujeto y el género asignado”.[4]

La decimoprimera edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE 11) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no utiliza el término disforia y tampoco TG; en su lugar se encuentra *discordancia de género*, que define como “una discordancia marcada y persistente entre el género experimentado por la persona y el sexo asignado, lo que a menudo conduce a un deseo de transición para vivir y ser aceptada como una persona del género experimentado”.[5]

En México, la Encuesta Nacional sobre Diversidad Sexual y de Género (ENDISEG) de 2021 utiliza el término *trans+* para referirse a “la vivencia interna e individual de una persona que se siente de un género que no corresponde con los roles tradicionales socialmente establecidos al sexo que le fue asignado al nacer”.[6] El Protocolo para el Acceso sin Discriminación a la Prestación de Servicios de Atención Médica de la Comunidad LGBTTTI y Guías de Atención Específicas de la Secretaría de Salud menciona que se llama *persona trans* a aquella cuya identidad de género no concuerda con la que se le asignó al nacer.[7] El Protocolo de Atención del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a Personas Pertenecientes a las Poblaciones LGBTTTI ofrece las siguientes definiciones:[8]

- Trans: denominador común que tienen las personas transexuales, TG, travestis o *drags*, entre otras, cuando el sexo asignado al nacer no concuerda con la identidad y/o expresiones de género de la persona.

- Transexual: persona cuyo sexo o condición biológica no corresponde a su identidad de género, y que puede optar o no por una intervención médica —hormonal, quirúrgica o ambas— para adecuar su apariencia física y corporalidad a su realidad psíquica, espiritual y social.

- Transgénero: persona que se siente y se concibe a sí misma como perteneciente al género opuesto al que social y culturalmente se asigna a su sexo de nacimiento, y quien, por lo general, solo opta por una reasignación hormonal —sin llegar a la intervención

quirúrgica de los órganos pélvicos sexuales internos y externos— para adecuar su apariencia física y corporalidad a su realidad psíquica, espiritual y social.

Los datos epidemiológicos sobre la condición TG reportan estabilidad y baja frecuencia desde hace aproximadamente 40 años.[9] En 2014, la APA reportó una prevalencia de 0.005% a 0.014% para hombres de nacimiento y 0.002% a 0.003% para mujeres de nacimiento; en México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó en 2021 una prevalencia de 0.9%. Sin embargo, los diferentes estudios ponen de manifiesto la posible existencia de un subregistro.[3,6]

Disforia y comorbilidad psiquiátrica

La disforia aún no tiene una definición clara. Su ubicuidad en el campo de los trastornos psiquiátricos hace suponer que forma parte del cuadro clínico de cada trastorno (principalmente depresión y ansiedad); sin embargo, la prevalencia, la evolución y las características distintivas que la relacionan con algunos trastornos (trastorno bipolar, disforia de género y trastorno disfórico premenstrual) apoyan la idea de que puede catalogarse como un síndrome independiente o un estado acompañante.[10] Los conceptos presentan gran variabilidad, aunque comparten algunos síntomas, principalmente irritabilidad, hostilidad, enojo y descontento intenso.[11,12,13] Starcevic propone una definición que incluye aspectos esenciales o definitorios:[14]

- Estados emocionales específicos: descontento intenso y/o infelicidad.
- Aspectos secundarios (no invariablemente presentes): características cognitivas (tendencia a culpar a otros, suspicacia), características conductuales (agitación, arrebatos de agresividad).

La *Nepean Dysphoria Scale* es el único instrumento desarrollado, hasta el momento, para medir específicamente el estado disfórico.[15]

Acceso al sistema de salud

Se han desarrollado diferentes programas para la atención de personas TG que buscan transición somática. El Real Colegio de Psiquiatras del Reino Unido publicó en 2013 sus Guías de buena práctica para la evaluación y tratamiento de adultos con DG;[16] en España, asimismo, existen varios protocolos de atención.[17] Sin embargo, Boyd *et al.* reportan diferencias en la atención.[18] En México, los avances han sido casi exclusivamente legislativos y relacionados con aspectos discriminatorios en su trato en general. Los reportes sobre la atención médica por transición somática son anecdóticos.[19,20] Es probable que en los hospitales públicos se atiendan personas por este motivo, pero la falta de publicaciones impide conocer la cantidad y si su atención es protocolizada. Los Estándares de Atención (SOC) para la salud de las personas TG y de género diverso son una guía de referencia en la mayoría de los programas; fueron creados por la Asociación Mundial de Profesionales para la Salud Transgénero (WPATH).[21]

Por otra parte, existe controversia sobre la inclusión de la transexualidad en las clasificaciones diagnósticas. Quienes la defienden argumentan que de esa manera se justifica la atención médica para la transición somática. Quienes se oponen consideran que el diagnóstico contribuye a la estigmatización de las personas TG.[22] La taxonomía más reciente de la APA busca delimitar la presencia de trastorno al crear un apartado para la DG que enfatiza el malestar (disforia) por la incongruencia con el género asignado más que por la identificación con el género opuesto.[23] Por su parte, la OMS cambió el término de *transexualismo* por el de *discordancia de género*, que hace también hincapié en la "discordancia marcada y persistente que a menudo conduce a un deseo de transición".[3]

La controversia tiene implicaciones éticas importantes porque, de acuerdo con el concepto utilizado, podría proporcionarse tratamiento en ausencia de enfermedad (fines estéticos) o podría negarse tratamiento a una persona enferma (la disforia como manifestación psicopatológica). Heyes y Latham cuestionan la diferenciación que se hace de la cirugía cosmética entre una persona no trans y una trans, porque esta última debe pasar por una evaluación psiquiátrica; refieren que no debería existir tal diferencia, pues el propósito es mejorar el funcionamiento social del individuo y, por lo tanto, la atención está medicamente indicada.[24]

En un estudio retrospectivo de 13 años realizado en los Estados Unidos, se analizaron las características de los pacientes referidos a una clínica de endocrinología pediátrica para manejo hormonal por DG. Se incluyeron 38 personas, 74% de ellas referidas en los últimos tres años (2013-2015), la mayoría adolescentes, 63% tenían comorbilidad psiquiátrica (depresión, principalmente). Los autores concluyen que se confirma el incremento en las referencias por DG y recomiendan el reforzamiento en la evaluación psicológica de estos pacientes.[25]

En el Departamento de Psiquiatría y Psicología de una unidad médica de alta especialidad (UMAE) del IMSS se evaluaron las referencias de 22 personas TG en 5 años. Todos los pacientes fueron evaluados por el mismo psiquiatra con base en los criterios del DSM-5 para identificar

disforia y de la CIE 10 para diagnosticar comorbilidad psiquiátrica. En el cuadro I se presentan los motivos de referencia y los resultados de la evaluación.

Un análisis a simple vista de esta serie muestra que 59% de los casos solicitó terapia hormonal (TH) y el resto reasignación quirúrgica de sexo (RQS), excepto uno que solicitó cambio de implantes mamarios; 89% de los que solicitaron RQS (8 de 9) y 50% de los que solicitaron TH (6 de 12) presentaron disforia; la comorbilidad psiquiátrica estuvo presente en 62% (5 de los 8) de los casos con disforia que pidieron RQS y en 67% (4 de los 6) de aquellos con disforia que solicitaron TH. Cabe resaltar que 45% fueron referidos en el último año (2022).

Estos datos apoyan la opinión de que la disforia: a) no se encuentra presente en todas las personas con condición transgénero; b) puede estar presente en ausencia de comorbilidad psiquiátrica; y c) puede ser manifestación de trastornos psiquiátricos diferentes de la DG. Por lo tanto, la disforia podría ser el elemento esencial que justifique la atención médica para la transición somática (de acuerdo con la definición de DG del DSM-5), ante lo que el tratamiento, ya sea con RQS o con TH, estaría justificado, pues su objetivo sería la remisión de la disforia y no la transición somática *per se*.[21] La situación cambia en quienes con la misma condición TG no presentan disforia. En estos casos la intervención supondría fines estéticos, lo que no justificaría la atención médica (persona transgénero sin DG). Sin embargo, la falta de detalle en la descripción clínica de la discordancia de género de la CIE 11 sí podría justificar el tratamiento médico por el único deseo de transición; de la misma manera, la guía mexicana para la atención de personas TG menciona que "se deberá promover el acceso a tratamiento hormonal y servicios de salud mental a las personas trans que así lo soliciten".[7]

Discusión

Los esfuerzos para despatologizar las diferentes expresiones de diversidad de género en las principales clasificaciones de trastornos mentales (APA y OMS) han sido insuficientes, ya que se cree que solo son cambios en la nomenclatura médica; esta creencia se manifiesta cuando únicamente se cambia el "diagnóstico" de transexualismo o

Cuadro I Características clínicas de personas transgénero atendidas en una UMAE

TG	Edad	Motivo de atención	Disforia	Comorbilidades
Mujer	47	Reasignación quirúrgica de sexo	Sí	Trastorno depresivo
Mujer	27	Reasignación quirúrgica de sexo	Sí	Trastorno depresivo
Mujer	31	Reasignación quirúrgica de sexo	No	No
Hombre	18	Reasignación quirúrgica de sexo	Sí	No
Mujer	27	Reasignación quirúrgica de sexo	Sí	No
Mujer	26	Reasignación quirúrgica de sexo	Sí	Trastorno de personalidad
Hombre	22	Terapia hormonal	No	No
Mujer	48	Cambio de implantes mamarios	No	No
Mujer	31	Reasignación quirúrgica de sexo	Sí	Trastorno ansioso depresivo
Mujer	22	Reasignación quirúrgica de sexo	Sí	No
Mujer	20	Terapia hormonal	Sí	Trastorno de ansiedad
Mujer	22	Terapia hormonal	No	No
Mujer	35	Terapia hormonal	No	No
Hombre	30	Terapia hormonal	No	No
Hombre	23	Terapia hormonal	Sí	Trastorno de ansiedad
Mujer	22	Terapia hormonal	Sí	No
Hombre	21	Terapia hormonal	No	No
Mujer	45	Terapia hormonal	Sí	Trastorno depresivo
Mujer	20	Reasignación quirúrgica de sexo	Sí	Trastorno de ansiedad
Mujer	37	Terapia hormonal	Sí	Trastorno ansioso depresivo
Hombre	25	Terapia hormonal	Sí	No
Mujer	18	Terapia hormonal	No	No

UMAE: unidad médica de alta especialidad; TG: transgénero
Nota: TG mujer: hombre de nacimiento que busca transición a mujer; TG hombre: mujer de nacimiento que busca transición a hombre
Fuente: base de datos del Departamento de Psiquiatría y Psicología (2017-2022)

TG al de DG, como si fueran sinónimos, lo que perpetúa el estigma y la confusión en la atención médica.[26,27]

La casuística de una UMAE del IMSS coincide con la observación de Chen *et al.* acerca del incremento en las referencias para transición somática en personas con DG y la presencia de comorbilidad psiquiátrica,[25] por lo que el personal médico debe estar preparado para poder identificar a personas TG que requieren tratamiento por DG. Para esto se requieren estudios de validez y confiablidad de instrumentos de medición exclusivos para el estado disfórico que permitan la evaluación más precisa de tal síndrome y con puntos de corte, a fin de identificar los estados psicopatológicos (se han reportado casos de automutilación de genitales en personas TG con y sin comorbilidad psiquiátrica, así como arrepentimiento y presencia de disforia después de realizada la RQS).[28,29]

La presencia de disforia en diferentes trastornos psiquiátricos resalta la necesidad de tratamiento previo a la comorbilidad para confirmar que la disforia esté determinada por la incongruencia de género. De lo contrario, se corre el riesgo de que la disforia persista aún después de la transición somática o que remita y se presente arrepentimiento de la RQS si el tratamiento de la comorbilidad se proporciona posteriormente. En adolescentes en etapa puberal resulta de mayor trascendencia por la repercusión en la fertilidad que podría ocasionar la supresión hormonal y la intervención quirúrgica en órganos sexuales internos.[30]

No debe confundirse disforia con el malestar propio del sentimiento de pertenencia a un género distinto al asignado al nacer, dado que se favorece la tendencia a la patologización. El DSM-5 incluye varias manifestaciones de disforia, de las cuales deben estar presentes por lo menos 6 en el caso de los niños y 2 en adultos. Aunque estos criterios permiten un mejor acercamiento a la evaluación precisa de la disforia, no dejan de ser subjetivos al utilizar términos como "marcada incongruencia", "poderoso deseo", "fuerte preferencia", "marcado disgusto" y "fuerte convicción", además de que debe existir un malestar clínicamente significativo o un deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

No todas las sociedades, países o sistemas de atención médica requieren un diagnóstico para otorgar tratamiento.[19] Sin embargo, en algunos países, como México, el diagnóstico de DG puede facilitar el acceso a la atención médica necesaria y puede guiar la investigación adicional sobre tratamientos efectivos.

La disforia es un estado psicopatológico que puede estar determinado (no necesariamente) por la falta de identificación con el género asignado al nacer.

Conclusiones

Se ha observado un incremento en las solicitudes de atención médica para personas TG que solicitan transición somática.[20] La eventual inclusión de RQS en las guías mexicanas para la atención de personas TG requerirá claridad de conceptos y unificación de criterios, a fin de seleccionar los casos que deban ingresar al sistema de salud para tratamiento. Mientras que un diagnóstico sea requisito para recibir atención en el sistema de salud mexicano, la presencia de disforia y de comorbilidad psiquiátrica en personas transgénero podrían ser elementos clave en la toma de decisiones para la transición somática.

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

Referencias

1. Granados-Cosme JA. La investigación sobre discriminación a LGBT en la atención médica: Una revisión crítica. Divulgare Boletín Científico de la Escuela Superior de Actopan. 2022;9 (17):10-6. doi: 10.29057/esa.v9i17.8075
2. Crocq MA. How gender dysphoria and incongruence became medical diagnoses - a historical review. Dialogues Clin Neurosci. 2022;23(1):44-51. doi: 10.1080/19585969.2022.2042166
3. Drescher J. Queer Diagnoses Parallels and Contrasts in the History of Homosexuality, Gender Variance, and the Diagnostic and Statistical Manual (DSM) Review and Recommendations Prepared for the DSM-V Sexual and Gender Identity Disorders Work Group. Focus (Am Psychiatr Publ). 2020;18(3):308-35. doi: 10.1176/appi.focus.18302
4. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. 5ª ed. México: Panamericana; 2014. 438 pp.
5. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades para estadísticas de mortalidad y morbilidad. 11ª ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. Disponible en: https://icd.who.int/browse11/l-m/es
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Encuesta Nacional sobre Diversidad Sexual y de Género (ENDISEG) 2021. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2021. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/endiseg/2021/doc/endiseg_2021_resultados.pdf
7. Secretaría de Salud. Protocolo para el Acceso sin Discriminación a la Prestación de Servicios de Atención Médica de las personas Lésbico, Gay, Bisexual, Transexual, Travesti,

Transgénero e Intersexual y Guías de Atención Específicas. México: Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad; 2020. 84 pp. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/558167/Versi_n_15_DE_JUNIO_2020_Protocolo_Comunidad_LGBTTI_DT_Versi_n_V_20.pdf
8. Instituto Mexicano del Seguro Social. Protocolo de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social a personas pertenecientes a las poblaciones lésbico, gay, bisexual, transexual, travesti, transgénero e intersexual (LGBTTTI). México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2022. 22 p. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/726463/V3_Protocolo_de_Atencion.pdf
9. Zucker KJ. Epidemiology of gender dysphoria and transgender identity. Sex Health. 2017;14(5):404-11. doi: 10.1071/SH17067
10. Moretti P, Bachetti MC, Sciarma T, et al. Dysphoria as a psychiatric syndrome: a preliminary study for a new transnosographic dimensional approach. Psychiatr Danub. 2018; 30(Suppl 7):582-7.
11. Tavormina G. Bipolar disorders and bipolarity: the notion of the ¨mixity¨. Psychiatr Danub. 2019; 31(Suppl 3):434-7.
12. Lindley L, Galupo MP. Gender dysphoria and minority stress: Support for inclusion of gender dysphoria as a proximal stressor. Psychol Sex Orientat Gend Divers. 2020; 7(3):265-75. doi: 10.1037/sgd0000439
13. Kaiser G, Janda C, Kleinstäuber M, et al. Clusters of premenstrual symptoms in women with PMDD: Appearance, stability and association with impairment. J Psychosom Res. 2018; 115:38-43. doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.10.004
14. Starcevic V. Dysphoric about dysphoria: towards a greater conceptual clarity of the term. Australas Psychiatry. 2007;15(1):9-13. doi: 10.1080/10398560601083035
15. Berle D, Starcevic V. Preliminary validation of the Nepean Dysphoria Scale. Australas Psychiatry. 2012;20(4):322-6. doi: 10.1177/1039856212447966
16. Wylie K, Barrett J, Besser M, et al. Good practice guidelines for the assessment and treatment of adults with gender dysphoria. Sex Relation Ther. 2014; 29(2):154-214. doi: 10.1080/14681994.2014.883353
17. Gómez-Gil E, Esteva-de Antonio I, Fernández-Rodríguez M, et al. Nuevos modelos de atención sanitaria para las personas transgénero en el Sistema Sanitario Español: demandas, controversias y reflexiones. Rev Esp Salud Pública. 2020;94(1):1-14.
18. Boyd I, Hackett T, Bewley S. Care of Transgender Patients: A General Practice Quality Improvement Approach. Healthcare (Basel). 2022;10(1):121. doi: 10.3390/healthcare10010121
19. Jiménez-López JL, Maldonado-Guzmán ME, Jiménez-Miranda N. Protocolo de atención para pacientes con disforia de género. Arch Neurocien (Mex). 2017;22(1):35-40.
20. Ramírez-Rentería C, López-Juárez N, Cruz J, et al. El manejo integral de la salud en pacientes adultos transgénero y transexuales: un tema cada vez más frecuente en la práctica clínica en México. Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2018;5(4):141-59.
21. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. Int J Transgend Health. 2022;23(Suppl 1):S1-S259. doi: 10.1080/26895269.2022.2100644
22. Mas Grau J. Del transexualismo a la disforia de género en el DSM. Cambios terminológicos, misma esencia patologizante. Rev Int Sociol. 2017;75(2):1-12. doi: 10.3989/ris.2017.75.2.15.63
23. American Psychiatric Association. Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-5. Estados Unidos: American Psychiatric Association; 2013. Disponible en: https://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Practice/DSM/APA_DSM_Changes_from_DSM-IV-TR_-to_DSM-5.pdf
24. Heyes CJ, Latham JR. Trans surgeries and cosmetic surgeries: the politics of analogy. TSQ. 2018; 5(2):174-89. doi: 10.1215/23289252-4348617
25. Chen M, Fuqua J, Eugster EA. Characteristics of referrals for gender dysphoria over a 13-year period. J Adolesc Health. 2016;58(3):369-71. doi: 10.1016/j.jadohealth.2015.11.010
26. Lev AI. Gender Dysphoria: Two Steps Forward, One Step Back. Clin Soc Work J. 2013;41(3):288-96. doi: 10.1007/s10615-013-0447-0
27. Davy Z, Toze M. What Is Gender Dysphoria? A Critical Systematic Narrative Review. Transgend Health. 2018;3(1): 159-69. doi: 10.1089/trgh.2018.0014
28. Veeder TA, Leo RJ. Male genital self-mutilation: a systematic review of psychiatric disorders and psychosocial factors. Gen Hosp Psychiatry. 2017; 44:43-50. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2016.09.003
29. Bustos VP, Bustos SS, Mascaro A, et al. Regret after Gender-affirmation Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2021; 9(3):e3477. doi: 10.1097/GOX.0000000000003477
30. Bizic MR, Jeftovic M, Pusica S, et al. Gender Dysphoria: Bioethical Aspects of Medical Treatment. Biomed Res Int. 2018; 2018:1-6. doi: 10.1155/2018/9652305

Artículos de opinión
Vol. 61
Núm. 5

Consideraciones de la anatomía fisiológica al choque cardiogénico con involucro del ventrículo derecho

Anatomy-physiology considerations for cardiogenic shock with right ventricular involvement

Luis-Efrén Santos-Martínez[1a], Karla Sue América Hurtado-Belizario[1b], Jorge Sánchez-Nieto[1c], Gian Manuel Jiménez-Rodríguez[1d], Luis Augusto Baeza-Herrera[1e], Diana Romero-Zertuche[2f], Olga Patricia Lima-Carrasco[2g], Emmanuel Adrián Lazcano-Díaz[1h]

Resumen

Desde el conocimiento del infarto del ventrículo derecho, el interés por las características del ventrículo derecho ha sido cada vez mayor. Ahora se sabe que la función ventricular derecha es un predictor de mortalidad en diferentes contextos. El ventrículo derecho es una cavidad de baja presión, alta compliancia y alto volumen. Para llevar a cabo su función normal se encuentra acoplado a la circulación pulmonar y al ventrículo izquierdo. Ante alteraciones agudas de sobrecarga de presión, volumen e isquemia, se dilata para adaptarse a su nueva carga. Su manifestación puede ser disfunción o falla ventricular que progresará a choque cardiogénico por involucro del ventrículo derecho. Diversas entidades pueden ser la causa de la disfunción aguda: el infarto del ventrículo derecho (alteraciones de la contractilidad por isquemia) y la tromboembolia pulmonar de alto riesgo (aumento de la poscarga). Ambas comparten una fisiopatología ventricular similar y alta mortalidad sin tratamiento. Entender la anatomía fisiológica, la disfunción y la falla ventricular aguda es importante para definir un diagnóstico oportuno y un tratamiento orientado a la fisiopatología. En esta primera parte se toma en consideración la anatomía fisiológica y la disfunción/falla aguda ventricular derecha y su desenlace en el choque cardiogénico, desde la perspectiva de estas dos entidades. En otro trabajo se revisará el tratamiento orientado al choque cardiogénico por involucro ventricular derecho.

Abstract

Since the discovery of right ventricular infarction, interest in the characteristics of the right ventricle has been increasing. Right ventricular function is now known to be a predictor of mortality in different settings. The right ventricle is a low-pressure, high-compliance, high-volume chamber. To carry out its normal function, it is coupled to the pulmonary circulation and the left ventricle. In the face of acute changes in pressure, volume overload and ischemia, it dilates to adapt to its new load. Its manifestation may be ventricular dysfunction and/or failure that will progress to cardiogenic shock due to right ventricular involvement. Various entities may be the cause of acute dysfunction: right ventricular infarction (alterations in contractility due to ischemia) and high-risk pulmonary thromboembolism (increased afterload). Both share a similar ventricular pathophysiology and high mortality without treatment. Understanding anatomy and physiology, dysfunction and acute ventricular failure are important to define a convenient diagnosis and treatment oriented towards pathophysiology. In this first part, the anatomy and physiology, acute right ventricular dysfunction/failure and cardiogenic shock are taken into consideration, from the perspective of these two entities. In another paper, treatment aimed at cardiogenic shock due to right ventricular involvement will be reviewed.

[1]Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Departamento de Cuidados Intensivos Posquirúrgicos Cardiovasculares. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Departamento de Gabinetes. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-2866-3047[a], 0000-0001-6981-6540[b], 0000-0002-1141-4992[c], 0000-0003-3275-7115[d], 0000-0002-5354-2992[e], 0000-0001-8622-9110[f], 0000-0002-6131-8253[g], 0000-0003-3166-2720[h]

Palabras clave
Función Ventricular Derecha
Infarto al Miocardio
Isquemia Miocárdica
Embolia Pulmonar
Circulación Pulmonar

Keywords
Right Ventricular Function
Myocardial Infarction
Myocardial Ischemia
Pulmonary Embolism
Pulmonary Circulation

Fecha de recibido: 02/02/2023

Fecha de aceptado: 26/04/2023

Comunicación con:
Luis Efrén Santos Martínez
luis.santos@cardiologia.org.mx
55 4881 5135

Cómo citar este artículo: Santos-Martínez LE, Hurtado-Belizario KSA, Sánchez-Nieto J, *et al.* Consideraciones de la anatomía fisiológica al choque cardiogénico con involucro del ventrículo derecho. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):623-30. doi: 10.5281/zenodo.8316455

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

Para llegar al ventrículo izquierdo (VI), la sangre del retorno venoso (RV) sistémico pasa por la aurícula derecha (AD), el ventrículo derecho (VD) y la circulación pulmonar. La función primordial del VD es mantener el retorno venoso para permitir un gasto sistémico acorde a las demandas metabólicas corporales y una adecuada oxigenación al optimizar la perfusión a la ventilación (V/Q) pulmonar.[1]

El VD y el VI son diferentes en su morfología y fisiología; sin embargo, se encuentran acoplados a su carga hidráulica; el diseño de su anatomía y la limitación pericárdica les permite acoplarse a su función. En el VD, la precarga se ajusta a su poscarga (circulación pulmonar, resistencia vascular pulmonar [RVP]) para movilizar el RV al VI. Estas características hacen que el VD sea sensible a dilatarse (disfunción sistólica) en al menos 3 condiciones fisiopatológicas: la sobrecarga de presión, la sobrecarga de volumen y las alteraciones de la contracción por medio de la isquemia o inflamación, condiciones que lo predisponen a la falla aguda o crónica. Estas alteraciones ocurren en forma combinada en la génesis del choque cardiogénico por involucro del VD, y de forma aislada se les describe a fin de separar cada condición fisiopatológica.[2,3]

El término *choque cardiogénico* señala usualmente al VI por infarto al miocardio como su origen; para diferenciarlo, actualmente se ha usado el término *involucro del VD*.[2,3,4] Aquí se comentan las alteraciones fisiopatológicas relacionadas con la disfunción/falla aguda hasta su convergencia en el choque cardiogénico por involucro del VD:

1. La sobrecarga de presión como la vista en la tromboembolia pulmonar de alto riesgo (TEP-AR, antes denominada TEP-masiva).[1,5]

2. La isquemia por oclusión de la arteria coronaria derecha (ACD) que se observa en el infarto al miocardio del ventrículo derecho (IMVD).[4,6]

Las dos entidades comparten características anatomofisiológicas del VD que resultan en dilatación/disfunción ante la sobrecarga de presión, volumen o isquemia. Pueden progresar a falla ventricular aguda, inestabilidad hemodinámica y choque cardiogénico. La mortalidad es elevada. Conocer su fisiopatología ventricular en estas condiciones es de importancia para un diagnóstico y tratamiento temprano. El propósito de este trabajo es revisar la anatomía fisiológica del VD, su disfunción/falla aguda desde la perspectiva de la TEP-AR y del IMVD.

Anatomía fisiológica normal del ventrículo derecho

Las características estructurales del VD son determinantes para su función normal. Su forma se acepta como piramidal y consta de 3 partes: la base, que corresponde al tracto de entrada (anillo tricuspídeo: el *sinus*); la punta (ápex), es una zona trabeculada que incluye las bandas moderadora y septomarginal, y la cresta supraventricular (implicadas en la contracción y punto de referencia anatómico de la rama derecha del haz de His); y su tracto de salida muscular, tubular liso (el *conus*), el cual se extiende desde la cresta supraventricular a la válvula pulmonar, e incluye la pared libre, el *septum* interventricular (SIV) y el infundíbulo. Sus paredes son delgadas (3-5 mm de grosor) con menor masa (25 ± 5 g/m^2) y, por ende, tienen una mayor compliancia que las del VI.[1,7]

Torrent-Guasp[8] definió en un modelo anatómico que las cavidades ventriculares estaban formadas por una banda muscular continua (con capas superficiales y profundas) de forma helicoidal y 2 espirales que delimitan las dos cavidades; los extremos de esta banda se anclan en la raíz de la arteria pulmonar y de la aorta. Esta disposición permite la contracción del VD, la interdependencia ventricular sistólica y diastólica, y conducir el RV por medio de la circulación pulmonar sin comprometerla. El VD y la circulación pulmonar son un circuito de baja presión, baja resistencia, alta compliancia, alto volumen y requieren solo un gradiente de presión de 5 mmHg para mover el flujo.[9]

La contracción normal y su abastecimiento de energía

La mecánica de la contracción del VD sucede en tres fases: se contraen los músculos papilares; la pared libre del VD se dirige hacia el *septum* interventricular (SIV); y la contracción del VI causa una torsión que ayuda a vaciar el VD. Es referida de tipo peristáltico (similar a un fuelle) que inicia en la sístole auricular; mientras el *sinus* se contrae, el *conus* y el inicio de la arteria pulmonar se dilatan con un retraso de 25 a 50 milisegundos (movimiento con asincronía auriculoventricular, A/V).[7] Esta forma de contracción protege al lecho vascular-pulmonar de los picos de presión sistólica y la posibilidad de edema pulmonar; además, contribuye a generar del 20 al 40% del volumen sistólico y del flujo pulmonar. Durante el desarrollo fetal asiste en ~60% de la función del corazón, y al nacimiento cuando se cierra el conducto arterioso y disminuyen las RVP, todo el RV pasa por el VD.[10]

La energía que se requiere para la contracción del VD tiene un origen diferente que la del VI. En el corazón la oxi-

dación de ácidos grasos produce trifosfato de adenosina (ATP por sus siglas en inglés) en un 60 a 90% y el resto lo obtiene del metabolismo de la glucosa.[1] Este proceso consume oxígeno para producir más ATP que el que podría ser obtenido mediante la glucólisis citoplásmica mediada por anaerobiosis. Waskoba-Arnostoba *et al.*[11] informaron (modelo experimental) que las enzimas glucolíticas anaeróbicas tienen mayor expresión en cardiomiocitos del VD que del VI, lo que podría explicar parcialmente la resistencia relativa del VD a la isquemia.

El septum *interventricular y la interdependencia ventricular*

En reposo el SIV se mantiene dirigido hacia el VD; se posiciona de acuerdo con el gradiente de presión trans-septal durante la sístole y diástole que permite darle soporte a la pared libre para realizar su contracción; la interdependencia ventricular (IDV) sistólica contribuye con un 60% de su función global. En la IDV diastólica la carga de un ventrículo afecta la relación presión/volumen del otro; se manifiesta por dilatación del VD con incremento de la presión final diastólica ventricular del VI, y disminuye su compliancia y llenado. Estos efectos están mediados por el cambio de posición del SIV (hacia el VI) ante el incremento de la carga, la dilatación ventricular y la constricción pericárdica, aunque esta relación se mantiene aún sin pericardio.[7]

Aporte sanguíneo

Goodwill *et al.*[12] y otros autores[4] describen el aporte sanguíneo al VD por la arteria coronaria derecha (ACD) y sus ramas marginales y por la arteria descendente anterior (arteria coronaria izquierda). Las obstrucciones proximales (IMVD) ocurren antes de la emergencia de las ramas marginales. La arteria conal o infundibular es la primera rama de la ACD, emerge después del *ostium* e irriga el tracto de salida del VD; en un 30% tiene un *ostium* separado que explica el "porqué" algunos pacientes con obstrucción proximal mantienen la función de la región infundibular;[3,4] además, una rama posterolateral proximal irriga al nodo A/V, y su compromiso explicaría las alteraciones del ritmo y de la frecuencia cardiaca en casos de obstrucción coronaria.[9] En oclusiones crónicas, el VD depende del flujo colateral del sistema coronario izquierdo.

Perfusión coronaria al VD

El VD es perfundido durante todo el ciclo cardiaco.[10] Se debe a que la presión del tejido intramiocárdico del VD se mantiene durante todo el ciclo por debajo de la presión de la raíz aórtica. En el VI la perfusión se limita solo a la diástole, cuando la presión del tejido intramiocárdico desciende por debajo de la presión de la raíz aórtica,[9] Hamud *et al.*[13] refieren que en condiciones de elevación severa de la presión arterial pulmonar (PAP) la perfusión del VD se limita a la diástole como un "patrón de perfusión ventricular izquierdo".

La perfusión del VD depende de la presión de perfusión coronaria derecha (PPCD: presión diastólica aortica – presión diastólica del VD), y a su vez depende de la presión arterial sistémica (PAS) y la PAP. Incrementos de la PAP y disminución de la PAS afectan la PPCD con isquemia del VD aun sin haber obstrucción de la ACD.[1,2] La PPCD puede estar disminuida/abolida en la sobrecarga de presión aguda como la vista en la TEP-AR.[2]

Alteraciones en la función global del VD

Precarga, volumen o retorno venoso

Persichini *et al.*[14] señalan que la precarga está determinada por el RV y la compliancia del VD. El RV depende del gradiente de presión de la circulación periférica a la AD y de la resistencia para el retorno venoso. Tener paredes delgadas, menor masa, alta compliancia le permiten al VD desarrollar presiones bajas de 25/4 mmHg; es decir, se adapta a pequeños cambios en el RV, como los que ocurren con la respiración, que no alteran la presión o el volumen ventricular.[1,14] Cambios mayores en el RV afectarán su presión final diastólica, lo cual significa que puede acomodar el volumen de la precarga necesario con ajustes en su presión final diastólica por medio de la IDV.[14]

Poscarga, PAP, resistencia vascular pulmonar, impedancia

La poscarga al VD se construye a partir de la RVP, de la función valvular y de la impedancia pulsátil arterial pulmonar. La poscarga representa el estrés de la pared ventricular durante la eyección y la impedancia pulsátil de la circulación pulmonar. La impedancia pulsátil pulmonar es resultado del encuentro del flujo sanguíneo anterógrado con las diversas ramificaciones de los vasos de la circulación pulmonar; se crea una onda de flujo retrógrado que, a manera de resistencia al flujo, incrementa la PAP y puede reducir el flujo sanguíneo pulmonar.[15] La poscarga puede ser medida como elastansa arterial (Ea), la cual es una medida independiente de la precarga y definida como el cambio de presión por el cambio de volumen; es una propiedad de las cámaras elásticas. Se obtiene mediante la construcción de asas de presión/volumen con la presión final sistólica del VD dividida por el volumen sistólico.[16] La Ea puede ser obtenida tam-

bién si se divide la PAP-media entre el volumen sistólico o la RVP entre la frecuencia cardiaca.[17]

La poscarga se incrementa ante estados que condicionan cambios en el diámetro de los vasos y modifican la RVP como la hipoxia, la hipercapnia, la acidosis y la hipotermia, entre otras, que incrementan la presión intratorácica, como la ventilación mecánica (VM) con presión positiva a volúmenes corrientes altos.[1,2]

Los incrementos agudos de la precarga, poscarga o ambos, se asocian a dilatación ventricular para preservar el volumen sistólico (adaptación heterométrica). En minutos la adaptación inicial es reemplazada por un incremento de la función contráctil sistólica y normalización del volumen final diastólico del VD (efecto Anrep, autorregulación homeométrica);[18] ante una mayor poscarga, el mecanismo que prevalece para preservar el gasto sistémico es el de Frank-Starling.[15]

Contractilidad

Debido a la alta compliancia del *conus*, la presión pico está reducida hasta que el VD ha completado su vaciamiento y su presión final diastólica es mínima;[1,10] para mantener el gasto cardiaco y conservar el flujo de sangre continuo en la circulación pulmonar, solo se requiere un gradiente de presión vascular pulmonar de 5 mmHg que favorece el acoplamiento ventrículo-vascular pulmonar, la V/Q pulmonar y el intercambio gaseoso.[9,10]

Persichini *et al.*[1,14] demostraron que lesionar (cauterizar) la pared libre del VD y excluirlo mediante una conexión de la circulación venosa sistémica a la circulación pulmonar no tenía mayores consecuencias en el gasto cardiaco; en ausencia de VD se requiere una presión de llenado sistémico medio de 10 mmHg para mantener la función en reposo.[14] Entender el mínimo gradiente de presiones vasculares pulmonares explicó el éxito de "vivir" sin VD y fue la base para la corrección quirúrgica exitosa de cardiopatías congénitas, como el procedimiento de Francis Fontan.[19]

Acoplamiento ventrículo-vascular pulmonar

Para que el VD y la circulación pulmonar mantengan su función se requiere que la contracción esté adaptada a su poscarga: al "acoplamiento" entre el VD y la circulación pulmonar, Naeije *et al.*[16] lo han denominado como la *unidad del corazón derecho-circulación pulmonar*. En un símil del acoplamiento en un sistema eléctrico o mecánico, la máxima trasmisión de energía entre cámaras elásticas se optimiza cuando la impedancia del emisor (VD) y el receptor (sistema arterial) se hacen similares. Dado que la elastansa está relacionada con la impedancia, la máxima transferencia de energía del VD a la circulación pulmonar se obtiene si la elastansa sistólica final ventricular (E_{es}) y la vascular (arterial, E_a) son similares. Esto sucede cuando la razón entre ambas elastansas, Ees y Ea (E_{es}/E_a) normales es igual a 1, aunque para considerar un flujo sanguíneo adecuado debe tener un costo de energía mínimo y esto se logra con razones de 1.5 a 2.[16] Ghuysen *et al.*[20] en un modelo experimental de incremento en la poscarga, encontraron que el VD comienza a dilatarse cuando la razón (E_{es}/E_a) disminuye de 1.0 a 0.7; después de esto, ocurre un desacoplamiento ventrículo-vascular y falla del VD.

De la disfunción a la falla del ventrículo derecho

La separación de las definiciones de disfunción y falla del VD aún son tema de debate. Definir la disfunción del VD solo con valores hemodinámicos es complejo, ya que no evalúan del todo el comportamiento ventricular. En un modelo experimental de bandaje hidráulico del tronco de la arteria pulmonar (modelo de TEP-AR), Santos-Martínez *et al.*[21] identificaron un punto hemodinámico, antes de que se desarrollara la falla del VD, al que denominaron disfunción del VD; la máxima PAP-sistólica que obtuvieron en el VD fue de 50 a 60 mmHg; posterior a ello, no se desarrolló más presión (falla del VD); en otro modelo[15] el límite máximo de PAP-media reportada fue de 40 mmHg. Estos valores regresaron a niveles basales al retirar el efecto de oclusión hidráulica (figura 1).

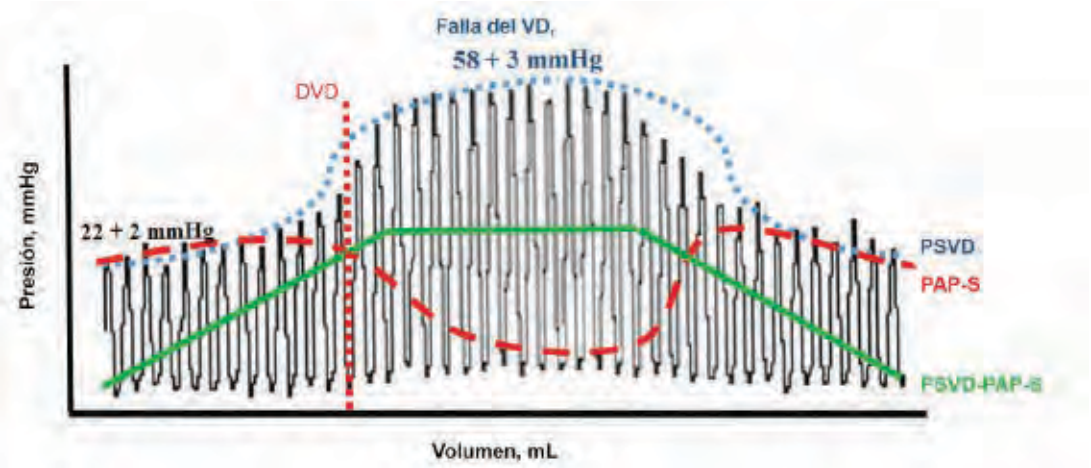
Grignola *et al.*[22] han señalado la presencia de disfunción del VD con diferentes parámetros; se requiere al menos uno de ellos para establecer el diagnóstico en condición aguda:

1. Ecocardiográficos: parámetros que evalúan la función sistólica del VD (TAPSE < 16 mm, onda s' < 10 cm/sec, cambio en el área fraccional del VD < 35%, fracción de expulsión del VD < 45%) y los que se refieren a la dilatación ventricular (razón: diámetro o área final diastólica del VD/VI > 0.9, o > 0.6 respectivamente; diámetro del VD al final de la diástole > 42 mm (medido en la base) o > 33 mm (medido en el tercio medio); y discinesia septal).

2. Biomarcadores: incremento de péptidos natriuréticos (BNP > 100 pg/mL, NT-pro-BNP > 900 pg/mL, en ausencia de insuficiencia renal); en caso de disfunción severa del VD[15] puede haber elevación de troponina I ≥ 0.4 ng/mL o troponina T > 0.1 ng/mL como evidencia de necrosis de miocitos.

3. Electrocardiográficos (ECG): patrón de tensión del VD (imagen de bloqueo completo/incompleto de rama dere-

Figura 1 Desarrollo de la falla del ventrículo derecho en modelo experimental de oclusión hidráulica controlada de la arteria pulmonar[21]



Al cerrar el oclusor hidráulico colocado en el tronco de la arteria pulmonar, se muestra la máxima presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) que se desarrolló y la disminución de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAP-S), que recuperó sus valores basales al retirar la oclusión hidráulica. Además, se muestra el punto considerado de disfunción del ventrículo derecho (DVD), que resulta en la intersección de las dos curvas de la diferencia de la PSVD-PAP-S; se trata de un sitio hemodinámico que se encontró antes de la falla del ventrículo derecho
Fuente: elaboración propia a partir de lo informado en la literatura

cha, elevación o depresión en cara anteroseptal del segmento ST, inversión de la onda T en cara anteroseptal). La exactitud diagnóstica del ECG está limitada por su baja sensibilidad y especificidad.

En diferentes entidades solamente la presencia de disfunción del VD predispone a su descompensación aguda, además de que es un marcador de mortalidad.[5,15] En TEP-AR la combinación de niveles elevados de biomarcadores en presencia de PAS normal es evidencia de disfunción de VD. Asimismo, con disminución de la PAS se considera falla de VD y constituye una emergencia diagnóstica y de tratamiento, dada la probabilidad de resultados adversos.[15]

Desde el punto de vista de la fisiología, la falla del VD se ha definido como la inhabilidad de este ventrículo para abastecer al territorio sistémico de flujo sanguíneo adecuado por medio de la AD y la circulación pulmonar.[23,24,25] Desde el punto de vista clínico la falla del VD se manifiesta por la triada de hipotensión, presión venosa central (PVC) elevada > 15 mmHg y a la auscultación los campos pulmonares limpios.[26] Ante la falta de una definición universal para choque con involucro del VD, se han utilizado dos condiciones en ensayos clínicos y guías de tratamiento:[4]

1. Presión sanguínea sistólica < 90 mmHg después de la resucitación apropiada.

2. Evidencia de daño a órgano blanco por clínica o laboratorio: gasto urinario < 0.5 mL/kg o lactato sérico > 2 mmol/L; además, cuadro clínico con taquicardia, extremidades frías y pegajosas con PVC elevada y sonidos limpios en los campos pulmonares.

Mecanismos productores de la disfunción/falla del VD

Los principales mecanismos que pueden desencadenar disfunción/falla aguda del VD son:

1. Sobrecarga de volumen: relacionado con enfermedad valvular del corazón derecho (válvulas tricúspide y pulmonar) y otras alteraciones del RV (insuficiencia renal aguda, IDV), posterior a la colocación de un dispositivo de asistencia del VI, estados de gasto alto (tirotoxicosis), cortocircuitos sistémico-pulmonares.

2. Sobrecarga de presión: falla del corazón izquierdo, la TEP-AR y otras debido al incremento de la RVP (SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda), deterioro de hipertensión pulmonar, valvulopatía pulmonar. La falla del VD también puede tener su origen en la falla del VI; su presentación más frecuente es como falla biventricular.

3. Alteraciones de la contractilidad: isquemia miocárdica o inflamación (miocarditis), sepsis, cardiotoxicidad, cardiomiopatía dilatada o hipertrófica, sarcoidosis, amiloidosis, trasplante.[1,2,3,4,5,26]

Los signos clínicos y los marcadores bioquímicos para definir la falla aguda del VD han sido señalados por el Grupo de trabajo de la Asociación de Insuficiencia Cardiaca y el Grupo de trabajo de Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha de la Sociedad Europea de Cardiología.[24] Se mencionan entre ellos: 1) hipoxemia; 2) signos de congestión sistémica: distensión venosa yugular, reflujo hepatoyugular, edema periférico, derrame pericárdico, hepato/esplenomegalia congestiva, ascitis, anasarca; 3) signos de disfunción ventricular derecha: tercer ruido cardiaco, soplo sistólico de regurgitación tricuspídea, pulsaciones hepáticas, pulso paradójico, y se pueden agregar signos de disfunción del VI; 4) signos de gasto cardiaco bajo: hipotensión, taquicardia, oliguria, extremidades frías, anormalidades del sistema nervioso central, como alteraciones del estado mental. De los marcadores bioquímicos: niveles elevados de lactato sérico, péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP), troponinas T o I, dímeros D, además de alteraciones en las pruebas de función hepática y renal.

La sobrecarga de volumen, presión y la isquemia en la disfunción/falla del VD

Las alteraciones de la precarga, poscarga y de la contractilidad (isquemia) son la vía común de diversas entidades que condicionan disfunción/falla del VD y choque cardiogénico con involucro del VD; en estados avanzados, pueden resultar en arritmias, congestión sistémica, insuficiencia renal aguda, falla orgánica múltiple, y sin tratamiento óptimo/oportuno, el fallecimiento la mayoría de las veces.[2,4] El deterioro puede ser agudo con resultados fatales o crónicos con detrimento progresivo del estado del VD y usualmente se acompaña de comorbilidades.

Sobrecarga de presión

Los incrementos agudos de la poscarga traen modificaciones en la forma y función ventricular, como sucede en la TEP-AR. Para que la PAP se incremente se requiere que el área de sección transversal del lecho vascular pulmonar se obstruya en > 30 a 50%. Una vez que se ocluye la RVP se incrementa por vasoconstricción pulmonar mediada por liberación de mediadores humorales (tromboxano A_2, serotonina, entre otros) e hipoxia.[15]

El VD se dilata a través de la IDV, aunque la fracción de expulsión este reducida; su fase de contracción isovolúmica y el tiempo de expulsión se prolongan, y la compliancia arterial disminuye para mantener el volumen sistólico. Se pierde el tipo de contracción peristáltica y se limita la perfusión a la diástole ventricular, con lo que un tercio de la perfusión al VD se pierde.[1,15]

Debido al anillo tricuspídeo dilatado ocurre regurgitación de grado diverso por medio de la válvula tricúspide; se incrementa el estrés parietal (relación presión ventricular por radio entre grosor de la pared [ley de Laplace]) junto con el consumo de oxígeno y la PPCD. Reducir el estrés parietal y acoplar la relación aporte/demanda de oxígeno es *el porqué* se debe reducir la poscarga al VD, dado el efecto benéfico en su función.[15,24]

Si el VD tolera el incremento de la poscarga, con el tiempo ocurrirá hipertrofia ventricular, que, además, predispondrá a la isquemia por pérdida de la relación del crecimiento del miocito/vaso sanguíneo endocárdico (abastecimiento inadecuado de flujo sanguíneo).[1,24]

Sobrecarga de volumen

El VD es sensible a cambios agudos de la presión y volumen, y ambos lo llevan a dilatación. Similar a la sobrecarga de presión, el VD adopta una forma esférica parecida al VI porque el gradiente septal se invierte y desvía el SIV hacia la izquierda. Se adapta al manejo agudo de la presión/volumen y restablece el acoplamiento ventricular-vascular pulmonar a una carga aguda diferente; si la sobrecarga de volumen incrementa aún más, se puede reducir el llenado diastólico del VI (por IDV), la presión final diastólica del VI se incrementa (disfunción diastólica), aparece la congestión pulmonar y el gasto cardiaco disminuye.[1,24] Este mecanismo puede ocurrir también durante la administración de líquidos con fines de optimización del estado circulatorio.[10]

Isquemia

Entre los mecanismos involucrados en condición aguda en la isquemia del VD con dilatación (disfunción sistólica) y disminución de la contractilidad (disfunción diastólica), está el derivado de obstrucción de la ACD y el no relacionado con obstrucción de la ACD, como la limitación de la PPCD por incremento agudo de la poscarga, que conlleva al aumento del estrés parietal y a un mayor consumo de oxígeno.[2,3]

Dilatación aguda del VD (disfunción sistólica)

Una vez que el VD se dilata, su relación presión/volumen incrementa y el tiempo de la contractilidad se prolonga por aumento de la tensión de la pared y del miocito. La activación neurohumoral lleva a la estimulación cronotrópica e inotrópica que junto con la vasoconstricción hipóxica incrementan la PAP, a fin de mejorar la perfusión a áreas mejor ventiladas, oxigenación y la PAS.[1,10]

Estos cambios hemodinámicos son el origen de la falla respiratoria hipoxémica. Los mecanismos para hipoxemia son: la disminución de la saturación venosa mezclada; desigualdad V/Q pulmonar; el incremento de la presión de la AD, que promueve la apertura de un foramen oval y permite el paso de sangre de la AD a la AI (cortocircuito interauricular), además de que es el origen de la hipoxemia refractaria (no responde al incremento de la fracción inspirada de oxígeno), y, asimismo, por el cortocircuito puede haber embolia paradójica y enfermedad vascular cerebral.[15]

Progreso de la disfunción a la falla del VD

El paso de disfunción a la falla es rápido y puede ser imperceptible, de un estado "compensado" a uno descompensado. Las alteraciones del VD persisten y hacen que se incremente el daño orgánico entre 24 y 48 horas después de estar "compensado". En el caso de la TEP-AR se ha relacionado con episodios de miocarditis (infiltrado inflamatorio del VD en autopsias) por niveles altos de epinefrina liberada durante el evento; ocurre también por recurrencia de la TEP.[2,5]

La insuficiencia/regurgitación tricuspídea derivada de la dilatación ventricular participa en la congestión venosa sistémica (hepática, esplácnica, renal), en la disminución del gasto cardiaco y de la PAS.[1,2,3,4,5,8,9,10] Bertini *et al.*[25] refieren que la congestión venosa sistémica es la característica más prominente del choque cardiogénico por involucro del VD. Para mantener el flujo venoso sistémico al VD en condición normal se requiere de un gradiente mínimo para RV;[14] en condiciones de falla del VD/choque cardiogénico, se debe incrementar este gradiente para mantener el flujo venoso; como efecto, la congestión venosa sistémica permanece o se incrementa. Si este gradiente (PAS-presión venosa) se disminuye, la perfusión venosa se deteriora, sobreviene un mayor IDV e isquemia subendocárdica, la cual disminuirá la perfusión sistémica,[25] con lo que el abastecimiento sanguíneo a los órganos disminuirá aún más y la función cardiaca se deteriorará. La presencia de isquemia miocárdica es señalada por los niveles elevados de biomarcadores de daño miocárdico (BNP, NT-proBNP, Tropo I, T).[4] El ciclo deterioro del gasto cardiaco-congestión-isquemia se perpetúa y se hace irreversible. Por esta razón, es importante intervenir oportunamente este ciclo vicioso.

Infarto al miocardio del ventrículo derecho

El desarrollo de choque cardiogénico depende del grado de disfunción de la pared libre, la isquemia de la AD concomitante y el deterioro del VI; se asocia a altas tasas de mortalidad. Es importante identificarlo, iniciar la resucitación hemodinámica y comenzar el tratamiento temprano de la reperfusión con tratamiento fibrinolítico o intervención coronaria percutánea.[3,4,6] La mortalidad a corto plazo es alta; la reperfusión temprana es lo ideal; a largo plazo, la supervivencia es mejor en aquellos cuya función del VD se restablece. Hay que tener en cuenta que la revascularización parcial o incompleta puede asociarse a taquiarritmias ventriculares, hipotensión persistente y mortalidad alta.[3,4]

El IMVD "aislado" es raro; sin embargo, la disfunción del VD por isquemia se informa en 40-50% en IAM-CEST (infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST) de cara inferior con deterioro hemodinámico agudo. Jacobs *et al.*[26] estudiaron 933 pacientes en choque, 49 (5.3%) estuvieron relacionados con la falla del VD y su mortalidad intrahospitalaria fue del 53.1%; esta población fue más joven con menos infartos previos y enfermedad multivaso que las relacionadas con el VI. El IAM-CEST de cara inferior que cursa con bloqueo A/V y bradicardia tiene mayor mortalidad (22 frente a 9%) que aquel que no tiene trastornos de conducción.

Tromboembolia pulmonar de alto riesgo

En la TEP-AR con hemodinámica inestable, el tratamiento primario consiste en liberar del incremento de la poscarga (trombo) al VD y recuperar el gasto cardiaco; es la principal indicación para la fibrinólisis y anticoagulación sistémica, otros procedimientos endovasculares o la embolectomía quirúrgica podrían ser de utilidad si se cuenta con ellos.[2,15] El tratamiento de sostén consiste en aplicar la fisiología/fisiopatología del VD y mantener la PPCD a partir de la normalización de la PAS para limitar el daño por isquemia.[15]

La disfunción del VD está presente en 30 a 56% de pacientes con TEP-AR y PAS normal, con deterioro hemodinámico en 8% y mortalidad del 25 a 60%. En 5% llega a choque cardiogénico y su mortalidad a 90 días es > 50%.[2,15] La falla aguda del VD permanece como la principal causa de mortalidad por TEP.

En ambas entidades (TEP-AR e IMVD) si no hay respuesta de la falla del VD a la terapéutica iniciada, el escenario cambia a choque cardiogénico con involucro del VD; en este nuevo escenario habrá de incluirse terapia de sostén, farmacológica e incluso soporte mecánico de la circulación, pues el objetivo es mantener la hemodinámica del VD hasta que el daño agudo cese.

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

Referencias

1. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, et al. Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(12):1463-82. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.076
2. Zhao S, Friedman O. Management of right ventricular failure in pulmonary embolism. Crit Care Clin. 2020;36(3):505-15. doi: 10.1016/j.ccc.2020.02.006
3. Femia G, French JK, Juergens C, et al. Right ventricular infarction: pathophysiology, clinical implications and management. Rev Cardiovasc Med. 2021;22(4):1229-40. doi: 10.31083/j.rcm2204131
4. Nägele MP, Flammer AJ. Heart failure after right ventricular myocardial infarction. Curr Heart Fail Rep. 2022;19(6);375-85. doi: 10.1007/s11897-022-00577-8
5. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute pulmonary embolism. A review. JAMA. 2022;328(13): 1336-45. doi: 10.1001/jama.2022.16815
6. Albulushi A, Giannopoulos A, Kafkas N, et al. Acute right ventricular infarction. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018;16(7):455-64. doi: 10.1080/14779072.2018.1489234
7. Stubbs H, MacLellan A, Lua S, et al. The right ventricle under pressure: Anatomy and imaging in sickness and health. J Anat. 2023;242(1):17-28. doi: 10.1111/joa.13654
8. Wanner PM, Filipovic M. The Right Ventricle-You May Forget it, but It Will Not Forget You. J Clin Med. 2020;9(2):1-21. doi: 10.3390/jcm9020432
9. Kanwar MK, Everett KD, Gulati G, et al. Epidemiology and management of right ventricular-predominant heart failure and shock in the cardiac intensive care unit. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022;11(7):584-94. doi: 10.1093/ehjacc/zuac063
10. Taverne YJHJ, Sadeghi A, Bartelds B, et al. Right ventricular phenotype, function, and failure: a journey from evolution to clinics. Heart Fail Rev. 2021; 26(6):1447-66. doi: 10.1007/s10741-020-09982-4
11. Waskova-Arnostova P, Elsnicova B, Kasparova D, et al. Right-to-left ventricular differences in the expression of mitochondrial hexokinase and phosphorylation of Akt. Cell Physiol Biochem. 2013;31(1):66-79. doi: 10.1159/000343350
12. Goodwill AG, Dick GM, Kiel AM, et al. Regulation of Coronary Blood Flow. Compr Physiol. 2017;7(2):321-82. doi: 10.1002/cphy.c160016
13. Hamud A, Brezins M, Shturman A, et al. Right coronary artery diastolic perfusion pressure on outcome of patients with left heart failure and pulmonary hypertension. ESC Heart Fail. 2021;8(5):4086-92. doi: 10.1002/ehf2.13469
14. Persichini R, Lai Ch, TeboulJL, et al. Venous return and mean systemic filling pressure: physiology and clinical applications. Crit Care. 2022;26(1):1-11. doi: 10.1186/s13054-022-04024-x
15. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
16. Naeije R, Vanderpool R, Peacock A, et al. The right heart-pulmonary circulation unit. Physiopathology. Heart Failure Clin. 2018;14(3):247-53. doi: 10.1016/j.hfc.2018.02.002
17. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2017;69 (2):236-43. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.047
18. Lupi-Herrera E, Santos Martínez LE, Figueroa-Solano J, et al. Homeometric autoregulation in the heart. The Anrep effect. Its possible role in increased right ventricular afterload pathophysiology. Arch Cardiol Mex. 2007;77(4):330-48.
19. Huynh E, Chernick R, Desai M. Francis Fontan (1929-2018): Pioneer pediatric cardiac surgeon. J Med Biogr. 2022; 9677720221123322. doi: 10.1177/09677720221123322
20. Ghuysen A, Lambermont B, Kolh P, et al. Alteration of right ventricular-pulmonary vascular coupling in a porcine model of progressive pressure overloading. Shock. 2008;29(2):197-204. doi: 10.1097/SHK.0b013e318070c790
21. Santos-Martínez LE, Gotés J, Flores P, et al. Modificación de un dispositivo hidráulico para el bandaje controlado del tronco de la arteria pulmonar en caninos. Arch Cardiol Mex. 2005;75 (Suppl. 3):10-20.
22. Grignola JC, Domingo E. Acute right ventricular dysfunction in intensive care unit. Biomed Res Int. 2017; 2017:1-15. doi: 10.1155/2017/8217105
23. Jabagi H, Nantsios A, Ruel M, et al. A standardized definition for right ventricular failure in cardiac surgery patients. ESC Heart Fail. 2022; 9(3):1542-52. doi: 10.1002/ehf2.13870
24. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: A statement from Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2016;18(3):226-41. doi: 10.1002/ejhf.478
25. Bertini P, Guarracino F. Pathophysiology of cardiogenic shock. Curr Opin Crit Care. 2021;27(4):409-15. doi: 10.1097/MCC.0000000000000853
26. Jacobs AK, Ali MJ, Best PJ, et al. Systems of Care for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Policy Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144 (20):e310-27. doi: 10.1161/CIR.0000000000001025

Artículos de opinión
Vol. 61
Núm. 5

Renoprotección. A propósito del Día Mundial del Riñón

Renoprotection. About World Kidney Day

Antonio Méndez-Durán[1a], Célida Duque-Molina[2b], Roberto Teva-Luna[3c], Ricardo Avilés-Hernández[1d]

Resumen

El Día Mundial del Riñón se fundó en el año 2003 por el doctor Joel D. Kopple, nefrólogo norteamericano, quien en el pleno del Congreso de la Federación Internacional de Fundaciones Renales expuso la necesidad de implementar la celebración en un día que aludiera a este órgano, con el fin de dirigir acciones de prevención para la enfermedad renal y concientizar a la comunidad médica y a la población en general de la importancia de cuidar los riñones. Tres años después, la propuesta fue aceptada y a partir del 2006 se celebra el Día Mundial del Riñón. La difusión se encuentra en todo el mundo y en cada lugar se desarrollan pláticas, cursos, talleres, actividades culturales y hasta maratones relacionados con la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad renal. La enfermedad renal crónica (ERC) es un trastorno de evolución crónica, degenerativa y letal. Su atención demanda gran cantidad de recursos humanos, financieros y de infraestructura. Es una enfermedad que deteriora la calidad de vida y afecta negativamente la supervivencia. Por otra parte, conduce a realizar tratamientos costosos de diálisis y trasplante renal que ponen en riesgo financiero a cualquier institución de salud, sobre todo a aquellas más vulnerables. La idea principal de estos organismos internacionales sin fines de lucro es promover el bienestar y mejorar la calidad de vida de las personas con ERC con y sin diálisis, y promover el trasplante renal como primer opción de tratamiento.

Abstract

The World Kidney Day was founded in 2003 by doctor Joel D. Kopple, American nephrologist, who in the session in the Congress of the International Federation of Kidney Foundations explained the need to implement the celebration on a day that alludes to this organ, in order to direct preventive actions for kidney disease and raise awareness in the medical community and the general population on the importance of caring for the kidneys. 3 years later, the proposal was accepted and as of 2006 World Kidney Day is celebrated. The diffusion is found throughout the world and in each place there are talks, courses, workshops, cultural activities and even marathons related to the prevention, diagnosis and treatment of kidney disease. Chronic kidney disease (CKD) is a disorder with a chronic, degenerative, and lethal evolution. Managing CKD requires a large amount of human, financial, and infrastructure resources. It impairs the quality of life and negatively affects survival. On the other hand, it leads to dialysis and kidney transplant treatments, which are expensive enough to put any health institution at financial risk, especially those most vulnerable. The main idea of these non-profit international organizations is to promote the well-being and improve the quality of life of people with CKD with and without dialysis, and to promote kidney transplantation as the first treatment option.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Planeación e Innovación en Salud. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Atención Integral de Segundo Nivel, División de Hospitales de Segundo Nivel. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-2596-4581[a], 0000-0002-8252-3205[b], 0000-0002-9010-6970[c], 0000-0001-8280-4931[d]

Palabras clave
Enfermedad Renal Crónica
Prevalencia
Factores de Riesgo

Keywords
Chronic Kidney Disease
Prevalence
Risk Factors

Fecha de recibido: 02/03/2023

Fecha de aceptado: 26/04/2023

Comunicación con:
Antonio Méndez Durán
antonio.mendezd@imss.gob.mx
55 5726 1700, extensión 14552

Cómo citar este artículo: Méndez-Durán A, Duque-Molina C, Teva-Luna R, *et al.* Renoprotección. A propósito del Día Mundial del Riñón. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):631-7. doi: 10.5281/zenodo.8316457

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud pública debido a su alta incidencia y prevalencia, gran demanda de recursos financieros, humanos y de infraestructura, así como su alta mortalidad. Las enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA) son las principales causas del daño renal en personas adultas y constituyen hasta 85% de los ingresos a diálisis. Por lo anterior, la ERC y sus tratamientos son un desafío financiero para cualquier sistema de salud. En México el gasto directo supera lo generado por diversos cánceres y la atención de pacientes con VIH-SIDA. La prevención del daño renal es la mejor estrategia para contener la ERC y emplazar los ingresos a diálisis. Estas estrategias se agrupan de manera general en el término *nefroprotección*, que alude a medidas generales, dietético-nutricionales y farmacológicas dirigidas a la prevención del daño renal: *nefroprotección primaria*, cuando se aplica a población sana, y *nefroprotección secundaria*, cuando se implementa en personas con daño establecido o con riesgo de desarrollar enfermedad renal; inclusive pacientes con diálisis pueden preservar la función renal por medio de la *nefroprotección terciaria*.[1] El Día Mundial del Riñón tiene como objetivo concientizar sobre la ERC al incidir en el conocimiento de los factores de riesgo para desarrollarla, los tratamientos y la mejora de calidad de vida que ofrece el trasplante renal.

Desarrollo

La enfermedad renal crónica en el mundo globalizado

Del mundo globalizado se obtienen grandes beneficios científicos, tecnológicos e informáticos que impactan en la transmisión del conocimiento en salud, que por medio de redes de comunicación remota se logra casi de forma inmediata, lo cual incide en la mejora de los tratamientos, en que se incorporen dispositivos de mayor seguridad y en que se implemente instrumental especializado y se comparta la experiencia de novedosos procesos de atención.[2] Sin embargo, estos avances pueden traer consecuencias para la propia salud, favorecer la aparición de factores que se asocian con el inicio o exacerbación de las enfermedades, en los que sobresale la fácil disponibilidad de consumir alimentos precocidos, enlatados y envasados que generalmente contienen altas cantidades de sodio y azúcares, entre otras sustancias químicas que a largo plazo suelen dañar otros órganos y tejidos, no exclusivamente al riñón.[3,4] Simultáneamente, los cambios en el estilo de vida afectados por la menor actividad física que favorece la vida sedentaria, la inmersión en el estrés cotidiano de tipo social, laboral y familiar, el embate de la contaminación ambiental, el hábito tabáquico, así como la ingesta de bebidas alcohólicas convierten al sujeto en blanco vulnerable para desarrollar enfermedades crónico-degenerativas, entre las que destacan las más conocidas, DM, HTA, trastornos metabólicos (hiperglicemia, dislipidemia, hiperuricemia), obesidad, cánceres, infertilidad, trastornos mentales y ERC que es resultante de todos los factores mencionados que actúan de manera independiente o se conjugan, lo cual favorece la aparición prematura del daño.[5]

Causas de la enfermedad renal crónica

En adultos, la ERC generalmente es el desenlace de trastornos crónicos vasculares, metabólicos e hipertensivos, que conducen a esclerosis glomerular y deterioro de la función renal. Las principales causas son DM, HTA, glomerulopatías crónicas, nefropatía tubulointersticial, riñones poliquísticos, procesos obstructivos de la vía urinaria (hipertrofia prostática, litiasis urinaria y cáncer cervicouterino) y neoplasias; a diferencia de la población pediátrica, cuyas principales causas son malformaciones congénitas de la vía urinaria, glomerulopatías crónicas, riñones quísticos, trastornos hereditarios y neoplasias.[6] Otras causas de ERC están relacionadas con la exposición ocupacional y contaminación ambiental; asimismo, se encuentran causas menos frecuentes (nefropatías por metales pesados, nefropatía mesoamericana, nefropatía por plomo, litiasis urinaria, y otras) y en áreas geográficas muy específicas.[7,8] Cada año las campañas emprendidas para el Día Mundial del Riñón aluden a un tema específico de prevención. En 2023 la recomendación está dirigida a "Fortalecer el conocimiento para hacer frente a la enfermedad", sobre todo en población vulnerable (figura 1).

Desde 2006 algunos de los temas han sido entre otros: ¿Tus riñones están bien?, Enfermedad renal y envejecimiento, Enfermedad renal y obesidad, Salud renal para todos (cuadro I).

Panorama epidemiológico

La prevalencia global ocurre en ascenso. En 2017 se estimó en 9.1% (rango: 8.5-9.8%) con 700 millones de casos, y en 2021 en 13.4% (rango: 11.7-15.1%) con 1000 millones. El número de pacientes en diálisis oscila entre 4.9 y 7 millones, y podría alcanzar 14 millones de personas afectadas para el año 2030.[9,10] México no tiene un registro de enfermedades renales, tratamientos de diálisis y de trasplante renal, por lo que la incidencia y prevalencia no se conocen con precisión (los datos disponibles son estimaciones).

Figura 1 Día Mundial del Riñón

Cortesía de *World Kidney Day, International Society of Nephrology, Global Operations Center* (Bruselas, Bélgica)
Disponible en: https://www.worldkidneyday.org/wkd-2023-spanish/

Cuadro I Celebración del Día Mundial del Riñón desde su origen hasta el 2023

Año	Lema
2006	¿Tus riñones están bien?
2007	Enfermedad Renal Crónica: Común, dañina y tratable
2008	Tus Maravillosos riñones
2009	Protege tus riñones: Mantén tu presión baja
2010	Protege tus riñones: Controla la diabetes
2011	Protege tus riñones: Salva tu corazón
2012	Dona - Riñones de por vida – Recibe
2013	Riñones de por vida - Alto al ataque renal
2014	Enfermedad Renal Crónica (ERC) y envejecimiento
2015	Salud Renal Para Todos
2016	Enfermedad renal y niños
2017	Enfermedad renal y obesidad
2018	Riñones y salud de la mujer: incluir, valorar y empoderar
2019	Salud renal todos en cualquier lugar
2020	Salud renal para todos en todas partes: prevención, detección y acceso equitativo a la atención
2021	Viviendo bien con la enfermedad renal
2022	Salud renal para todos: cerremos la brecha del conocimiento para una mejor atención de la enfermedad renal
2023	Salud renal para todos: prepararse para lo inesperado, apoyando a los vulnerables

Una investigación propia, basada en porcentajes de afección renal ocurridos en Norteamérica, comparada con los datos del Censo Mexicano de Población 2020, determinó una prevalencia de 10.9% y 13.7 millones de personas con algún grado de daño, de las cuales 126,000 reciben diálisis (0.1%) y por lo menos el 50% son atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Los datos permiten observar la necesidad de implementar estrategias de nefroprevención a todos niveles, tratando de contener y emplazar el ingreso a los tratamientos dialíticos (cuadro II).

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en México no ha explorado el tópico de enfermedad renal y sus tratamientos.[11] En 2014, el IMSS implementó un registro electrónico de pacientes atendidos en las diferentes modalidades de diálisis, el cual resultó útil en términos de control financiero;

Cuadro II Estimación de población mexicana con ERC

Estadio	Descripción	TFGe (mL/min/1.73m^{2}SC)	%	Prevalencia de ERC 2020
1	Daño renal con tasa de filtrado glomerular normal o aumentada	> 90	3.3	4,148,462
2	Daño renal con disminución leve de la tasa de filtrado glomerular	60-89	3.0	3,780,420
3	Disminución moderada de la tasa de filtrado glomerular a b	30-59 - -	4.3 - -	5,418,603 - -
4	Disminución severa de la tasa de filtrado glomerular	15-29	0.2	252,028
5	Insuficiencia renal 5 ND 5 D	- < 15	- 0.1	- 126,014
Total			10.9	13,725,527

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; ND: sin diálisis; D: con diálisis
Estimación propia con datos del Censo de población INEGI-CONAPO 2020 y porcentajes reportados en el *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NANHES III) de Norteamérica

sin embargo, no abordó los estadíos 1 a 4 de ERC y no incluyó variables clínicas.[12] Desde su inicio en este registro se observó un incremento sostenido de pacientes: en enero de 2014 se contabilizaron 59,874 y en noviembre de 2022, 79,716; la distribución por modalidad fue para diálisis peritoneal 38,909 (DPA: 13,929, 17.5%; DPCA: 24,980, 31.3%) y hemodiálisis 40,807 (hemodiálisis interna: 13,822, 17.3%; hemodiálisis subrogada: 26,985, 33.9%; proporción 49:51). Se identificaron 15,048 pacientes pensionados (19%) y 330 estudiantes (0.41%). El crecimiento en los últimos 9 años fue del 25%, lo cual constituye un programa y una enfermedad con alto riesgo financiero y resalta la oportunidad de implementar estrategias de control,[13] incrementar la formación del recurso humano e incorporar alternativas novedosas de tratamiento.[14]

Costo-efectividad de las terapias sustitutivas

Desde 2007, el Programa de Administración de Riesgos Institucionales denominó a la insuficiencia renal crónica (IRC) “enfermedad de alto impacto financiero”, debido al gasto ambulatorio, farmacológico y hospitalario que genera, además de constituir una carga económica debido a la pérdida de años por incapacidad y muerte prematura que genera. Bajo este contexto se deberá evaluar minuciosamente el costo-efectividad de las terapias y otorgar el tratamiento individualizado,[15] sin olvidar que lo mejor tanto en población adulta como pediátrica lo constituye el trasplante renal (TR). La suma de los costos directos e indirectos en las diferentes modalidades y específicamente en diálisis peritoneal es muy competitiva, con un beneficio adicional de la terapia automatizada que centra su mayor beneficio en mejorar la calidad de vida. En octubre de 2022, el Registro Nacional de Trasplantes publicó que había 20,055 personas en espera de un trasplante, 15,223 fueron de riñón (76%). A pesar de la gran cantidad de TR que se realizan actualmente, la demanda supera las capacidades institucionales y la incidencia de ERC a la capacidad resolutiva.[16,17]

Fortalecer el conocimiento

La carga asistencial, el desconocimiento de la literatura vigente, la falta de interés, la mecanización del desempeño, la digitalización y la automatización de los procesos pueden generar renuencia a la implementación de prácticas y estrategias novedosas, sobre todo cuando emplean sistemas digitales; la diversidad de fuentes de información, los cambios normativos y con frecuencia la aptitud son factores determinantes que impiden la atención adecuada. Un marco normativo institucional permite estandarizar los procesos de atención y obtener mejores resultados. Actualmente se dispone de manuales de atención, consensos, guías de práctica clínica, algoritmos de tratamiento, procedimientos específicos y lineamientos que el equipo multidisciplinario debe conocer, atender y adaptar en su práctica diaria en cada paciente, según el estadio evolutivo de la enfermedad (cuadro III).

Las recomendaciones de mejora para la población general que tienen impacto en la reducción de la morbilidad por enfermedades crónicas y en presencia de diálisis se exponen en el (cuadro IV).

Cuadro III Documentos normativos vigentes en la atención del enfermo renal crónico

NORMA Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales
NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo
NORMA Oficial Mexicana NOM-150-SSA1-1996, Que establece las especificaciones sanitarias del equipo para hemodiálisis temporal, yugular o femoral, adulto e infantil
GPC. Intervención dietético-nutricional. Paciente con enfermedad renal crónica sin y con tratamiento sustitutivo en el 1º, 2º y 3er nivel de atención. 2016. IMSS-251-16
GPC. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC, 2019. IMSS-335-19
Algoritmos terapéuticos para la atención de la Hipertensión Arterial Sistémica, Dislipidemias y Diabetes Mellitus 2. Actualización del 17 de julio del 2020
Protocolos de Atención Integral-Diabetes mellitus tipo 2. Complicaciones crónicas. Actualización del 13 de enero del 2022
Procedimiento para otorgar terapias de reemplazo renal en Unidades Médicas Hospitalarias de Segundo Nivel de Atención. 2660-003-057. Actualizado el 14 de noviembre de 2013
Procedimiento para la atención médica diagnóstica o terapéutica en las Unidades Médicas de Atención Ambulatoria. 2660-003-051. Actualizado el 30 de marzo de 2021
Procedimiento para la realización de protocolos de estudio de los candidatos donador vivo de riñón y receptor en la modalidad de trasplante renal, córnea, hígado, corazón y lineamientos para la contrarreferencia post trasplante renal. 2C10-A03-002. Actualizado el 13 mayo de 2021

Cuadro IV Recomendaciones generales y oportunidades de mejora

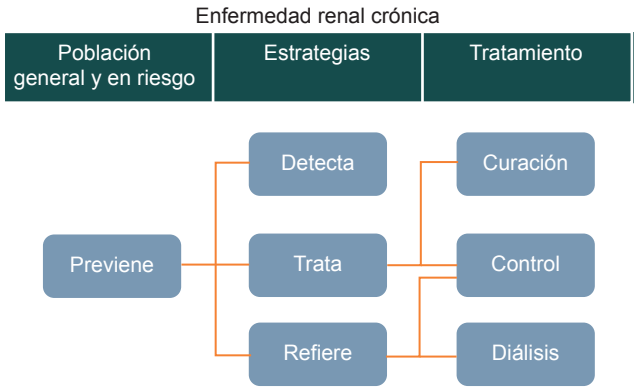
Recomendaciones generales[18,19,20,21,22,23,24,25]
Reducir el consumo: alimentos enlatados, embutidos, encurtidos y carnes Evitar consumir: agua > 4 L/día y < 600 mL/día, edulcorantes artificiales Evitar el uso de utensilios de cocina que contengan melamina Evitar: autoprescribirse, consumir analgésicos antiinflamatorios, consumo de tés de origen oriental En presencia de DM o HTA: mantener un IMC < 30, glucemia de ayuno < 130 mg/dL y post prandial < 180 mg/dL, presión arterial < 130/80 mmHg, CT < 200 mg/dL, TGD < 150 mg/dL, C-LDL < 100 mg/dL y C-HDL > 40 mg/dL. Mantener ácido úrico sérico < 7 mg/dL en hombres y < 6 mg/dL en mujeres Iniciar un fármaco antialbuminúrico - reno o cardioprotector (BRA, IECA, iSGLT-2, ASRM) Polipíldora para DM e HTA Identificar y tratar procesos obstructivos urinarios e infección urinaria Fármacos para tratar hiperparatiroidismo y disminuir el riesgo cardiovascular Fármacos que afecten positivamente la función renal, disminuyan riesgo cardiovascular y mejoren la falla cardiaca (ASRM, IECA, BRA, iSGLT-2)*
Para pacientes en hemodiálisis
Membranas y accesos vasculares de alto flujo y mayor compatibilidad. Tratamientos individualizados y extendidos Construir fístulas nativas de manera temprana (*fistula first*) Hemodiálisis HOME (domiciliaria) Terapias lentas continuas, útiles en postrasplante hepático, postrasplante cardiaco, sepsis, intoxicaciones y envenenamientos; método ideal en el tratamiento de la lesión renal aguda por COVID-19 Punción de fístula con cánula plástica
Para pacientes en diálisis peritoneal
Incorporar dispositivos automatizados que mejoren la adherencia Uso de soluciones dializantes libres de glucosa Catéteres peritoneales que permitan disminuir la disfunción Incorporar nuevos plásticos usados en circuitos extracorpóreos, dializadores y bolsas para diálisis Atención continua en áreas de diálisis (urgencias)

IMC: índice de masa corporal; CT: colesterol total; TGD: triglicéridos; C-LDL: colesterol de baja densidad; C-HDL: colesterol de alta densidad; BRA: bloqueador de receptores de angiotensina; IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; iSGLT-2: inhibidor del cotransportador tipo 2 para glucosa y sodio; ASRM: antagonista selectivo de receptores de mineralocorticoides
*Útiles en presencia de diabetes, enfermedad renal crónica e hipertensión arterial

Empoderamiento del médico familiar

El médico de primer contacto deberá establecer medidas de renoprotección, realizar el diagnóstico, implementar un tratamiento ante factores de riesgo que contribuya a mejorar la función renal, hacer uso de los insumos institucionales disponibles (auxiliares de diagnóstico, fármacos), y, como parte del equipo multidisciplinario, solicitar las valoraciones especializadas necesarias de manera individualizada. Es imprescindible la detección de albuminuria (Alb*ur*) y microalbuminuria (MA), estimar la tasa de filtrado glomerular (TGFe) y estratificar el riesgo de desarrollar ERC. El clínico deberá habituarse a las ecuaciones matemáticas para estimar la TFG.[26] Actualmente se dispone de una tabla colorimétrica que implementa los valores de Alb*ur* y TFGe para estimar el riesgo de desarrollar enfermedad renal y cardiovascular, lo cual es factible en la práctica diaria, toda vez que no requiere elementos especializados (figura 2).[27]

Figura 2 Previene, detecta, trata y refiere



Previene: PrevenIMSS y DiabetIMSS: promueven hábitos saludables e identifican factores de riesgo
Detecta: determina filtrado glomerular, microalbuminuria-albuminuria, estratifica
Refiere: para valoración especializada, inclusión a diálisis, estudio para trasplante renal

Conclusión

Las personas que padezcan ERC continuarán sumándose mientras no existan estrategias efectivas de contención para enfermedades crónicas. La mejor forma de enfrentarla es mediante la *prevención primaria*. PrevenIMSS contribuye con educación y promoción de hábitos saludables e incide en los factores mayores de riesgo para desarrollar enfermedad renal, mientras que DiabetIMSS aborda aspectos específicos en el paciente con diabetes. Actualmente el IMSS cuenta con los recursos farmacológicos necesarios para atender al enfermo renal crónico de manera oportuna e integral, otorgar tratamiento dialítico y realizar trasplante renal; acciones que en conjunto fortalecen la relación médico-paciente y el lazo humanista que reafirma nuestra razón de ser.

A nivel sectorial se realizan diferentes esfuerzos en beneficio de los pacientes con ERC, la Secretaría de Salud a través de sus dependencias implementa la detección de MA con tira reactiva y terapias dialíticas, favorece la técnica automatizada de diálisis sobre la manual; el IMSS desarrolla estrategias específicas dirigidas a población vulnerable; sin embargo, todas las acciones deberán implementarse en el resto de las instituciones y se deberán estandarizar las mejores prácticas dirigidas al manejo integral del paciente, la mejora de procesos normativos con aptitud de cambio y la implementación de fármacos específicos útiles en salud renal, los cuales ya se encuentran disponibles en el sector. La mejor estrategia ante la ERC es prevenir y detectar el daño, y no que los pacientes se incorporen a un tratamiento de diálisis.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. Scholz H, Boivin FJ, Schmidt-Ott KM, et al. Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection. Nat Rev Nephrol. 2021;17(5):335-49. doi: 10.1038/s41581-021-00394-7
2. Costa J, Arellano J, Riviere-Cinnamond A. Industria de la salud y desarrollo. Globalización. Farmacia Profesional. 2002; 16(3):14-8.
3. Qi X, Tester RF. Fructose, galactose and glucose-In health and disease. Clin Nutr ESPEN. 2019;33:18-28. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.07.004
4. Li H, Yang J, Ye B, et al. Pollution characteristics and ecological risk assessment of 11 unheeded metals in sediments of the Chinese Xiangjiang River Environ Geochem Health. 2019;41 (3):1459-72. doi: 10.1007/s10653-018-0230-9
5. Hankey S, Marshall JD. Urban Form, Air Pollution, and Health. Curr Environ Health Rep. 2017;4(4):491-503. doi: 10.1007/s40572-017-0167-7
6. Méndez-Durán A. Evolución del tratamiento sustitutivo de la función renal en México en los últimos 10 años. Nefrología. 2021;41(1):82-3. doi: 10.1016/j.nefro.2020.02.004
7. Tsai HJ, Wu PY, Huang JC, et al. Environmental Pollution and Chronic Kidney Disease. Int J Med Sci. 2021;18(5):1121-9. doi: 10.7150/ijms.51594
8. Liang Z, Wang W, Wang Y, et al. Urbanization, ambient air

pollution, and prevalence of chronic kidney disease: A nationwide cross-sectional study. Environ Int. 2021;156:1-9. doi: 10.1016/j.envint.2021.106752
9. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2·4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. Lancet Reg Health Eur. 2022;20:1-14. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100438
10. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, et al. The current and future landscape of dialysis. Nat Rev Nephrol 2020;16(10):573-85. doi: 10.1038/s41581-020-0315-4
11. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19 [Internet]. México: Secretaría de Salud; 2021. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2020/doctos/informes/ensanutCovid19ResultadosNacionales.pdf
12. Sandoval-Jasso JE, Miranda-Salgado TJ, Méndez-Durán A. Registro electrónico de pacientes con insuficiencia renal crónica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Gac Med Bilbao. 2017;114(2):88-9.
13. Instituto Mexicano del Seguro Social. Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2021.
14. Ruiz-Mejía R, Méndez-Durán A. Problema de salud pública: enfermedad renal crónica en México, la urgente necesidad de formar médicos especialistas. Gac Med Bilbao. 2018;115 (4):194-9.
15. Cortés-Sanabria L, Álvarez-Santana G, Orozco-González CN, et al. Impacto económico de la enfermedad renal crónica: Perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55(Supl 2):S124-32.
16. Méndez-Durán A. Comportamiento de la referencia a trasplante renal en el Instituto. Mexicano del Seguro Social. Rev Mex Traspl. 2020;9(2):51-5. doi: 10.35366/95707
17. Secretaría de Salud. Estado actual de receptores, donación y trasplantes en México. Tercer trimestre 2022. México: Centro Nacional de Trasplantes; 2022. Disponible en: https://www.gob.mx/cenatra/documentos/estadisticas-50060
18. Gallieni M, De Luca N, Santoro D, et al. Management of CKD-MBD in non-dialysis patients under regular nephrology care: a prospective multicenter study. J Nephrol. 2015;29(1):71-8. doi: 10.1007/s40620-015-0202-4
19. Méndez-Durán A, Pérez-Aguilar. G. Tendencias futuras de las terapias sustitutivas en la enfermedad renal crónica. Un punto de vista global desde México. Gac Med Bilbao. 2016; 113(4):157-61.
20. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2021;77(4 Suppl 1): A7-A8. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.002
21. Correa-Rotter R, Méndez Durán A, Vallejos A, et al. Unmet Needs of CKD in Latin America: A Review from Expert Virtual Working Group. Kidney Int Rep. 2023;8(5):954-67. doi: 10.1016/j.ekir.2023.02.1082
22. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
23. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
24. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385(24):2252-63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956
25. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl. 1):S19-40. doi: 10.2337/dc23-er05
26. León MA, Araujo GJ, Linos ZZ. DiabetIMSS. Eficacia del programa de educación en diabetes en los parámetros clínicos y bioquímicos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(1):74-9.
27. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 en adultos en el primer nivel de atención. Guía de Referencia Rápida. Ciudad de México: CENETEC; 2012. Disponible en:http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-093-08/RR.pdf

Artículos de revisión
Vol. 61
Núm. 5

Factores de riesgo en el origen del síndrome de Down

Risk factors in the origin of Down syndrome

Aurora Blanco-Montaño[1a], Monserrat Ramos-Arenas[1b], Bryssia Adilene Yerena-Echevarría[1c], Laura Daniela Miranda-Santizo[1d], Ana Luisa Ríos-Celis[1e], Ammi Tzahala Dorantes-Gómez[1f], Alondra Jackeline Morato-Rangel[1g], Jessica Alejandra Meza-Hernández[1h], Elisa Daniela Acosta-Saldívar[1i], Carlos Diego Aguilar-Castillo[1j], Alan Cárdenas-Conejo[2k]

Resumen

El síndrome de Down (SD) es la aneuploidía de autosomas más frecuente y la primera causa de discapacidad intelectual de origen genético a nivel mundial. Se identifica como una condición de vida en la que la variabilidad de sus manifestaciones clínicas y la gravedad del fenotipo tienen un origen multifactorial. La prevalencia mundial oscila entre 1 por cada 700 nacidos vivos y se han propuesto diversos factores de riesgo que pueden estar implicados en el origen del SD. Nuestro objetivo fue describir las actualizaciones con respecto a los factores de riesgo en el origen o causa citogenética del SD. Se realizó una revisión narrativa en la cual se condujo una búsqueda bibliográfica en el periodo de enero a junio de 2022 en bases de datos como PubMed, EBSCO, Medigraphic, ClinicalKey y metabuscadores como Elsevier y Evidence Alerts. Se incluyeron únicamente artículos publicados en los últimos 10 años en idioma inglés y español. Los términos de búsqueda utilizados fueron: *Down syndrome, risk factors, prevention*. Aunque el SD es una patología cromosómica muy frecuente a nivel internacional, no existe un factor de riesgo único en el origen de la no disyunción meiótica o mitótica del cromosoma 21, sino que cada uno de los factores de riesgo asociados contribuye en mayor o menor medida a una predisposición citogenética en la etiología de la trisomía 21. Durante la revisión se identificó que el principal factor de riesgo establecido asociado a SD sigue siendo la edad materna avanzada (≥ 35 años).

Abstract

Down syndrome (DS) is the most common autosomal aneuploidy and the leading cause of intellectual disability of genetic origin worldwide. It is identified as a syndrome in which the variability of its clinical manifestations and the severity of its phenotype have a multifactorial origin. Worldwide prevalence ranges between 1 per 700 live births and several factors that may be involved in the origin of DS have been proposed. Our objective was to describe updates regarding risk factors in the cytogenetic origin or cause of DS. We conducted a narrative review study in which a literature search was carried out from January to June 2022 in databases such as PubMed, EBSCO, Medigraphic, ClinicalKey, and meta-search engines such as Elsevier and Evidence Alerts. Only articles published in the last 10 years in English and Spanish were included. The search terms used were: *Down syndrome, risk factors, prevention*. Although DS is a very common chromosomal pathology worldwide, there is no single risk factor at the origin of meiotic or mitotic non-disjunction of chromosome 21, but rather each of the associated risk factors contributes to a greater or lesser degree to a cytogenetic predisposition in the etiology of trisomy 21. During the review it was identified that the main established risk factor associated with DS is still advanced maternal age (≥ 35 years).

[1]Instituto de Estudios Superiores de Tamaulipas, Campus Tamaulipas, Escuela de Medicina. Altamira, Tamaulipas, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Departamento de Genética Médica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-4917-2754[a], 0000-0001-9105-6410[b], 0000-0003-3223-6301[c], 0000-0002-4662-7998[d], 0000-0002-1319-5703[e], 0000-0003-4538-6333[f], 0000-0003-0157-5829[g], 0000-0002-6709-8925[h], 0000-0002-7180-1249[i], 0000-0001-9420-7659[j], 0000-0002-3155-1193[k]

Palabras clave
Síndrome de Down
Factores de Riesgo
Causalidad

Keywords
Down Syndrome
Risk Factors
Causality

Fecha de recibido: 16/11/2022

Fecha de aceptado: 10/03/2023

Comunicación con:
Alan Cárdenas Conejo
alancardenasconejo@hotmail.com
55 4488 4598

Cómo citar este artículo: Blanco-Montaño A, Ramos-Arenas M, Yerena-Echevarría BA, *et al.* Factores de riesgo en el origen del síndrome de Down. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):638-44. doi: 10.5281/zenodo.8316459

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

El síndrome de Down (SD) fue descrito por primera vez en 1866. Representa a una de las cromosomopatías más frecuentes y la primera causa de discapacidad intelectual de origen genético a nivel mundial. Se trata de una anomalía cromosómica ocasionada por una división celular anormal en meiosis o mitosis, llamada no disyunción, que causa la presencia de material genético adicional en el par 21, razón por la que es denominado *trisomía 21*.[1,2]

Se identifica como un síndrome cuyas manifestaciones clínicas y la gravedad del fenotipo tienen un origen multifactorial. Su prevalencia mundial oscila entre 1 por cada 700 nacidos vivos.[3] No obstante, esta varía según la población que se estudie. Por ejemplo, en México la prevalencia fue de 11.37 por cada 10,000 nacimientos para el periodo 2004-2008.[4]

Hasta el momento se han descrito algunos factores asociados (no causales) con el mayor riesgo de presentar la gestación de un individuo con SD, como antecedentes familiares de otros miembros con SD, edad materna ≤ 19 años o ≥ 35 años, edad paterna ≤ 19 años y un índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo ≥ 25 kg/m^2,[5] factores ambientales como el consumo de tabaco y de alcohol previo a la gestación,[6] pero también se ha descrito que en el origen de los errores meióticos y mitóticos que conducen a esta aneuploidía, podrían ser consideradas las diversas exposiciones ambientales de múltiples generaciones, es decir, efectos transgeneracionales de la exposición al bisfenol A en los espermatozoides y ovocitos en modelos murinos experimentales.[7]

Con base en el planteamiento anterior, el objetivo principal fue presentar las actualizaciones con respecto a los factores de riesgo asociados al origen citogenético del SD en esta revisión narrativa. Para ello, se condujo una búsqueda bibliográfica en el periodo de enero a junio de 2022 en bases de datos como PubMed, EBSCO, Medigraphic, ClinicalKey y metabuscadores como Elsevier y Evidence Alerts. Se incluyeron únicamente artículos publicados en los últimos 10 años (2012-2022) en idioma inglés y español. Los términos de búsqueda utilizados fueron *Down syndrome, risk factors, prevention*.

De acuerdo con los criterios de búsqueda antes mencionados, de manera inicial se obtuvieron un total de 44 artículos, de los cuales después de una revisión completa de su contenido se incluyeron solamente aquellos que abordaran específicamente los factores de riesgo para SD, los cuales fueron 14.

Con el objetivo de analizar y sintetizar lo descrito recientemente en la literatura con respecto a los factores de riesgo en SD, tenemos que establecer que a la presencia de un cromosoma 21 supernumerario de manera completa o parcial, se le llama trisomía 21 y al grupo de características clínicas observadas se le denomina síndrome de Down (SD),[8] el cual representa un fenotipo complejo que incluye rasgos faciales distintivos, retraso global del neurodesarrollo y afección multisistémica, y, a su vez, constituye la causa más frecuente de discapacidad intelectual de origen genético.[9]

El SD es causado por una división celular anormal (no disyunción) que resulta en un cromosoma 21 parcial o completo adicional. Asimismo, 3 mecanismos citogenéticos principales pueden causar SD: trisomía 21 completa, trisomía 21 en mosaico y trisomía 21 por translocación.[10]

En la mayoría de los casos (95%), el SD se origina por una trisomía completa en la que todas las células de la persona tienen un cromosoma 21 extra. Los casos restantes se deben al mosaicismo para el cromosoma 21, donde solo algunas células tienen la copia extra del cromosoma, o bien un reordenamiento estructural (translocación) que lleva a una trisomía parcial de la mayor parte de su contenido. Cabe resaltar que la trisomía 21 completa y el mosaicismo se originan por errores en las divisiones celulares durante el desarrollo del óvulo, el espermatozoide o el embrión y, por lo tanto, no son hereditarias; sin embargo, en el mecanismo de translocación pueden presentarse casos familiares cuando se ha confirmado que alguno de los padres es portador de la alteración cromosómica estructural balanceada, y que la mayoría de las veces involucra al cromosoma 21 y a un cromosoma acrocéntrico.[6,10]

La prevalencia del SD difiere de un país a otro y a veces de un distrito a otro dentro del mismo país. Sin embargo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la incidencia global predecible generalmente se encuentra entre 1 por cada 1000 y 1 por cada 10,000 nacidos vivos.[11] De acuerdo con el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas en Latinoamérica, nacen 18 niños con SD por cada 10,000 nacidos vivos.[12] Esto indica que los países en vías de desarrollo presentan un mayor impacto en la prevalencia al nacimiento cuando hay acceso limitado al diagnóstico prenatal, además de un incremento de las gestaciones en madres mayores de 35 años o más de manera general.[13]

Factores de riesgo

Edad

La edad materna avanzada (mayor de 35 años) es el principal factor de riesgo asociado al SD. Se ha documen-

tado que el riesgo de una madre de 40 años de edad es 16 veces más alto comparado con el de una madre de 25 años.[14] Entre los mecanismos que se han propuesto está la implicación de una mayor tasa de error en la meiosis II (no disyunción), la acumulación de errores en el ADN debido a factores intrínsecos y extrínsecos, así como la pérdida de la eficiencia en la degradación de las cohesinas.[8,9]

Sotonica *et al.* indicaron que la edad paterna o materna avanzada son un factor de riesgo para SD, y establecen una edad mayor de 35 años para las madres y de 40 para los padres. Su estudio fue observacional y transversal y lo llevaron a cabo en el Centro de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sarajevo, Bosnia y Herzegovina. Evaluaron 127 niños con SD de edades entre 1 y 180 meses y observaron una mayor frecuencia de casos de SD en los grupos de madres de 30 a 39 años (44.9%) en comparación con los grupos de madres menores de 30 años (34.6%) y 40 o más años (20.5%). De igual manera, esta tendencia fue observada en los grupos de padres de 30 a 39 años (44.9%) en comparación con los grupos de padres menores de 30 años (22.8%) y 40 o más años (32.3%).[14] En este sentido, Schliep *et al.* evaluaron la asociación de la edad paterna como posible factor de riesgo para una mayor probabilidad de que su descendencia presente SD al nacer, y lo plantearon en un estudio de casos y controles en el que la población que evaluaron fueron todos los hijos con SD en el estado de Utah desde el año 1995 a 2015. En dicho estudio se encontró una asociación entre los padres menores de 20 años (razón de momios (RM) 3.15; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1.99-4.98) en comparación con la edad de 20 a 24 años (RM 1.39; IC 95%: 1.11-1.73).[15] Sugirieron que el uso de alcohol, tabaco, drogas y exposición a otras toxinas ambientales podría ser más alto en este grupo de edad y asociarse de manera más frecuente a un evento de no disyunción cromosómica.[15]

Nivel socioeconómico bajo

El nivel socioeconómico materno bajo se ha asociado a una mayor probabilidad de tener un hijo con SD. Los componentes específicos del factor no se encuentran definidos aún, pero se infiere que los mecanismos implicados son la exposición a diversos químicos o disruptores endócrinos debido al tipo de trabajo que realicen los padres, nutrición deficiente, así como falta de control gestacional y acceso limitado al diagnóstico prenatal.[15]

Schliep *et al.* investigaron la asociación entre el nivel socioeconómico materno bajo y la no disyunción del cromosoma 21 en un estudio de casos y controles mediante la recolección de datos de 714 casos y 977 familias controles para evaluar los errores de no disyunción de la meiosis I (MI) y la meiosis II (MII) del cromosoma 21 en presencia de 3 factores de bajo nivel socioeconómico: 1) ambos padres con escuela secundaria incompleta, 2) ambos abuelos maternos con escuela secundaria incompleta, y 3) un ingreso familiar anual < $25,000 dólares de Estados Unidos (USD).[15] Se detectó que existe una asociación significativa entre el bajo nivel socioeconómico materno y la frecuencia de no disyunción del cromosoma 21 (RM 2.17; IC 95% 1.02-4.63), aunque se sugirió que se requiere una investigación más extensa para indagar en los aspectos precisos, por ejemplo, cómo el bajo nivel socioeconómico materno pudiera explicar este hallazgo desde un punto de vista multifactorial.[15]

Ocupación materna

Debido a la evolución en el papel de la mujer en el entorno laboral, cada vez es más frecuente que las mujeres embarazadas laboren y estén expuestas a más factores emocionalmente estresantes y a toxicidad ambiental durante las primeras etapas del desarrollo fetal. La ocupación materna no se había investigado como posible factor de riesgo para los casos de SD, por lo cual Keen *et al.* exploraron en su estudio la asociación entre la ocupación materna y la no disyunción del cromosoma 21, ya fuere en MI o MII y le dieron una mayor atención a los agentes tóxicos específicos asociados a la ocupación materna.[16]

Los resultados obtenidos mostraron que las probabilidades de no disyunción MII incrementaron entre las trabajadoras de la producción obrera (RM 3.15; IC 95% 1.52-6.55), mientras que las mujeres que ejercen como científicas (biólogas, físicas y científicas sociales) o que poseen ocupaciones relacionadas con la preparación de alimentos (RM 5.72; IC 95% 1.80-18.20) experimentaron un incremento en la probabilidad de no disyunción en MI. Dentro del grupo de trabajadoras de la producción obrera, la exposición a solventes fue un predictor significativo para una no disyunción en MI (RM 5.50; IC 95% 1.30-23.31).[16]

Obesidad materna

La obesidad materna se ha propuesto como un posible factor de riesgo; sin embargo, no ha podido determinarse si esto se encuentra asociado a una interferencia para la adecuada detección prenatal de las anomalías fetales estructurales o que en realidad haya una relación endocrinológica, citogenética o molecular específica. Hasta la fecha no existe un mecanismo único por el cual se describa o se explique que la obesidad sea un factor de riesgo asociado al embarazo de un feto con SD.[17]

Hildebrand *et al.* realizaron un estudio retrospectivo de

cohortes en el cual se incluyeron 1,568,604 mujeres que tuvieron un hijo.El resultado que evaluaron fue el número de bebés nacidos con y sin SD y clasificaron a las madres en 6 grupos por su IMC para evaluar los resultados. Los autores determinaron que las mujeres con obesidad tienen una mayor probabilidad de tener un hijo con SD en comparación con las mujeres de peso normal, IMC de 30 a 34.9 (RM 1.31; IC 95% 1.10-1.55), IMC de 35 a 39.9 (RM 1.12; IC 95% 0.82-1.53), IMC ≥ 40 (RM 1.56; IC 95% 1.00-2.43).[17]

Consanguinidad

A la unión con fines reproductivos entre individuos que comparten un ancestro común se le llama consanguinidad. No se ha precisado un mecanismo único por el cual la consanguinidad influya en el desarrollo de un embarazo con SD, aunque se plantea la hipótesis de que esto podría deberse a un aumento de la homocigosidad de variantes en la secuencia de genes que regulan el patrón de recombinación génica o segregación cromosómica en el ovocito o espermatozoide, lo cual resulta en un embarazo con SD.[18]

Ray *et al.* estudiaron el matrimonio consanguíneo como uno de los factores de riesgo para un embarazo con SD en un estudio realizado con el uso de marcadores de repetición en tándem cortos en 21q, los cuales fueron útiles para la interpretación del origen de la no disyunción y la fase de la meiosis en la que pudo haber ocurrido, a partir del uso de un perfil de recombinación en el brazo largo del cromosoma 21 de ovocitos. Al comparar los grupos consanguíneos (n = 157) y los no consanguíneos (n = 811) se obtuvo como resultado que durante la segunda división meiótica hay un riesgo mayor de no disyunción del cromosoma 21 en los ovocitos en las parejas consanguíneas en comparación con las parejas no consanguíneas ($p > 0.0001$); sin embargo, sugieren que es necesario contar con más evidencia para replicar el resultado y explicar con más detalle los posibles mecanismos relacionados.[18]

Longitud de los telómeros maternos

Debido a los avances tecnológicos desarrollados en las últimas décadas y a la profunda investigación relacionada con la búsqueda de los factores asociados al SD, se ha determinado que es muy poco probable que un solo mecanismo molecular sea la explicación única del origen de esta patología. Algunas teorías, como la de Warburton (sugerida por Ray *et al.*), explican que el acortamiento de los telómeros sustenta la relación edad materna joven-producto con SD.[19]

Se ha reconocido que el SD generalmente es causado por una no disyunción del cromosoma 21 durante la meiosis o mitosis. Uno de los factores más analizado es la edad materna; sin embargo, es necesario destacar que este elemento no se restringe específicamente a la edad cronológica de la gestante, sino también a la edad biológica. De este modo, es posible determinar que aquellas mujeres biológicamente más grandes, sin importar su edad cronológica, tienen telómeros más cortos que eventualmente pueden conducir a errores en la disyunción y de esta manera tener un feto con SD.[19]

La discrepancia entre la edad biológica y la edad cronológica está determinada por el acortamiento de los telómeros, que a su vez atiende a diversos factores periconcepcionales. Uno de ellos podría ser el uso de tabaco de mascar sin humo, con o sin uso de anticonceptivos orales como factores de riesgo en el SD. En el estudio ya mencionado, Ray *et al.* evaluaron lo anterior mediante un estudio de casos y controles realizado en una población de Kolkata, India. Se aplicaron cuestionarios de los factores de riesgo considerados y se estimó la longitud de los telómeros por métodos de enzimas de restricción/*Southern blot*.[19] Se encontró que las mujeres que experimentaron una no disyunción en MI y que tuvieron un hijo con SD, mostraban una longitud de telómero más corta que las que tuvieron un hijo sin SD. Se asoció con el uso de tabaco de mascar sin humo (p = 0.003) y el uso aislado de anticonceptivos orales no encontró una diferencia significativa con el acortamiento de telómeros (p = 0.18); sin embargo, se demostró que el uso conjunto del tabaco de mascar sin humo y el uso conjunto de anticonceptivos orales sí se asoció con una menor longitud de los telómeros maternos (p = 0.003). Se concluyó que el uso conjunto de estos factores ambientales relacionados con el efecto de edad materna avanzada podrían interactuar con algunos constituyentes moleculares del ovocito, lo cual aumentaría el riesgo de la no disyunción meiótica del cromosoma 21.[19]

A su vez, otra línea de investigación llevada a cabo por Albizua *et al.* apoyó la teoría de Warburton en un trabajo de investigación en el que se analizó la longitud relativa de los telómeros mediante un análisis con PCR cuantitativa. Dichos resultados[20] fueron comparados con los previamente brindados por Ghosh, en cuyo estudio se midió la longitud de los telómeros en los linfocitos de sangre periférica. Todos estos resultados sugieren que el acortamiento telomérico puede fungir como un biomarcador para determinar el nivel de envejecimiento biológico, el cual se relaciona directamente con eventos de no disyunción, o bien puede proporcionar información acerca de las exposiciones ambientales que expliquen la divergencia entre la edad cronológica y biológica de la madre.[20]

SNP materno MTHFR *677C>T*

El gen que codifica para la metilentetrahidrofolato reductasa *(MTHFR*) es el más importante que participa en el metabolismo de los folatos. Se ha demostrado que la presencia del polimorfismo *MTHFR* 677C>T afecta el metabolismo del ácido fólico y causa valores más altos de homocisteína circulante. Estos dan como resultado la hipometilación del ADN, que, como consecuencia, favorecería la no disyunción durante la MI o MII del cromosoma 21.[21]

Kaur *et al.* indagaron acerca del papel de *MTHFR* en el origen del SD en un metaanálisis para establecer un vínculo entre el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) materno y el nacimiento del niño con SD. Analizaron 37 estudios de casos y controles e identificaron que había mayor riesgo de embarazo con un feto con SD por la presencia del SNP materno *MTHFR* 677C>T en estado homocigoto para el alelo T (RM 1.23, IC 95% 1.13-1.34).[21]

Polimorfismo materno RFC1 *80A>G*

El gen *RFC1* también es conocido como *SLC19A1* y codifica para el transportador número 1 del folato reducido; tiene como función facilitar la captación celular de folato aniónico y análogos del folato como el metotrexato. Este gen se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 21, región 2, banda 2, subbanda 3 y el polimorfismo materno *RFC1* 80A>G se ha identificado como un factor de riesgo para SD debido a una relación con las concentraciones reducidas de folato en los glóbulos rojos de las madres de individuos con SD. Esta misma localización cromosómica 21q22.3 de *RFC1* causaría su sobreexpresión en individuos con SD y podría contribuir al deterioro del metabolismo de los folatos y, por lo tanto, a la gravedad del fenotipo del individuo. Finalmente, se ha documentado que este polimorfismo materno podría incrementar el riesgo para un niño con SD de presentar alguna cardiopatía congénita.[22]

Coppedè *et al.* realizaron una búsqueda en las principales bases de datos en línea para identificar los estudios de casos y controles publicados sobre el polimorfismo materno *RFC1* 80A>G y el riesgo del nacimiento de un feto con SD. Identificaron en nueve estudios independientes de casos y controles un total de 930 madres de hijos con SD (MDS) y 1240 madres control. Los autores observaron un aumento del riesgo de tener un bebé con SD para las portadoras del genotipo homocigoto GG (RM 1.27; IC 95% 1.04-1.57; p = 0,02, modelo de efectos fijos). Estos resultados sugieren que el polimorfismo materno *RFC1* 80A>G podría estar asociado con un mayor riesgo de tener un hijo con SD, particularmente entre portadoras del genotipo GG.[22]

Factores protectores

Consumo de anticonceptivos orales

El consumo prolongado de anticonceptivos orales antes del embarazo se ha identificado como un factor protector para el desarrollo del SD. Los anticonceptivos orales inhiben la ovulación, por lo que su uso prolongado produce un número menor de ciclos ovulatorios, lo cual se asocia a un embarazo sin SD.[23,24]

Nagy *et al.* hicieron un estudio de casos y controles para determinar si el uso prolongado de anticonceptivos orales reducía el riesgo de tener un hijo con alguna trisomía de autosomas. Se recolectaron datos de los factores que influyen en el número de ovulaciones en la vida reproductiva de 92 individuos control y 37 pacientes que se encontraban en edad materna > 35 años y en los que se confirmó una trisomía 13, 18 o 21 en el feto. En dicho estudio se reportó que las pacientes con un feto trisómico tuvieron un uso general más corto de píldoras anticonceptivas orales antes del embarazo (3.4 frente a 6.0 años, p <0.0014) y el número medio estimado de ovulación fue mayor (274 frente a 224 p < 0.0003). Los autores determinaron que el uso prolongado de anticonceptivos orales con su consiguiente número menor de ciclos ovulatorios se asocia con un riesgo menor de tener un feto trisómico.[23]

Horányi *et al.* estudiaron los factores que influyen en el número de ovulaciones en la vida reproductiva en un estudio observacional en el que examinaron pacientes con edad materna avanzada (≥ 35 años) y recolectaron datos de 35 pacientes con trisomías 13, 18 y 21 y 100 mujeres con fetos con cariotipos normales confirmados. Los resultados mostraron que una duración media más corta del uso de la píldora oral anticonceptiva (p < 0.001) y un número de ovulación estimado más alto (p = 0.012) concluían en un embarazo trisómico, mientras que el uso prolongado de la píldora oral anticonceptiva y un menor número de ovulaciones fueron factores asociados a un número mayor de cariotipos fetales sanos o normales; es decir, se propusieron como factores protectores para tener un feto con alguna de las trisomías 13, 18 o 21.[24]

Conclusiones

Esta revisión narrativa fue útil para demostrar que, aunque el SD es una patología cromosómica muy frecuente a nivel internacional, no existe un factor de riesgo único en el origen de la no disyunción meiótica o mitótica del cromosoma 21; más bien, cada uno de los factores de riesgo asociados contribuye en mayor o menor medida a una pre-

disposición citogenética en la etiología de la trisomía 21.

Se confirma que la edad materna avanzada (mayor de 35 años de edad) continúa siendo el principal factor de riesgo asociado al nacimiento de un niño con SD; sin embargo, en nuestra perspectiva inferimos que el origen de la no disyunción cromosómica y de la expresividad variable del fenotipo del paciente con SD es de naturaleza multifactorial y simultánea, pues participan diversos aspectos moleculares, citogenómicos, epigenéticos y ambientales. Esto mismo permanece aún como un área poco explorada y representa una línea de investigación futura en esta condición de vida llamada síndrome de Down.

Agradecimientos

Agradecemos al doctor Alan Cárdenas Conejo por habernos asesorado con respecto al tema durante el tiempo de redacción de nuestro escrito y al doctor Juan Carlos Núñez por habernos apoyado y transmitido sus conocimientos para comenzar la redacción de nuestro artículo.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. Akhtar F, Bokhari S. Down Syndrome. Treasure Island: StatPearls; 2022: Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/
2. Díaz-Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, del Castillo-Ruiz V. Genómica del síndrome de Down. Acta Pediatr Mex. 2016;37(5). doi: 10.18233/APM37No5pp289-296
3. Vazquez-Hernández PI, Cárdenas-Conejo A, Catalán-Ruiz MA, et al. Multiple Organ Failure Associated with SARS-CoV-2 Infection in a Child with Down Syndrome: Is Trisomy 21 Associated with an Unfavourable Clinical Course? Case Rep Pediatr. 2021;2021:1-4. doi: 10.1155/2021/5893242
4. Sierra M del C, Navarrete E, Canún S, et al. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. Bol Med Hosp Infant Mex. 2014;71(5):1-6.
5. Corona-Rivera JR, Martínez-Macías FJ, Bobadilla-Morales L, et al. Prevalence and risk factors for Down syndrome: A hospital-based single-center study in Western Mexico. Am J Med Genet A. 2019;179(3):435-41. doi: 10.1002/ajmg.a.61044
6. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. Arch Toxicol. 2016;90(12):2917-29. doi: 10.1007/s00204-016-1843-3
7. Horan TS, Pulcastro H, Lawson C, et al. Replacement Bisphenols Adversely Affect Mouse Gametogenesis with Consequences for Subsequent Generations. Curr Biol. 2018;28(18):2948-54. doi: 10.1016/j.cub.2018.06.070
8. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7
9. Vashist y Neelkamal, M. Edad materna: un factor de controversia en la trisomía 21. Rev Med Int Sindr Down. 2013;17(1):8-12.
10. Olagunju AA, Masud MA. From the Genesis of Down Syndrome: What we know and what we still need to know. Clin Psychiatry. 2021;7(1):1-5.
11. Gómez-Álvarez N, Venegas-Mortecinos A, Zapata-Rodríguez V, et al. Efecto de una intervención basada en realidad virtual sobre las habi lidades motrices básicas y control postural de niños con Síndrome de Down. Rev Chil Pediatr. 2018;89(6):747-52. doi: 10.4067/S0370-41062018005001202
12. Lizama Calvo M, Cerda Lorca J, Monge Iriarte M, et al. Morbimortalidad hospitalaria en niños con síndrome de Down. Rev Chil Pediatr. 2016;87(2):102-9. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.06.026
13. Benavides-Lara A. Prevalencia al nacimiento de síndrome de Down, según edad materna en Costa Rica, 1996-2016. Acta Med Costarric. 2019;61(4):177-82. doi: 10.51481/amc.v61i4.1049
14. Sotonica M, Mackic-Djurovic M, Hasic S, et al. Association of Parental Age and the Type of Down Syndrome on the Territory of Bosnia and Herzegovina. Med Arch. 2016;70(2):88-91. doi: 10.5455/medarh.2016.70.88-91
15. Schliep KC, Feldkamp ML, Hanson HA, et al. Are paternal or grandmaternal age associated with higher probability of trisomy 21 in offspring? A population-based, matched case-control study, 1995-2015. Paediatr Perinat Epidemiol. 2021;35(3):281-91. doi: 10.1111/ppe.12737
16. Keen C, Hunter JE, Allen EG, et al. The association between maternal occupation and down syndrome: A report from the national Down syndrome project. Int J Hyg Environ Health. 2020;223(1):207-13. doi: 10.1016/j.ijheh.2019.09.001
17. Hildebrand E, Källén B, Josefsson A, et al. Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring. Prenat Diagn. 2014;34(4):310-5. doi: 10.1002/pd.4294
18. Ray A, Oliver TR, Halder P, et al. Risk of Down syndrome birth: Consanguineous marriage is associated with maternal meiosis-II nondisjunction at younger age and without any detectable recombination error. Am J Med Genet A. 2018;176(11):2342-9. doi: 10.1002/ajmg.a.40511
19. Ray A, Hong CS, Feingold E, et al. Maternal Telomere Length and Risk of Down Syndrome: Epidemiological Impact of Smokeless Chewing Tobacco and Oral Contraceptive on Segregation of Chromosome 21. Public Health Genomics. 2016;19(1):11-8. doi: 10.1159/000439245
20. Albizua I, Rambo-Martin BL, Allen EG, et al. Association between telomere length and chromosome 21 nondisjunction in the oocyte. Hum Genet. 2015 Nov;134(11-12):1263-70. doi: 10.1007/s00439-015-1603-0
21. Kaur A, Kaur A. Maternal MTHFR polymorphism (677 C-T) and risk of Down's syndrome child: meta-analysis. J Genet. 2016;95(3):505-13. doi: 10.1007/s12041-016-0657-7
22. Coppedè F, Lorenzoni V, Migliore L. The reduced folate carrier (RFC-1) 80A>G polymorphism and maternal risk of having a child with Down syndrome: a meta-analysis. Nutrients. 2013;5(7):2551-63. doi: 10.3390/nu5072551
23. Nagy GR, Győrffy B, Nagy B, et al. Lower risk for Down syndrome associated with longer oral contraceptive use: a case-

control study of women of advanced maternal age presenting for prenatal diagnosis. Contraception. 2013;87(4):455-8. doi: 10.1016/j.contraception.2012.08.040

24. Horányi D, Babay LÉ, Rigó J Jr, et al. Effect of extended oral contraception use on the prevalence of fetal trisomy 21 in women aged at least 35 years. Int J Gynaecol Obstet. 2017; 138(3):261-6. doi: 10.1002/ijgo.12238

Artículos de revisión
Vol. 61
Núm. 5

Hábitos de salud mental y nutricional a inicios de la pandemia por COVID-19: impacto, perspectivas y recomendaciones

Mental and nutritional habits at the beginning of the COVID-19 pandemic: impact, perspectives and recommendations

Karina González-Becerra[1a], Guadalupe Avalos-Navarro[1b], Héctor Rangel-Villalobos[1c]

Resumen

Además de su impacto en la tasa de mortalidad en el mundo, la pandemia por COVID-19 demostró la importancia de un estado de salud física y mental óptimo, ya que los sujetos con enfermedades crónicas fueron los más afectados. El objetivo de esta revisión fue describir las consecuencias de la salud nutricional y mental durante los inicios de la pandemia. En los países en vías de desarrollo, como México, la prevalencia de enfermedades mentales como la depresión, la ansiedad, el estrés y los suicidios aumentaron. Además, incrementaron las cifras de sedentarismo debido al confinamiento. Con relación a los hábitos de alimentación, diversos autores reportaron una disminución en el consumo de frutas, verduras, y un aumento de alimentos densamente energéticos, así como el consumo de alcohol o tabaquismo como medidas compensatorias en relación con los trastornos mentales de ansiedad y depresión. A partir de la información consultada en torno al impacto de la COVID-19 en la salud humana, se sugieren como medidas de prevención estrategias de atención multidisciplinaria encaminadas a promover hábitos de salud mental, alimentación y actividad física en un contexto integral. De igual forma, destaca la importancia de establecer programas de atención y monitoreo de pacientes con enfermedades crónicas, debido a que este factor fue determinante para la mortalidad tras la infección por COVID-19.

Abstract

Besides the severe impact on the mortality rate in the world, the COVID-19 pandemic demonstrated the importance of having an optimal physical and mental health, since subjects with chronic diseases were the most affected. The aim of this review was to describe the consequences of nutritional and mental health during the beginning of the pandemic. In developing countries, such as Mexico, the prevalence of mental illnesses including depression, anxiety, stress, and suicide increased considerably. In addition, it was found an increase rate of sedentary lifestyles due to the confinement established as a preventive measure to avoid COVID-19 infections. Concerning eating habits, it was reported a decrease in fruits and vegetables consumption and an increase in energy-dense foods, as well as alcohol consumption or smoking, as compensatory measures for mental disorders of anxiety and depression. Based on the information we look up on the impact of COVID-19 on human health, we suggest as prevention measures multidisciplinary care strategies aimed at promoting mental health, diet, and physical activity habits in a comprehensive context. Likewise, information it is highlighted the importance of establishing care and monitoring programs for patients with chronic diseases, because this factor was decisive for mortality after COVID-19 infection.

[1]Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de la Ciénega, Instituto de Investigación en Genética Molecular, Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida. Ocotlán, Jalisco, México

ORCID: 0000-0002-2291-2380[a], 0000-0003-1121-607X[b], 0000-0003-2641-8782[c]

Palabras clave	Keywords
COVID-19	COVID-19
Salud Mental	Mental Health
Salud Física	Physical Health
Nutrición	Nutrition
Actividad Física	Physical Activity

Fecha de recibido: 29/11/2022

Fecha de aceptado: 13/03/2023

Comunicación con:
Héctor Rangel Villalobos
hrangel13@hotmail.com
39 2100 0979

Cómo citar este artículo: González-Becerra K, Avalos-Navarro G, Rangel-Villalobos H. Hábitos de salud mental y nutricional a inicios de la pandemia por COVID-19: impacto, perspectivas y recomendaciones. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):645-52. doi: 10.5281/zenodo.8316463

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

En el año 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por COVID-19, que se propagó desde Wuhan China.[1,2] El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de cadena sencilla de 26 a 32 kb de longitud, de la familia *Coronaviridae* que produce la enfermedad COVID-19.[2] El virus puede ingresar a las células mediante dos receptores del hospedero ACE2 y KIM-1,[3] cuyo periodo de incubación va de 1 a 14 días. Su principal modo de trasmisión es de persona a persona o a través de superficies inertes, donde permanece hasta por 48 horas.[2] Los síntomas del COVID-19 van desde fiebre, dolor de garganta, de pecho, tos, diarrea, fatiga, vómito, mialgia, entre otros,[2] además de la portación asintomática. Para el diagnóstico se recomienda recolección de muestra del tracto respiratorio superior y hacerse una prueba PCR en tiempo real para la confirmación.[4]

En los últimos años, la prevalencia de enfermedades metabólicas ha ido en aumento en el mundo.[5] En México, las principales causas de mortalidad con elevada prevalencia, asociadas a sobrepeso y obesidad, son la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y las enfermedades cardiovasculares (ECV),[6] cuya presencia se asocia con mortalidad y peor pronóstico de enfermedad grave por COVID-19.

Los hábitos de alimentación juegan un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas, como la obesidad. De hecho, se ha registrado un aumento en la ingesta de alimentos con alto contenido energético, ricos en grasas saturadas y altos en hidratos de carbono simple,[7] así como una disminución en la actividad física.[8] Además de los problemas de sobrepeso y obesidad que enfrenta México actualmente, otra área afectada por la pandemia es la salud mental, cuyos factores de riesgo no solamente derivan del COVID-19, sino también por determinantes sociales que necesitan abordarse desde un plano integral.[9]

Este trabajo revisa la información científica que evalúa el impacto de la pandemia por COVID-19 en los hábitos de alimentación, de actividad física y de salud mental en la población mundial, particularmente en la mexicana a inicios de la pandemia. A partir de esta revisión, fue posible consensuar algunas recomendaciones específicas para prevenir complicaciones ante probables infecciones por COVID-19 y, en general, para mejorar la salud y calidad de vida de la población.

Efecto de la pandemia en los hábitos de alimentación y actividad física

Durante los inicios de la pandemia COVID-19 los gobiernos impusieron confinamientos que restringieron las actividades de salud física y social, con efectos negativos sobre la salud de la población mundial.[10] Los resultados de un estudio basado en los efectos del confinamiento sobre el estilo de vida reportaron cambios negativos en los niveles de actividad física y hábitos de alimentación.[11] Incluso en diversas poblaciones se demostró que el confinamiento obligatorio por la pandemia modificó otros componentes asociados a un estilo de vida saludable, como el sueño, el aumento de tabaquismo y la ingesta de alcohol, que a su vez se asociaron con mayores síntomas de depresión, ansiedad y estrés.[12,13]

Un estudio realizado a través de una encuesta en línea pudo recopilar 2689 respuestas de 65 países durante tres meses. El 52% de los participantes reportó una menor actividad física, el 20% informó que comía menos cantidad de frutas y verduras y el 45% señaló que dormía menos que antes de la pandemia por COVID-19, la cual además generó un impacto negativo en la salud física y mental, en los hábitos alimentarios y en el consumo de tabaco y alcohol.[14]

En otro estudio en población italiana que incluyó un total de 3533 individuos, se encontró que alrededor del 50% de los encuestados percibieron un aumento de peso. Sin embargo, respecto a otros estudios, se reportó un ligero aumento en la actividad física y mejor adherencia a la dieta mediterránea en un grupo de edad entre los 18 y 30 años, quienes incluyeron más alimentos orgánicos, como frutas y verduras, con el fin de lograr un estilo de vida más saludable con un impacto positivo ante posibles contagios por COVID-19.[15]

En una encuesta aplicada de forma digital por la UNICEF U-Report, en jóvenes de 75 países, se reportó que 1 de cada 2 jóvenes consideró que se había afectado el acceso a los alimentos saludables durante los inicios de la pandemia. Entre las principales barreras se encontró el factor económico debido al desempleo o al miedo al posible contagio. Además, se reportó un incremento en el consumo de bebidas azucaradas y comida rápida, así como una disminución en el consumo de frutas y verduras, mientras que cerca de la mitad refirió ser menos activo físicamente que antes de la pandemia.[16]

Por otro lado, un estudio en 1011 adultos mexicanos basado en una encuesta en línea mostró que cerca del 40% hizo cambios en sus hábitos de alimentación, 67.8% percibió un notable aumento de peso, de los que solo el 13.35% inició una dieta hipocalórica; además, 5.8% inició con periodos cortos de atracones y sentimientos de pérdida de control en la ingesta de alimentos. Finalmente, 1.04% tomó medidas compensatorias, como consumo de laxantes, provocación intencional del vómito o ejercicio excesivo debido a la preocupación por el aumento de peso.[17]

Si antes de la pandemia ya se había declarado la obesidad como un problema global de salud pública, la disminución de actividad física, los problemas mentales y los cambios en los hábitos de alimentación por el confinamiento contribuyeron a incrementar las cifras de sobrepeso y obesidad a nivel mundial.[18] De igual forma, la obesidad se ha identificado como un importante factor de riesgo para las complicaciones, severidad y muerte de pacientes con COVID-19.[19] Se ha reportado un mayor número de hospitalizaciones y las tasas de mortalidad fueron 48% más altas en pacientes obesos infectados por el virus SARS-CoV-2, en comparación con sujetos con peso normal.[20]

En una revisión sistemática sobre los cambios posteriores a la recuperación por COVID-19, se encontraron alteraciones en los niveles de glucosa, presión arterial y perfiles lipídicos meses después de la infección inicial por COVID-19.[21] Estos hallazgos demuestran la importancia de considerar estas patologías metabólicas como parte de los criterios diagnósticos multifactoriales post-COVID para brindar una atención clínica integral que incluya no solo el tratamiento farmacológico, sino también modificaciones en el estilo de vida (por ejemplo, nutricional y de comportamiento) que impacten de manera positiva en la salud física y mental de los pacientes.

Salud mental y COVID-19

La salud es definida por la OMS como un estado completo de bienestar físico, mental y social, no solo por la ausencia de enfermedades. Asimismo, la OMS ha expresado su preocupación por la “segunda pandemia”, generada en la esfera de la salud mental, debido a que las medidas tomadas en los inicios de la pandemia (para evitar la propagación del virus con el distanciamiento social) han favorecido el aumento del estrés, las presiones familiares, financieras, económicas y el desempleo, entre otros.[1]

Los trastornos mentales constituyen un serio problema que afecta a diferentes personas sin importar la edad, el sexo, el nivel socioeconómico y cultural. Sin embargo, la salud mental es el área más desatendida en temas de salud a nivel mundial, pues tiene un panorama sombrío y la pandemia por COVID-19 evidenció más el problema, debido a que la respuesta principalmente se ha centrado en contener la propagación del virus y prevenir la mortalidad al reorientar todos los servicios de salud para contenerla.[22]

Diversos estudios realizados en poblaciones de todo el mundo han evidenciado el impacto que la pandemia tiene sobre la salud mental.[23] Los problemas mentales reportados con mayor frecuencia son los psicológicos: ansiedad, depresión, insomnio, agotamiento, sentimiento de estigmatización, miedo, preocupación por la salud y somatización, entre otros.[24] Asimismo, se ha descrito que los trabajadores de la salud enfrentan un mayor riesgo de contagio, aunado a una mala salud mental, gracias a lo cual presentan con mayor frecuencia estrés postraumático, insomnio y depresión.[25]

En México, los trastornos mentales afectan a un gran porcentaje de la población. Según un estudio realizado en América Latina, en México 87.4% de la población ha presentado algún trastorno mental leve, 77.9% ha sufrido trastornos mentales moderados y el 76.2% trastornos graves, como esquizofrenia o trastorno bipolar.[26] Además, en México se ha reportado una gran cantidad de barreras para el acceso a los sistemas de salud mental, incluido un número limitado de recursos humanos, largas distancias hacia los centros de atención de las diferentes comunidades y altos costos.[27]

Los países con nivel socioeconómico bajo o medio muestran una mayor prevalencia de trastornos mentales por el uso de sustancias y condiciones neurológicas previas, antes de la pandemia y durante esta. Ante la pandemia por COVID-19, en México se reportaron cifras elevadas de personas que desarrollaron trastornos mentales como insomnio, ansiedad, depresión, fatiga, estrés postraumático y suicidio.[9] Además, al momento de hacer esta revisión México se encontraba en el tercer lugar entre los países con la tasa de letalidad más alta y con más muertes confirmadas por COVID-19, después de Estados Unidos y Brasil. Por tal motivo, la visión exhaustiva de los datos confirma que nuestro país es uno de los más afectados por la pandemia de COVID-19.[28]

Sin embargo, la pandemia ha afectado de manera distinta a los grupos específicos de la población. El personal sanitario constituyó la primera línea de defensa, quienes padecieron estrés por el exceso de trabajo, por el riesgo de contagiarse o de contagiar a sus familiares y por la toma de decisiones, entre otras. Otro grupo vulnerable fueron los adultos mayores, quienes suelen presentar enfermedades crónicas, por lo que fueron más susceptibles a complicaciones de COVID-19, como demuestra el hecho de que 8 de cada 10 fallecimientos se dieron en personas mayores de 65 años.[29]

Por su parte, los niños, adolescentes y jóvenes se vieron afectados por el confinamiento y estuvieron expuestos a sufrir abusos durante la pandemia, dado que presentaron soledad, nerviosismo, agitación, irritabilidad y falta de concentración.[29] Otros factores de riesgo asociados fueron el bajo nivel socioeconómico, conflictos interpersonales, el uso desmedido de redes sociales, una nula resiliencia y la falta de apoyo social.[30]

En algunos casos, los trastornos mentales resultan de una combinación entre la predisposición genética, detonan-

tes ambientales y sociales que derivan del estilo de vida y experiencias personales.[31] Los trastornos depresivos y de ansiedad se debieron principalmente al distanciamiento social obligatorio en las primeras etapas de la pandemia, la cual fue la primera medida preventiva implementada por la mayoría de los gobiernos para evitar los contagios ante el brote del COVID-19.[32]

En México, particularmente el suicidio representa en salud mental la cuarta causa de muerte en personas de 18 a 29 años. Se reportaron 7818 suicidios en 2020 y los estados de Chihuahua, Yucatán y Aguascalientes fueron los que presentaron mayor tasa de fallecimientos por suicidio por cada 100,000 habitantes (14, 11.1 y 10.2, respectivamente).[33] Además, en el mismo año 33,262 personas acudieron a algún servicio de urgencias por trastornos mentales del comportamiento, debido al uso de sustancias, donde el consumo de alcohol encabezó la lista.[34]

Un proyecto basado en encuestas llamado "IMPACTCOVID-19" fue realizado para evaluar los efectos en salud mental del personal sanitario en 16 países, incluido México. Se observó un aumento de estrés, ansiedad y depresión con efecto en el ejercicio de sus funciones profesionales, disminución de la capacidad de atención y de la comprensión, así como en la toma de decisiones.[35]

En otro estudio de trabajadores en la primera línea de defensa durante la pandemia en México, los problemas de salud mental más frecuentes fueron el insomnio, la depresión y el estrés postraumático, cuya prevalencia en hombres fue 52, 38 y 37%, mientras que en mujeres fue 47, 33 y 16%, respectivamente. Los factores de riesgo fueron la falta de descanso para el insomnio, para la depresión por el duelo de la muerte de familiares o amigos y el estado personal de estrés.[25] Mediante psicoterapia en línea fue posible atender a pacientes mexicanos en cuarentena, tanto para la comunidad en general como para el personal de salud. Los problemas clínicos más frecuentes fueron los trastornos en el estado de ánimo, ansiedad, pánico, adicciones, depresión y problemas familiares, entre otros.[36]

Aunque es posible predecir las consecuencias en salud mental y física de la población vulnerable, los estudios de salud mental en pacientes con COVID-19 son escasos.[37] Se estima que en alrededor del 45% de los mexicanos prevalecerán episodios de estrés, depresión y angustia.[38] Aunado a esto, México reorientó los servicios de otras áreas para contener la pandemia y muerte por COVID-19, y fueron las personas mayores con enfermedades crónicas (hipertensión, diabetes y obesidad) las más afectadas.[38]

Los pacientes diagnosticados con COVID-19, o con sospechas de contagio, pueden experimentar emociones que favorecen el desarrollo de trastornos como la depresión, pánico, síntomas psicóticos y suicidio, así como crisis de angustia psicológica, los cuales son entornos estresantes que afectan el equilibrio mental.[1] Se propone que la pandemia ocasiona de forma generalizada angustias psicológicas debido al miedo a la crisis que representa el COVID-19 para la salud humana. Por ejemplo, en las unidades de cuidados intensivos (UCI) las personas que logran salir y recuperarse presentan riesgo incrementado de estrés, depresión, insomnio, ansiedad y disfunción cognitiva, tanto en pacientes y familiares como en personal especializado en atención médica;[1,35] muchos tienen miedo a contagiarse, morir o perder a algún familiar.

En un estudio realizado en población mexicana, dedicado a la salud mental durante la pandemia, participaron 1667 individuos, en su mayoría mujeres (82%). Como resultado, los trastornos más prevalentes fueron la depresión (36%) y la ansiedad (38%). Además, el estudio evidenció una alta resiliencia de la población mexicana comparada con otras poblaciones en el mundo durante la pandemia.[39]

En otra investigación, mediante encuestas en línea para identificar el inicio o empeoramiento de los síntomas psiquiátricos causados por el distanciamiento social debido a COVID-19 en población mexicana, se observó un incremento en el consumo de sustancias psicoactivas y problemas mentales: 46% tuvo síntomas depresivos y pensamientos suicidas. Sin embargo, el 6.9% presentó síntomas de depresión prepandemia y sintieron que disminuyó con el aislamiento social, mientras el 2.2% presentó síntomas de estrés postraumático por miedo de contraer el virus.[17] Asimismo, se estimó que los sobrevivientes al SARS-CoV-2 presentaron síntomas de ansiedad y depresión en 10 y 35%, respectivamente. Además, cerca del 44% de los pacientes sobrevivientes que tenían algún trastorno psiquiátrico presentaban depresión.[30] En breve, la pandemia de COVID-19 puso de manifiesto la crisis por la deficiente atención en la salud mental, ya que se agravaron los porcentajes de personas que presentan algún trastorno psicológico.

Medidas en nutrición, estilo de vida y salud mental ante la pandemia

La UNICEF (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia) desarrolló una guía práctica para el cuidado de la salud y nutrición durante y después de la pandemia por COVID-19. La guía incluye consejos prácticos para mejorar el estado de salud, entre los que destacan: cocinar y comer en familia, comer frutas y verduras todos los días, consumo diario de agua natural, evitar el consumo de alimentos ultraprocesados, preparar *snacks* saludables, ase-

gurar lactancia materna y alimentación complementaria adecuada, elegir actividades diversas de esparcimiento y activación física, dormir suficiente de acuerdo con las necesidades por edad y promover el cultivo de alimentos sustentables en casa.[40]

Como parte de las estrategias, se debe aumentar y mejorar la calidad de la educación en materia de nutrición desde niveles básicos, además de regular y formular nuevas políticas públicas con el fin de vincular la industria para ofrecer alternativas de productos más saludables y económicos, así como aumentar su publicidad. Finalmente, también es necesario promover la actividad física y facilitar espacios abiertos para su realización.[41]

Asimismo, la OMS implementó consejos para el cuidado de la salud mental en tiempos de pandemia a diferentes sectores de la población y diferentes grupos de edad afectados por COVID-19, con un enfoque especial en niños, mujeres y proveedores de servicios, y sugirió medidas para mitigar la ansiedad, la depresión y el estigma. Con estos consejos la OMS establece que hay que seguir una rutina que incluya levantarse y acostarse regularmente al mismo horario, hacer ejercicio, tener comidas en horarios fijos y hacer actividades que nos gusten. Además, plantea evitar el consumo de alcohol o drogas, controlar el tiempo de ver televisión, el uso de videojuegos y ayudar a los demás.

Por otro lado, la Secretaría de Salud de México presentó lineamientos para los servicios de salud federales, estatales y municipales, a fin de cuidar la salud mental antes, durante y después de la pandemia. La finalidad es que estén disponibles para garantizar la difusión de información oficial y verificada sobre la pandemia. También sugiere la aplicación de un tamizaje de salud mental a las personas con COVID-19, la evaluación global del paciente con orientación psicológica y de apoyo emocional, la creación de espacios y talleres para promover el bienestar mental, así como el asesoramiento vía remota con personal capacitado para implementar técnicas para el control de la ansiedad y la depresión, los ataques de pánico, entre otros.[42]

Por su parte, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) implementó un programa de rehabilitación integral para pacientes recuperados y con diferentes secuelas por COVID-19; se realizaron intervenciones multidisciplinarias basadas en la evaluación personalizada, educación al paciente y a sus familiares.[43] Para ello, se instalaron 191 unidades y servicios de rehabilitación, además de asesoría telefónica, se distribuyeron infografías sobre acondicionamiento físico y ejercicio, ahorro de energía, estimulación cognitiva, posturas de descanso, adicciones, identificación de problemas de ansiedad y depresión para evitar suicidios.[43]

Conclusiones: futuras perspectivas

La pandemia ha mostrado la vulnerabilidad de las personas que padecen alguna enfermedad crónica como la obesidad, diabetes, hipertensión, síndrome metabólico, entre otras. El estilo de vida, incluidas la alimentación y la actividad física, tiene un papel fundamental para la prevención o el desarrollo de dichas enfermedades crónicas. Por lo tanto, las propuestas de atención integral centradas en hábitos de alimentación saludable, en programas de actividad física y en estrategias que involucren la salud mental tendrán mayor impacto sobre la prevención, el manejo y el tratamiento de las enfermedades crónicas con mayor riesgo de mortalidad ante el COVID-19.

Es de particular importancia considerar el impacto de la pandemia sobre la salud mental, ya que el suicidio aumentó de manera alarmante en México y en todo el mundo. Si bien es cierto que la atención en esta área presenta grandes desigualdades a nivel mundial, es relevante: 1) contar con modelos innovadores, 2) ofrecer apoyo multidisciplinario para abordar la problemática desde todos los ángulos y 3) promover la resiliencia en medio de una pandemia. A nivel social, es necesario impulsar la formación y capacitación de profesionales e investigadores en temas de salud mental que orienten de manera profesional a personas en situaciones de estrés, ansiedad, preocupación o miedo. Asimismo, a nivel gubernamental es necesario destinar más presupuesto a la salud mental, consolidar redes especializadas en las problemáticas emocionales planteadas, realizar acciones de prevención, atender los factores de riesgo y mejorar las políticas públicas para responder a las necesidades actuales y futuras que fueron agudizadas por la pandemia.

A nivel personal, es recomendable aprender técnicas para el manejo del estrés mediante de relajación, tipo *mindfulness* o vivir en el presente, para evitar los altos niveles de cortisol que afectan al individuo a nivel físico, psicológico y de comportamiento.[44] Destacan algunos hábitos emocionales relevantes para el manejo del estrés, como el perdón, la empatía y la compasión. Sin embargo, los hábitos nutricionales también son relevantes para la salud mental, ya que la ingesta de alimentos proinflamatorios (que perjudican el sistema inmune y se asocian a la depresión) ha incrementado un 30 % en los últimos años.[45] Entre los alimentos proinflamatorios destaca el alcohol, las grasas saturadas, las bebidas azucaradas y las harinas refinadas. Las personas con inflamación crónica presentan niveles de omega 3 y de algunas vitaminas (C, D y E) por debajo de lo recomendable, lo que lleva a sugerir el consumo de alimentos antiinflamatorios como el omega 3, cúrcuma, cítricos, vitamina D, cebolla, perejil, puerro, laurel y el romero.[46]

Finalmente se ha reportado que compuestos bioactivos presentes en los alimentos como el triptófano, L-teanina y antioxidantes, mejoran el estado de ánimo y disminuyen la presencia de los episodios de estrés, ansiedad, depresión y de paso tienen un impacto positivo en el sistema inmunológico. Por lo tanto, el consumo regular de alimentos ricos en estos compuestos, como los frutos rojos, frutas cítricas, bebidas derivadas de la uva, té verde, té negro, bebidas lácteas fermentadas, entre otros, contribuyen al bienestar integral, nutricional y mental.[47]

En la figura 1 se integran las principales prácticas que se recomiendan en cuanto a salud mental y física en la era post-COVID.

En breve, la pandemia por COVID-19 ha permitido evidenciar la importancia de los hábitos para mantener la salud física y mental al momento de enfrentarnos a procesos infecciosos, tanto emergentes como convencionales. Es momento de tomar algunas medidas prácticas como sociedad (pero sobre todo de forma individual) para vivir con la tranquilidad necesaria para enfrentar los pormenores del ambiente, incluidos el cuidado de nuestras emociones y el de nuestra alimentación.

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 relacionado con este artículo.

Figura 1 Medidas sugeridas en nutrición, estilo de vida y salud mental en la era post-COVID

Referencias

1. Choi KR, Heilemann MV, Fauer A, et al. A Second Pandemic: Mental Health Spillover From the Novel Coronavirus (COVID-19). J Am Psychiatr Nurses Assoc. 2020;26(4):340-3.
2. Harapan H, Itoh N, Yufika A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. J Infect Public Health. 2020; 13(5):667-73.
3. Kadkhoda K. COVID-19: an Immunopathological View. mSphere. 2020;5(2):e00344-20.
4. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UptoDate; 2020. Disponible en: https://www.cmim.org/PDF_covid/Coronavirus_disease2019_COVID-19_UpToDate2.pdf
5. Centers for Disease Control and Prevention. Defectos de nacimiento. Estados Unidos: U.S. Department of Healt and Human Services; 2016. Disponible en: https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/birthdefects/prevention.html
6. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: metodología y perspectivas. Salud Publica Mex. 2019;61(6):917-23.
7. Campos-Pérez W, González-Becerra K, Ramos-López O, et al. Same Dietary but Different Physical Activity Pattern in Normal-weight and Overweight Mexican Subjects. J Food Nutr Res. 2016;4(11):729-35.
8. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. Módulo de práctica deportiva y ejercicio físico (MOPRADEF). Comunicado de prensa núm. 34/23 (26/ene/2023). México: INEGI; 2022. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2023/mopradef/mopradef2022.pdf
9. Morales-Chainé S. Impacto de la pandemia por COVID-19 en la salud mental. Enferm univ. 2021;18(2):130-3.
10. Taylor JK, Ndiaye H, Daniels M, et al; Triage-HF Plus in-

vestigators. Lockdown, slow down: impact of the COVID-19 pandemic on physical activity-an observational study. Open Heart. 2021;8(1):e001600.
11. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, et al. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. Nutrients. 2020;12(6):1583.
12. Stanton R, To QG, Khalesi S, et al. Depression, Anxiety and Stress during COVID-19: Associations with Changes in Physical Activity, Sleep, Tobacco and Alcohol Use in Australian Adults. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(11): 4065.
13. Maugeri G, Castrogiovanni P, Battaglia G, et al. The impact of physical activity on psychological health during COVID-19 pandemic in Italy. Heliyon. 2020;6(6):e04315.
14. Tuakli-Wosornu YA, Wang K, Fourtassi M, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Perceived Physical and Mental Health and Healthy Lifestyle Behaviors of People with Disabilities: Quantitative Analysis of the International Community Survey. Am J Phys Med Rehabil. 2022;102(2):144-50
15. Di-Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. J Transl Med. 2020;18(1):229.
16. United Nations Children's Fund. 45% de los jóvenes en México cree que no se están tomando las medidas necesarias para prevenir el COVID-19, según nuevas encuestas de UNICEF. México: United Nations Children 's Fund; 2020. Disponible en: https://www.unicef.org/mexico/comunicados-prensa/45-de-los-j%C3%B3venes-en-m%C3%A9xico-cree-que-no-se-est%C3%A1n-tomando-las-medidas-necesarias
17. Genis-Mendoza AD, Martínez-Magaña JJ, López-Narváez ML, et al. Mental Health Problems Due to Social Isolation During the COVID-19 Pandemic in a Mexican Population. Front Public Health. 2021;9:1-8.
18. Lange SJ, Kompaniyets L, Freedman DS, et al. Longitudinal Trends in Body Mass Index Before and During the COVID-19 Pandemic Among Persons Aged 2–19 Years United States, 2018–2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(37):1278-83. doi: 10.15585/mmwr.mm7037a3
19. Knight RL, McNarry MA, Sheeran L, et al. Moving Forward: Understanding Correlates of Physical Activity and Sedentary Behaviour during COVID-19-An Integrative Review and Socio-ecological Approach. Int J Environ Res Public Health. 2021;18 (20):10910. doi: 10.3390/ijerph182010910
20. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. Obes Rev. 2020;21(11):e13128.
21. Wrona M, Skrypnik D. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection-Systematic Review. Int J Environ Res Public Healt. 2022;19 (20):13280.
22. Chaturvedi SK. Covid-19, Coronavirus and Mental Health Rehabilitation at Times of Crisis. J Psychosoc Rehabil Ment Health. 2020;7(1):1-2.
23. De-Girolamo G, Cerveri G, Clerici M, et al. Mental Health in the Coronavirus Disease 2019 Emergency-The Italian Response. JAMA Psychiatry. 2020;77(9):974-6.
24. Salazar-de Pablo G, Vaquerizo-Serrano J, Catalan A, et al. Impact of coronavirus syndromes on physical and mental health of health care workers: Systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2020; 275:48-57.
25. Robles R, Rodríguez E, Vega-Ramírez H, et al. Mental health problems among healthcare workers involved with the COVID-19 outbreak. Braz J Psychiatry. 2021;43(5):494-503.
26. Kohn R, Ali AA, Puac-Polanco V, et al. Mental health in the Americas: an overview of the treatment gap. Rev Panam Salud Publica. 2018;42:165. doi: 10.26633/RPSP.2018.165
27. Carmona-Huerta J, Durand-Arias S, Rodriguez A, et al. Community mental health care in Mexico: a regional perspective from a mid-income country. Int J Ment Health Syst. 2021;15 (1):7.
28. Sánchez-Talanquer M, González-Pier E, Sepúlveda J, et al. La respuesta de México al Covid-19: Estudio de caso. México: Institute for Global Health Sciences; 2020. 127 pp.
29. Organización de las Naciones Unidas. Informe de Políticas de las Naciones Unidas: La COVID-19 y la necesidad de actuar en relación con la salud mental. Organización de las Naciones Unidas; 2020. 22 pp. Disponible en: https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/policy_brief_-_covid_and_mental_health_spanish.pdf
30. Ramírez-Ortiz J, Castro-Quintero D, Lerma-Córdoba C, et al. Mental health consequences of the COVID-19 pandemic associated with social isolation. Colomb J Anesthesiol. 2020;48 (4):1-8. doi: 10.5554/22562087.e930
31. Freese J, Baer-Bositis L. Networks of problems: social, psychological, and genetic influences on health. Curr Opin Psychol. 2019;27:88-92.
32. Lee SA, Jobe MC, Mathis AA. Mental health characteristics associated with dysfunctional coronavirus anxiety. Psychol Med. 2021;51(8):1403-4.
33. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial para la prevención del suicidio datos nacionales. Panorama actual del suicidio en México. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2021. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/Suicidios2021_Nal.pdf
34. Observatorio Mexicano de Salud Mental y Consumo de Sustancias Psicoactivas. Informe sobre la Situación de la Salud Mental y el Consumo de Sustancias Psicoactivas. México 2021. México: Secretaria de Salud; 2021. 62 pp. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/648021/INFORME_PAIS_2021.pdf
35. Torres-Muñoz V, Farias-Cortés JD, Reyes-Vallejo LA, et al. Riesgos y daños en la salud mental del personal sanitario por la atención a pacientes con COVID-19. Rev Mex Urol. 2020; 80(3):1-10.
36. Gutiérrez-Mercado R. Propuesta de atención para los servicios de psicoterapia en línea (telepsicoterapia) derivados del Covid-19 en México. Psic y Sal. 2020;30(1):133-6.
37. Torales J, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, et al. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. Int J Soc Psychiatry. 2020;66(4):317-20.
38. Saldívar-Garduño A, Ramírez-Gómez KE. Salud mental, género y enseñanza remota durante el confinamiento por el COVID-19 en México. Persona. 2020;23(2):11-40.
39. Rodríguez-Hernández C, Medrano-Espinosa O, Hernández-Sánchez A. Salud mental de los mexicanos durante la pandemia de COVID-19. Gac Med Mex. 2021;157(3):220-4.
40. United Nations Children's Fund. Guía práctica para el cuidado de la salud y nutrición de toda la familia. ¿Cómo mantenernos saludables durante y después del COVID-19? United Nations Children's Fund; 2021. 33 p. Disponible en: https://www.unicef.org/mexico/sites/unicef.org.mexico/files/2020-08/GUIANUTRICION_vf_12.08.2020%20(1).pdf
41. León K, Arguello JP. Efectos de la pandemia por la COVID-19

en la nutrición y actividad física de adolescentes y jóvenes. United Nations Children's Fund; 2021. Disponible en: https://www.unicef.org/lac/efectos-de-la-pandemia-por-la-covid-19-en-la-nutricion-y-actividad-fisica-de-adolescentes-y-jovenes
42. Secretaría de Salud. Lineamientos y documentos de apoyo en Salud Mental y Adicciones ante el COVID 19. México: Secretaría de Salud; 2021. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/documentos/lineamientos-y-documentos-de-apoyo-en-salud-mental-y-adicciones-ante-el-covid-19
43. Instituto Mexicano del Seguro Social. Rehabilitación Integral Pos-COVID-19. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2022. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/covid-19/rehabilitacion
44. Rojas Estapé, M. Como hacer que te pasen cosas buenas. Uruguay: Planeta; 2019. 232 pp.
45. Tolkien K, Bradburn S, Murgatroyd C. An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr. 2019;38(5): 2045-52.
46. De-Bandt JP, Monin C. Obesity, Nutrients and the Immune System in the Era of COVID-19. Nutrients. 2021;13(2):610.
47. Interián-Gómez L, Aguila-Gutiérrez SE, Esquivias-López KM, et al. Componentes alimenticios, estado de ánimo y su relación con el sistema inmune en COVID-19. RESPYN. 2021;20 (4):73-86.

Artículos de revisión
Vol. 61
Núm. 5

Prevalencia reportada de caries dental en niños y adolescentes mexicanos

Reported prevalence of dental caries in Mexican children and teenagers

Kenia Márquez-Pérez[1a], Cecilia Mónica Zúñiga-López[1b], Rafael Torres-Rosas[2c], Liliana Argueta-Figueroa[3d]

Resumen

La caries dental es una enfermedad bucodental multifactorial grave que provoca la desmineralización de los tejidos duros del diente y afecta a más de la mitad de la población mundial. El objetivo de esta revisión sistemática exploratoria fue determinar la prevalencia de caries dental en niños y adolescentes mexicanos, así como los factores relacionados como el sexo, el estado nutricional, el tipo de dentición, la educación, las condiciones de vida, el nivel socioeconómico y el tipo de área demográfica. Los criterios de elegibilidad fueron estudios observacionales cuya muestra incluyera mexicanos de 0 a 15 años en los que se hubiera evaluado la prevalencia o un índice de caries dental. Los estudios elegibles fueron identificados mediante la búsqueda realizada en 6 bases de datos y de manera manual, sin restricción de tiempo de publicación. Se encontraron 54 estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad. En estos estudios incluidos se observó que en las últimas décadas la prevalencia de caries en niños y adolescentes mexicanos exhibe una tendencia a la baja. En la década de 1980, se reportaron prevalencias de caries de hasta 92.8%; entre 1990-1999, la mayor prevalencia reportada fue de 97%; de 2000-2009, la prevalencia más alta reportada fue de 95%; de 2010 a 2019 la mayor prevalencia fue de 94.6%; y de 2020 y 2021, se reportaron prevalencias de hasta 88.5%. Aunque ha habido un decremento en la prevalencia de caries en niños mexicanos, esta enfermedad continúa vinculada a determinantes biológicas, conductuales y socioeconómicas.

Abstract

Dental caries is a serious multifactorial oral disease that causes demineralization of the tooth's hard tissues and affects more than half of the world's population. The objective of this exploratory systematic review was to determine the prevalence of dental caries in Mexican children and adolescents, as well as related factors such as sex, nutritional status, type of dentition, education, living conditions, socioeconomic level, and the type of demographic area. The eligibility criteria to be considered were observational studies whose sample included Mexicans 0-15 years of age in which the prevalence or an index of dental caries had been evaluated. Eligible studies were identified through the search carried out in 6 databases and manual search, without publication time restriction. Fifty-four studies were found that met the eligibility criteria. In these included studies it was observed that, in the last decades, the prevalence of caries in Mexican children and adolescents exhibits a tendency to decrease this disease. In the 1980s, caries prevalences of up to 92.8% were reported; between 1990-1999, the highest reported prevalence was 97%; from 2000-2009, the highest reported prevalence was 95%; from 2010 to 2019 the highest prevalence was 94.6%; and from 2020 and 2021, prevalences of up to 88.5% were reported. Although there has been a decrease in the prevalence of caries in Mexican children, this disease continues to be linked to biological, behavioral and socioeconomic determinants.

[1]Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Facultad de Odontología, Especialidad en Ortodoncia. Oaxaca, Oaxaca, México
[2]Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Facultad de Odontología, Centro de Estudios en Ciencias de la Salud y la Enfermedad. Oaxaca, Oaxaca, México
[3]Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Toluca, Cátedras Conacyt. Metepec, Estado de México, México

ORCID: 0000- 0002-0589-3691[a], 0000-0002-9140-7281[b], 0000-0002-5934-003X[c], 0000-0002-1044-6757[d]

Palabras clave
Epidemiología
México
Caries Dental

Keywords
Epidemiology
Mexico
Dental Caries

Fecha de recibido: 12/12/2022

Fecha de aceptado: 21/03/2023

Comunicación con:
Liliana Argueta Figueroa
liliana.argueta@conacyt.mx
722 208 7200

Cómo citar este artículo: Márquez-Pérez K, Zúñiga-López CM, Torres-Rosas R, *et al.* Prevalencia reportada de caries dental en niños y adolescentes mexicanos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):653-60. doi: 10.5281/zenodo.8316465

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

En el 2017, el *Global Burden of Disease Study* (Estudio de la carga mundial de enfermedades) reportó que las patologías orales afectan de 60 a 90% de la población a nivel mundial. De estas patologías, la más común es la caries de los dientes permanentes.[1]

Según la Organización Mundial Salud (OMS), México cuenta con una prevalencia elevada de caries dental, lo cual es un desafío para las instituciones de salud. Hoy en día, los factores ambientales y socioculturales, la zona de residencia, el sexo, el tipo de dentición, el índice de masa corporal y el nivel socioeconómico (NSE) del paciente, tienen impacto en la distribución y gravedad de la enfermedad. Sin embargo, es complejo ponderar el impacto de cada uno de estos factores para el desarrollo de la caries.[2,3]

Los fluoruros tienen un efecto positivo para la prevención de la caries dental, debido a que este compuesto aumenta la resistencia del esmalte, favorece la remineralización y tiene acción bactericida. En México, las acciones preventivas han consistido en la fluoración de la sal de mesa comercial, así como la implementación de la técnica de autoaplicación de fluoruro tópico de Torell y Ericsson dentro del espacio escolar. Con estas acciones, se ha estimado una disminución de la prevalencia de caries de un 30 a 40%.[4] Sin embargo, actualmente se desconoce la prevalencia de la caries dental, la cual plausiblemente se encuentra modificada por los cambios en la dieta actual.

Por lo tanto, el propósito de esta revisión sistemática exploratoria fue determinar la prevalencia general de caries dental en México con determinantes como el sexo, el estado nutricional, el tipo de dentición, la educación, las condiciones de vida, el NSE y el tipo de área demográfica.

Metodología

Diseño del estudio

Los lineamientos PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*) fueron aplicados para el adecuado desarrollo metodológico de esta revisión sistemática exploratoria.[5]

Criterios de elegibilidad y características de estudios incluidos

Los criterios de elegibilidad fueron acotados con base en la pregunta de investigación (¿Cuál es la prevalencia de caries dental en niños y adolescentes mexicanos de 15 años o menos?), para lo cual se utilizó la estrategia PICO (*Patient, Intervention, Comparation, Outcome*): 1) pacientes: la población de estudio de los artículos debe incluir mexicanos de 0 a 15 años de edad; 2) intervención: no se aplica; 3) comparación: sexo, estado nutricional, tipo de dentición, educación, condiciones de vida, NSE y tipo de área demográfica; 4. *outcome* (desenlace): prevalencia de caries o índices de caries, tales como: dientes temporales cariados, perdidos, obturados (cpod); dientes permanentes cariados, perdidos, obturados (CPOD); índice significante de caries (SiC); sistema internacional de detección y diagnóstico de caries (ICDAS); criterio de magnitud de la lesión cariosa (CMLC); suma de superficies dentales temporales cariadas, perdidas/diente extraído (cpos); suma de superficies dentales permanentes cariadas, perdidas/diente extraído, obturados (CPOS); dientes temporales cariados, diente indicado para extracción, obturados (ceod), entre otros. Por lo tanto, se consideraron elegibles para inclusión aquellos artículos de estudios observacionales con texto completo en español o inglés, sin restricción de tiempo de publicación, que reportaron la prevalencia o un índice de caries dental en niños y adolescentes mexicanos de 15 años o menos. Los criterios de eliminación fueron artículos de revisión, estudios acerca del tema que no correspondieran al área geográfica de México, estudios que no respondieran la pregunta de investigación o que presentaran datos duplicados.

Estrategia de búsqueda y bases de datos usadas

Las palabras clave fueron identificadas a partir de la pregunta de investigación con la estrategia PICO, con el fin de formular un algoritmo para la estrategia de búsqueda, el cual fue adaptado para cada base de datos (cuadro I). La búsqueda se hizo de junio a agosto de 2021. Dos revisores se encargaron de la búsqueda en 6 bases de datos. Además, se llevó a cabo una búsqueda manual en la bibliografía de los estudios incluidos de la presente revisión. El proceso de selección y tamizaje se muestra en el diagrama PRISMA (figura 1).

Selección de estudios, extracción de datos y síntesis de resultados

Esta selección, extracción y síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los lineamientos Prisma-ScR.[5]

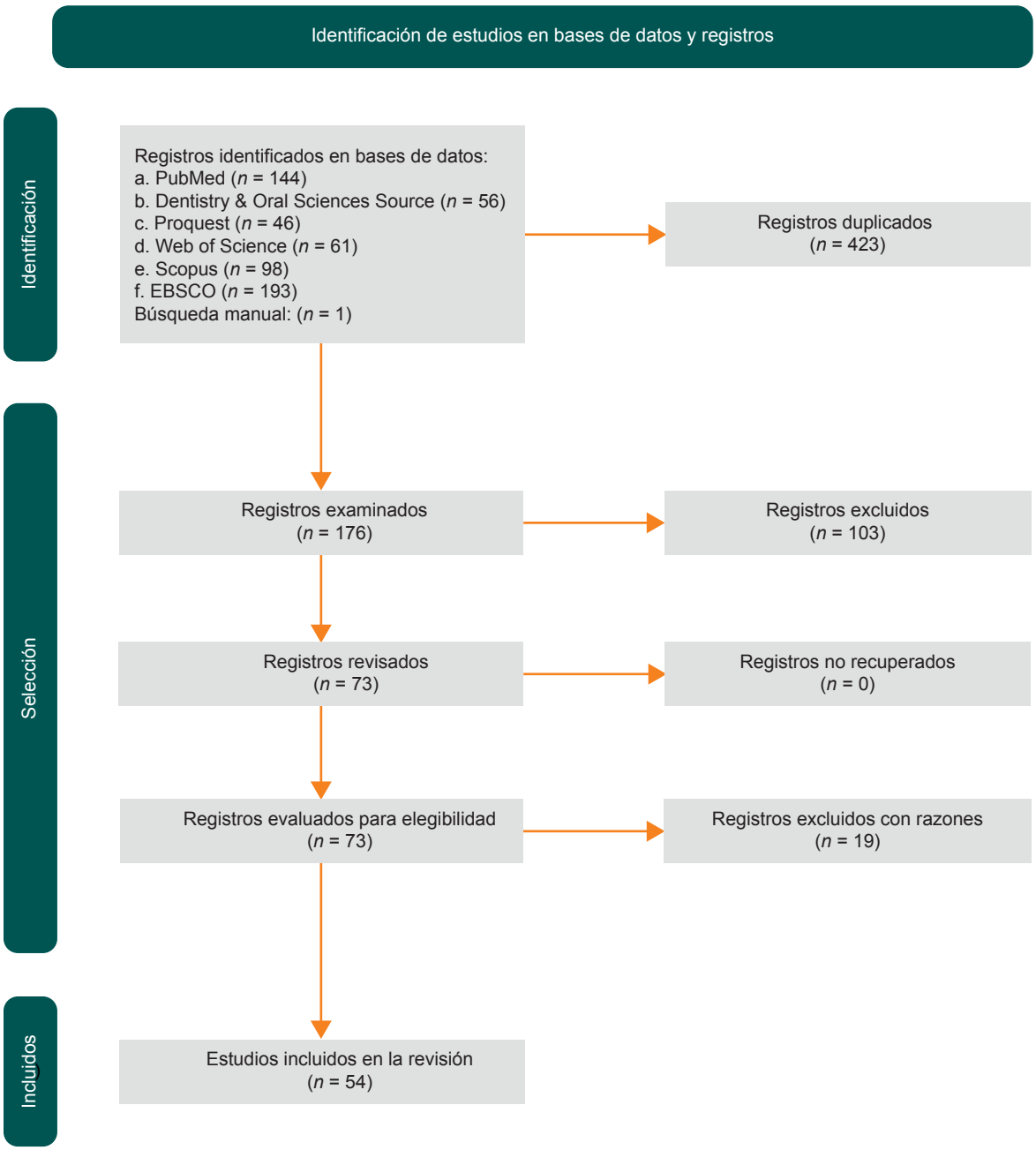
Resultados

De los 599 registros identificados se eliminaron 423 regis-

Cuadro I Algoritmos utilizados en cada base de datos en la estrategia de búsqueda

Bases electrónicas	Algoritmos de búsqueda
Medline/PubMed	(“dental caries” OR “tooth decay” OR “teeth decay”) AND prevalence AND Mexico AND children
Dentistry & Oral Sciences Source	(“dental caries” OR “tooth decay” OR “teeth decay”) AND prevalence AND Mexico AND children
Proquest	(“dental caries” OR “tooth decay” OR “teeth decay”) AND prevalence AND Mexico AND Children
Web of Science	#1TS = (“dental caries” OR “tooth decay” OR “teeth decay”) #2TS = (prevalence AND Mexico AND children)
Scopus	TITLE-ABS-KEY ((“dental caries” OR “tooth decay” OR “teeth decay”) AND prevalence AND Mexico AND children)
EBSCO	(“dental caries” OR “tooth decay” OR “teeth decay”) AND prevalence AND Mexico AND children

Figura 1 Diagrama PRISMA de la selección de los estudios incluidos en la revisión



Fuente: elaboración propia

tros duplicados, por lo que se revisó el título y el resumen de 176 registros. De estos, 103 registros fueron excluidos. Se analizaron 73 artículos a texto completo para determinar si cumplían con los criterios de elegibilidad, de los cuales 19 fueron excluidos con razones. Finalmente, se incluyeron 54 estudios en la presente revisión (figura 1).

Prevalencia de caries

En algunos estudios incluidos se calculó la prevalencia general de caries. En la década de 1980, se reportaron prevalencias de caries de hasta 92.8%;[6,7] entre los años 1990-1999, la mayor prevalencia reportada fue de 97%;[8,9,10] de 2000 a 2009 la prevalencia más alta reportada fue de 95%;[7,11,12,13,14,15] de 2010 a 2019 la mayor prevalencia fue de 94.6%;[16,17,18,19,20,21,22,23,24] y de 2020 a 2021 se reportaron prevalencias de hasta 88.5%.[25,26,27,28]

Prevalencia de caries según el nivel socioeconómico

Irigoyen *et al.*[6] realizaron un estudio en niños con NSE bajo y NSE medio-bajo y encontraron que los dientes temporales tuvieron una mayor cantidad de caries en el grupo con NSE bajo en comparación con los niños del grupo con NSE medio-bajo. En cuanto a los dientes permanentes, se encontró una diferencia mínima y presentaron mayor cantidad de caries los niños del grupo con NSE medio-bajo con respecto a los del grupo con NSE bajo. Cook *et al.*[11] registraron la prevalencia de caries en niños de NSE alto, nivel medio y bajo del 97.5-100%, 95%, 95.6-100%, respectivamente. Vázquez-Nava *et al.*[15] reportaron que no existen diferencias significativas entre la prevalencia de caries dental en niños de familias con estatus económicos bajo y alto (p = 0.979). García-Pérez *et al.*[26] estudiaron un grupo de niños de una comunidad rural de Oaxaca, México, y obtuvieron una prevalencia de caries del 72.4% y un valor bajo en el CPOD. García-Pérez *et al.*[29] encontraron una prevalencia alta en niños del grupo con NSE bajo (56.3%) con respecto al grupo con NSE alto (15.8%).

Prevalencia de caries según población rural frente a urbana

Del Río-Gómez[9] comparó la prevalencia de caries en niños de la Ciudad de México y de una comunidad índígena mazahua, pero no encontró diferencia significativa; además, se reportó que ambos grupos presentaron una prevalencia alta de caries y que la dentición permanente fue la que registró valores más altos en comparación con los valores de los dientes temporales. Hernández Montoya *et al.*[12] analizaron comunidades urbanas y rurales del estado de Aguascalientes y obtuvieron prevalencias similares. Medina-Solís *et al.*[30] coincidieron con estos resultados en un estudio realizado en el estado de Morelos.

Prevalencia de caries según el estado nutricional

Vázquez-Nava *et al.*[19] encontraron en la zona metropolitana de Tampico (Tampico, Madero y Altamira) un aumento significativo en la prevalencia de caries en niños con sobrepeso (24.2%) comparados con los que tenían normopeso (15.5%), con un riesgo de 1.81 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1.33-2.46). Juárez-López y Villa-Ramos[16] estudiaron a niños de preescolar en la zona de Iztapalapa y encontraron que el grupo con sobrepeso mostró la más alta prevalencia de caries, seguido del grupo con obesidad y por último el grupo con normopeso. Guizar *et al.*[23] analizaron a niños con bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad, y no encontraron diferencias significativas en la prevalencia de caries de estos grupos. Ramírez-de los Santos *et al.*[31] estudiaron a los niños de acuerdo con su peso e ICDAS, y encontraron una diferencia significativa debido a una mayor frecuencia de caries cavitadas en el grupo de niños con sobrepeso, mientras que la mayor frecuencia de caries no cavitadas y libres de caries la tuvieron aquellos niños con peso normal. Sánchez-Pérez *et al.*[28] hicieron un estudio con niños entre 7 y 11 años de edad y evaluaron la prevalencia de caries inicial y final (después de 5 años de seguimiento) en relación con el peso de los niños; el resultado fue que el grupo de niños con bajo peso exhibió los valores más altos de cpod/CPOD.

Prevalencia de caries según la dentición

Casanova-Rosado *et al.*[32] obtuvieron una prevalencia de caries significativamente más alta en dientes temporales (73.6%) que en dientes permanentes (49.4%). Contreras Bulnes *et al.*[14] estudiaron a niños en situación de calle de Toluca y obtuvieron una prevalencia de caries de 59.08% en temporales y 56.32% en permanentes, y el valor más alto fue el del CPOD en comparación con el cpod. Murrieta-Pruneda *et al.*[33] analizaron la dentición temporal y permanente de una comunidad rural de Morelos, y encontraron que el índice de CPOD fue menor en los dientes permanentes. Jiménez-Farfán *et al.*[21] evaluaron a niños con dentición temporal y niños con dentición permanente, y los resultados mostraron que los niños con dentición temporal (78%) tuvieron una prevalencia de caries mayor que el grupo con dentición permanente (72.6%) y, además, el índice cpod fue mayor en el grupo con dentición temporal.

Prevalencia de caries según el sexo

González *et al.*[10] evaluaron a niños de una escuela y la prevalencia general de caries fue del 97%, mientras que el grupo de niñas del turno vespertino presentó el CPOD más alto, seguido por el grupo de niños del mismo turno. Murrieta-Pruneda *et al.*[33] compararon el cpod y el CPOD, pero no hubo diferencias significativas por sexo independientemente del tipo de dentición. Segovia-Villanueva *et al.*[34] registraron una baja prevalencia de caries y de cpod de niños atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la Ciudad de Campeche, sin diferencia significativa por sexo de la prevalencia general ni en el cpod. Al evaluar la prevalencia de caries, Villalobos-Rodelo *et al.*[35] encontraron una mayor prevalencia en las niñas (83.9%) en comparación con los niños (79.9%) de 6 a 12 años de edad de escuelas primarias de Navolato, Sinaloa, México; sin embargo, el cpod resultó más alto en el grupo de niños y el CPOD fue más alto en el grupo de niñas. En el estudio realizado por Martínez-Pérez *et al.,*[36] el CPOD resultó más alto en el grupo con dientes permanentes en comparación con el de dientes temporales, y fue el grupo de mujeres con los valores más altos tanto en dientes permanentes como temporales. Vázquez *et al.*[22] no encontraron una diferencia significativa en la prevalencia de caries tanto en hombres como en mujeres, mientras que el cpod y cpos resultaron con valores más altos en el grupo masculino. En un estudio realizado por Taboada-Aranza *et al.*,[37] las mujeres presentaron los valores más altos tanto en el CPOD y prevalencia de caries. García Pérez *et al.*[25] encontraron una prevalencia de caries y cpod más altos en el grupo de mujeres, cuya prevalencia fue del 51.7% y la de los hombres del 48.3%. Gónzalez-Aragón Pineda *et al.*[38] estudiaron a niños y niñas escolares y reportaron una prevalencia de caries del 61.1% y un valor de CPOD más alto en el grupo de mujeres. Pontigo-Loyola *et al.*[39] obtuvieron una prevalencia de caries relativamente baja (del 48.6%) y un índice de CPOD con un valor bajo. Por otro lado, la Secretaría de Salud[40] recabó información de los pacientes que acudieron a los consultorios de los centros de salud o unidades médicas del IMSS-Bienestar, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), la Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA), la Secretaría de Marina (SEMAR), Petróleos Mexicanos (PEMEX), el Sistema para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF), los servicios de salud estatales pertenecientes a la Secretaría de Salud, así como de la Universidad de Guadalajara y la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, y se reportó una mayor prevalencia de caries en la dentición temporal (89%) en comparación con la presencia de caries en la dentición permanente (85.7%).

Prevalencia de caries de pacientes atendidos en instituciones

Dufoo *et al.*[41] registraron el indice CPOD de niños de 12-14 años que se atendieron por primera vez en las clínicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y obtuvieron un valor alto de CPOD (10.4). Pérez-Domínguez *et al.*[17] estudiaron un grupo de niños que fueron atendidos en el IMSS de Guanajuato, Estado de México Oriente, Estado de México Poniente y la Ciudad de México. La prevalencia de caries fue del 66.9% y los valores de los índices de cpod fueron ligeramente más altos en comparación de los de CPOD. Durán-Contreras *et al.*[20] analizaron a pacientes con dentición temporal que acudieron al Centro de Desarrollo Infantil *Alfa Medical Center* (clínica privada), en Monterrey, Nuevo León, México, y encontraron que la prevalencia de caries fue del 38.75%.

Discusión

En esta revisión se encontró que las desigualdades en salud bucal que se viven actualmente en México están vinculadas a las determinantes biológicas, conductuales y socioeconómicas, y fueron el resultado de estas desingualdades las diferencias por sexo, estado nutricional, tipo de dentición, educación, condiciones de vida, NSE, tipo de población y experiencia previa de caries. Además, estas desigualdades afectan la calidad de vida y la salud en general.[42,43]

Los resultados registrados de la prevalencia de caries en cuanto al sexo no arrojaron diferencias significativas, de lo cual se interpreta que este no es un factor determinante para la presencia de caries en los artículos revisados.[10,13,35,36] Los estudios que presentaron discrepancias significativas fueron los estudios que compararon la presencia de caries según el tipo de dentición.[21] En cuanto a la dentición temporal, esta presentó mayor prevalencia de caries, probablemente debido a que los niños en edades tempranas no son muy conscientes de los hábitos de higiene y, por otra parte, a la creencia popular de que los dientes temporales se exfoliarán y no es necesario atenderlos.[14] La dentición permanente registró menos lesiones cariosas, pero al revisar los CPOD, estos presentaban altos valores en los dientes obturados.[33] Al analizar los estudios incluidos que registraron la prevalencia de caries y que consideraron el NSE, se obtuvieron resultados contradictorios.[11,29] Los grupos de NSE alto y medio indiscutiblemente cuentan con los recursos para la atención dental, pero eso no fue suficiente para disminuir la prevalencia de caries en este grupo de estudio, lo que indica que otros factores son los que afectan en mayor medida a este tipo de población.[11] Otra de las determinantes más estudiadas fue la asociación

entre niños de comunidad rural, urbana y conurbada.[9,44,45] La presencia de caries en población rural está asociada a la limitación y distancia de los centros de salud con servicio dental[9] y la población urbana se relaciona con la facilidad del alto consumo de productos azucarados.[12]

Finalmente, los estudios que han abordado la relación de morbilidades como la rinitis alérgica[15] y el asma[22] con la presencia de caries mostraron que estas no tuvieron efecto en la prevalencia de caries. Por otro lado, en los estudios en los que se analizó si el sobrepeso y la obesidad eran factores para la presencia de caries, estos mostraron resultados muy dispares. En un estudio se reportó que los niños con sobrepeso tienen la mitad del riesgo de presentar caries en comparación con los niños con normopeso.[19] Mientras que en otro estudio los niños con sobrepeso mostraron un 1.92 veces más riesgo de presentar caries que aquellos con normopeso.[25] En cambio, un reporte informó que no hubo asociación entre sobrepeso y obesidad con la presencia de caries dental en niños,[16] lo cual mostró concordancia con otro estudio en que se reportó que el índice de masa corporal (bajo peso y normopeso frente a sobrepeso y obesidad) no tuvo efecto sobre la incidencia de caries; sin embargo, en este último estudio hubo una gran cantidad de participantes perdidos durante el seguimiento (cerca del 50% en uno de los grupos), lo cual pudo haber provocado un sesgo en los resultados.[28]

De acuerdo con los resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales en México, la caries dental afecta al 93.2% de la población que acude a los Servicios de Salud[40] y en el Modelo de Salud para el Bienestar no ha sido incluido el tema de salud bucal para las personas sin seguridad social.[46]

Conclusión

En los estudios incluidos en la presente revisión, se observa que en las últimas décadas la prevalencia de caries en niños y adolescentes mexicanos exhibe una tendencia a la disminución de esta enfermedad. Sin embargo, la caries dental continúa siendo un problema de salud para la población vinculada a determinantes biológicas, conductuales y socioeconómicas. Debido al objetivo del estudio y a las características del diseño de los artículos incluidos, no se puede hacer un análisis de sesgo o calidad. Por otro lado, por la diversidad de las determinantes y la clasificación de variables asociadas no es posible agrupar los datos para realizar un análisis de redes para contar con conclusiones más robustas.

Agradecimientos

Liliana Argueta Figueroa agradece al programa Investigadoras e investigadores por México (Cátedras) CONACyT y al Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Toluca; Kenia Márquez Pérez y Cecilia Mónica Zúñiga López agradecen al CONACyT por las becas #114331 y #1143313, respectivamente. Todos los autores agradecen a la División de Posgrado y a la Facultad de Odontología y al Cuerpo Académico “Investigación en Salud” UABJO-CA63 por el apoyo brindado.

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

Referencias

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
2. Hosseinpoor AR, Itani L, Petersen PE. Socio-economic inequality in oral healthcare coverage: results from the World Health Survey. J Dent Res. 2012;91(3):275-81. doi: 10.1177/0022034511432341
3. Secretaría de Gobernación. Programa Nacional de Salud 2001-2006. México: Diario Oficial de la Federación; 2001. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=761184&fecha=21/09/2001#gsc.tab=0
4. Mazariegos-Cuervo M. Salud Bucal del Preescolar y Escolar. México: Secretaría de Salud; 2011. 35 pp.
5. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018;169(7):467-73. doi: 10.7326/M18-0850
6. Irigoyen M, Villanueva R, de la Teja E. Dental caries status of young children in a suburban community of Mexico City. Community Dent Oral Epidemiol. 1986;14(6):306-9. doi: 10.1111/j.1600-0528.1986.tb01078.x
7. Irigoyen ME, Mejía González A, Zepeda Zepeda MA, et al. Dental caries in Mexican schoolchildren: a comparison of 1988-1989 and 1998-2001 surveys. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012;17(5):e825-32. doi: 10.4317/medoral.18008
8. Irigoyen-Camacho ME. Caries dental en escolares del Distrito Federal. Salud Publica Mex. 1997;39(2):133-6.
9. Del Rio Gomez I. Dental caries and mutans streptococci in selected groups of urban and native Indian schoolchildren in Mexico. Community Dent Oral Epidemiol. 1991;19(2):98-100. doi: 10.1111/j.1600-0528.1991.tb00119.x
10. González M, Cabrera R, Grossi SG, et al. Prevalence of dental caries and gingivitis in a population of Mexican schoolchildren. Community Dent Oral Epidemiol. 1993;21(1):11-4. doi: 10.1111/j.1600-0528.1993.tb00710.x

11. Cook SL, Martinez-Mier EA, Dean JA, et al. Dental caries experience and association to risk indicators of remote rural populations. Int J Paediatr Dent. 2008;18(4):275-83. doi: 10.1111/j.1365-263X.2007.00889.x
12. Hernández-Montoya V, Bueno-López JI, Sánchez-Ruela AM, et al. Fluorosis y caries dental en niños de 9 a 11 años del estado de Aguascalientes, México. Rev Int Contam Ambient. 2003;19(4):197-204.
13. Villalobos-Rodelo JJ, Medina-Solís CE, Maupomé G, et al. Caries dental en escolares de una comunidad del noroeste de México con dentición mixta y su asociación con algunas variables clínicas, socioeconómicas y sociodemográficas. Rev Invest Clin. 2007;59(4):256-67.
14. Contreras-Bulnes R, Reyes-Silveyra LJ, Fuentes-Alvarez T,et al. Dental caries and treatment needs in street children in Toluca, Mexico. Int Dent J. 2008;58(3):134-8. doi: 10.1111/j.1875-595x.2008.tb00188.x
15. Vázquez-Nava F, Vázquez RE, Saldivar GA, et al. Allergic rhinitis, feeding and oral habits, toothbrushing and socioeconomic status. Effects on development of dental caries in primary dentition. Caries Res. 2008;42(2):141-7. doi: 10.1159/000121438
16. Juárez López ML, Villa Ramos A. Prevalencia de caries en preescolares con sobrepeso y obesidad. Rev Invest Clin. 2010;62(2):115-20.
17. Pérez-Domínguez J, González-García A, Niebla-Fuentes MR, et al. Encuesta de prevalencia de caries dental en niños y adolescentes. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010;48(1):25-9.
18. Sánchez-Pérez L, Irigoyen ME, Zepeda M. Dental caries, tooth eruption timing and obesity: a longitudinal study in a group of Mexican schoolchildren. Acta Odontol Scand. 2010;68(1):57-64. doi: 10.3109/00016350903449367
19. Vázquez-Nava F, Vázquez-Rodríguez EM, Saldívar-González AH, et al. Association between obesity and dental caries in a group of preschool children in Mexico. J Public Health Dent. 2010;70(2):124-30. doi: 10.1111/j.1752-7325.2009.00152.x
20. Durán Contreras GL, Torre Martínez HH, de la Rosa EI, et al. spaP gene of Streptococcus mutans in dental plaque and its relationship with early childhood caries. Eur J Paediatr Dent. 2011;12(4):220-4.
21. Jiménez-Farfán MD, Hernández-Guerrero JC, Juárez-López LA, et al. Fluoride consumption and its impact on oral health. Int J Environ Res Public Health. 2011;8(1):148-60. doi: 10.3390/ijerph8010148
22. Vázquez EM, Vázquez F, Barrientos MC, et al. Association between asthma and dental caries in the primary dentition of Mexican children. World J Pediatr. 2011;7(4):344-9. doi: 10.1007/s12519-011-0300-x
23. Guizar JM, Muñoz N, Amador N, et al. Association of Alimentary Factors and Nutritional Status with Caries in Children of Leon, Mexico. Oral Health Prev Dent. 2016;14(6):563-9. doi: 10.3290/j.ohpd.a37141
24. García Pérez Á, Irigoyen Camacho ME, Borges Yáñez SA, et al. Impact of caries and dental fluorosis on oral health-related quality of life: a cross-sectional study in schoolchildren receiving water naturally fluoridated at above-optimal levels. Clin Oral Investig. 2017;21(9):2771-80. doi: 10.1007/s00784-017-2079-1
25. García-Pérez A, Barrera-Ortega CC, González-Aragón Pineda ÁE, et al. An inverse relationship between obesity and dental caries in Mexican schoolchildren: a cross-sectional study. Public Health. 2020;180:163-7. doi: 10.1016/j.puhe.2019.10.028
26. García-Pérez A, Pérez-Pérez NG, Flores-Rojas AI, et al. Marginalization and fluorosis its relationship with dental caries in rural children in Mexico: A cross-sectional study. Community Dent Health. 2020;37(3):216-22. doi: 10.1922/CDH_00017Perez07
27. Lara JS, Romano A, Pedroza Uribe M, et al. Impact of early childhood caries severity on oral health-related quality of life among preschool children in Mexico: A cross-sectional study. Int J Paediatr Dent. 2021;32(3):334-43. doi: 10.1111/ipd.12889
28. Sánchez-Pérez L, Sáenz-Martínez LP, Molina-Frechero N, et al. Body Mass Index and Dental Caries, a Five-Year Follow-Up Study in Mexican Children. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(14):1-8. doi: 10.3390/ijerph18147417
29. García-Pérez A, González-Aragón Pineda AE, Rosales-Ibáñez R, et al. Association between sociodemographic factors and noncavitated and cavitated caries lesions in 8- to 12-year-old Mexican schoolchildren. Medicine (Baltimore). 2021;100(25):1-6. doi: 10.1097/MD.0000000000026435
30. Medina Solis CE, Vallejo-Sánchez AA, Minaya-Sánchez M, et al. C-R. Care index for primary teeth in schoolchildren aged 6 and 7 years. Salud(i)Ciencia. 2013;20:128-33.
31. Ramírez-De Los Santos S, López-Pulido EI, Medrano-González IDC, et al. Alteration of cytokines in saliva of children with caries and obesity. Odontology. 2021;109(1):11-7. doi: 10.1007/s10266-020-00515-x
32. Casanova-Rosado AJ, Medina-Solís CE, Casanova-Rosado JF, et al. Dental caries and associated factors in Mexican schoolchildren aged 6-13 years. Acta Odontol Scand. 2005 Aug;63(4):245-51. doi: 10.1080/00016350510019865
33. Murrieta-Pruneda. JF, Zepeda-Gómez LA, Linares-Vieyra C, et al. Experiencia promedio de caries en dentición primaria y secundaria y su asociación con la higiene oral en un grupo de escolares del municipio de Yautepec, estado de Morelos, México, 2009. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013;70(5):351-7.
34. Segovia-Villanueva A, Estrella-Rodríguez R, Medina-Solís CE, et al. Severidad de caries y factores asociados en preescolares de 3-6 años de edad en Campeche, México. Rev Salud Publica (Bogotá). 2005;7(1):56-69.
35. Villalobos-Rodelo JJ, Medina-Solís CE, Molina-Frechero N, et al. Caries dental en escolares de 6 a 12 añios de edad en Navolato, Sinaloa, México: experiencia, prevalencia, gravedad y necesidades de tratamiento. Biomedica. 2006;26(2):224-33.
36. Martínez-Pérez KM, Monjarás-Avila AJ, Patiño-Marín N, et al. Estudio epidemiológico sobre caries dental y necesidades de tratamiento en escolares de 6 a 12 años de edad de San Luis Potosí. Rev Invest Clin. 2010;62(3):206-13.
37. Taboada-Aranza O, Rodríguez-Nieto K. Prevalencia de placa dentobacteriana y caries dental en el primer molar permanente en una población escolar del sur de la Ciudad de México. Bol Med Hosp Infant Mex. 2018;75(2):113-8. doi: 10.24875/BMHIM.M18000016
38. González-Aragón Pineda AE, García-Pérez A, García-Godoy F. Salivary parameters and oral health status amongst adolescents in Mexico. BMC Oral Health. 2020;20(1):1-7. doi: 10.1186/s12903-020-01182-8
39. Pontigo-Loyola AP, Márquez-Corona ML, Minaya-Sánchez M, et al. Correlation between the caries status of the first permanent molars and the overall DMFT Index: A cross-sectional study. Medicine (Baltimore). 2020;99(5):1-5. doi: 10.1097/MD.0000000000019061
40. Mejía-González AM, Rodríguez-González KG, Lomelí-Buyoli G. Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales SIVEPAB. México: Secretaría de Salud; 2015.

Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/212323/SIVEPAB-2015.pdf.
41. Dufoo S, Maupomé G, Díe-de Bonilla J, et al. Caries experience in a selected patient population in Mexico City. Community Dent Oral Epidemiol. 1996;24(4):298-9. doi: 10.1111/j.1600-0528.1996.tb00864.x
42. Folayan M, Olatubosun S. Early Childhood Caries - A diagnostic enigma. Eur J Paediatr Dent. 2018;19(2):88. doi: 10.23804/ejpd.2018.19.02.00
43. Sun HB, Zhang W, Zhou XB. Risk Factors associated with Early Childhood Caries. Chin J Dent Res. 2017;20(2):97-104. doi: 10.3290/j.cjdr.a38274
44. Irigoyen ME, Luengas IF, Yashine A, et al. Dental caries experience in Mexican schoolchildren from rural and urban communities. Int Dent J. 2000;50(1):41-5. doi: 10.1111/j.1875-595x.2000.tb00545.x
45. Sánchez-Pérez L, Acosta-Gío AE. Caries risk assessment from dental plaque and salivary Streptococcus mutans counts on two culture media. Arch Oral Biol. 2001;46(1):49-55. doi: 10.1016/s0003-9969(00)00095-9
46. Secretaría de Salud. Modelo de Salud para el Bienestar dirigido a las personas sin seguridad, basado en la Atención Primaria de Salud 2020. México: Secretaría de Salud; 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/631068/2021_Modelo_SABI_FINAL_17_feb_21.pdf

Artículos de revisión
Vol. 61
Núm. 5

Uso potencial de liposomas en el tratamiento contra la tuberculosis

Potential use of liposomes in tuberculosis treatment

Yolanda Monserrath Jacobo-Delgado[1a], Gabriela Navarro-Tovar[2b], Bruno Rivas-Santiago[1c]

Resumen

La tuberculosis se ubica entre las enfermedades infecciosas con mayor mortalidad y morbilidad a nivel mundial, por detrás de la actual pandemia de COVID-19. Puede afectar a cualquier órgano, aunque la principal forma de infección es respiratoria. La correcta activación de la respuesta inmune logra eliminar o contener a la bacteria en un estado de latencia; sin embargo, la enfermedad activa es progresiva y debe ser tratada bajo estricta supervisión. El tratamiento para la tuberculosis es prolongado y consiste en una combinación de varios antifímicos; por lo tanto, se asocia a la aparición de una gran diversidad de efectos adversos. Estos efectos son la principal causa de abandono terapéutico, que a su vez facilita la aparición de cepas farmacorresistentes. De ahí la importancia de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas con el objetivo de disminuir la dosis del fármaco o bien su tiempo de administración. Para lograr estos objetivos se ha propuesto el uso de nanovehículos, que son sistemas de liberación de fármacos controlados y dirigidos. Específicamente, los liposomas son formulaciones que presentan ventajas al ser administrados por vía respiratoria, ya que esta facilita el alcance a la mucosa respiratoria y a los pulmones, que es el principal órgano afectado en la infección por tuberculosis. En la presente revisión se analiza el uso de nanovehículos como sistemas efectivos de entrega de fármacos, así como las formulaciones que se encuentran en estudio. También se proponen perspectivas para la aplicación de la nanotecnología en el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos para la tuberculosis.

Abstract

Tuberculosis is among the infectious diseases with the highest mortality and morbidity worldwide, behind the COVID-19 pandemic. It can affect any organ, although the respiratory infection is the most common. The correct activation of the immune response eliminates or contain the bacteria; however, the active disease is progressive and must be treated under strict supervision. Treatment for tuberculosis is prolonged and consists of a combination of several antibiotics associated with a wide variety of adverse effects. These effects are the main cause of therapeutic abandonment, which facilitates the appearance of drug-resistant strains. Hence the importance of developing new therapeutic strategies to reduce the dose of the drug or its administration time. To achieve these objectives, the use of nano-vehicles, which are controlled and directed drug release systems, has been proposed. Specifically, liposomes are formulations that have advantages when administered by the respiratory route since they facilitate the reach of the respiratory mucosa and the lungs, which are the main organs affected by tuberculosis. This review analyzes the use of nano-vehicles as effective drug delivery systems and the formulations under study. Perspectives for the application of nanotechnology in the development of new pharmacological treatments for tuberculosis are also proposed.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1 “Dr. Emilio Varela Lujan”, Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas. Zacatecas, Zacatecas, México
[2]Universidad Autónoma de San Luís Potosí, Facultad de Ciencias Químicas, Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas. San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

ORCID: 0000-0003-2174-6277[a], 0000-0003-3789-2324[b], 0000-0002-1521-1519[c]

Palabras clave
Tuberculosis
Liposomas
Farmacorresistencia Microbiana

Keywords
Tuberculosis
Liposomes
Drug Resistance, Microbial

Fecha de recibido: 07/02/2022

Fecha de aceptado: 03/04/2023

Comunicación con:
Yolanda Monserrath Jacobo Delgado
yolandajacobo17@gmail.com
492 201 8721

Cómo citar este artículo: Jacobo-Delgado YM, Navarro-Tovar G, Rivas-Santiago B. Uso potencial de liposomas en el tratamiento contra la tuberculosis. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):661-9. doi: 10.5281/zenodo.8316467

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el complejo *Mycobaterium tuberculosis* (Mtb) que incluye linajes de micobacterias altamente relacionadas entre sí. En el 2020 se reportó como una de las enfermedades infecciosas con niveles más altos de mortalidad a nivel mundial, solo por detrás de la COVID-19. En el informe global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2021 se reportaron alrededor de 10 millones de casos de TB activa, así como un incremento del 10% de casos de TB resistente a la rifampicina e isoniazida (MDR-TB), que son los fármacos de primera línea utilizados para tratar la infección. En este mismo reporte se discute que la actual pandemia por COVID-19 ha dificultado el tratamiento y el diagnóstico de TB, por lo que se espera un rápido incremento de casos y muertes.[1] Adicionalmente, se estima que un 25% de la población mundial se encuentra infectada de manera latente con Mtb, que causa alrededor de 4000 muertes al día.[2] Cabe mencionar que ese 25% de la población mundial presenta una variación del 5 al 10% de riesgo de desarrollar la infección activa durante su vida. En conjunto estos datos evidencian la necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la infección.

La Mtb puede infectar cualquier órgano; sin embargo, la infección pulmonar es la forma más común de TB. Esta se presenta principalmente por la inhalación de aerosoles que contienen el bacilo y que son dispersados por medio de tos, habla y estornudos de pacientes con TB activa. Cuando los bacilos ingresan a las vías respiratorias, el sistema inmune innato del huésped genera diversos mecanismos de protección. Se estima que alrededor de 70% de las personas expuestas al bacilo lo eliminarán de manera eficaz, es decir, solo el 30% se infectará y de estos, solo el 10% llegará a desarrollar la enfermedad activa; el resto de los casos contendrá al bacilo en un estado de latencia.[3] La habilidad de restringir o eliminar al bacilo Mtb depende de una adecuada activación de la respuesta inmune.

Respuesta inmune asociada a la infección de TB

La primera respuesta frente a la infección por Mtb es la respuesta inmune innata, es decir, cuando los bacilos inhalados ingresan a las vías respiratorias y alcanzan el espacio alveolar, interactúan con células dendríticas (CD), células del epitelio pulmonar y macrófagos alveolares (MA), y estos últimos son el principal hospedero de los bacilos. Como parte de la respuesta inmune innata, destaca la producción de citocinas y quimiocinas que inducen el reclutamiento de otras células del sistema inmune, como los monocitos, los fagocitos, los linfocitos y las CD al sitio de infección, además de que promueven la secreción de sustancias bactericidas, como los péptidos antimicrobianos (AMPs).[4]

Posteriormente ocurre la presentación antigénica, que consiste en el procesamiento del antígeno por parte de las CD o los MA para poder presentar pequeños fragmentos a los linfocitos, los cuales, al reconocer estos fragmentos, finalmente se van a activar para iniciar la respuesta inmune adquirida. La activación promueve la producción de IL-12 por parte de CD y MA, lo que a su vez desencadena el incremento de linfocitos Th1 productores de interferón (IFN)-γ. En este punto puede desarrollarse la infección activa, aunque en la mayoría de los casos el IFN-γ mantiene activos a los MA que orquestan la formación de granulomas, estructuras celulares que promueven la contención bacilar y evitan su diseminación. Por lo tanto, la secreción de ambas citocinas es de gran importancia, puesto que se asocian a la eliminación del bacilo y por lo tanto a la resolución de la enfermedad.[5]

Cuando se logra formar el granuloma, el individuo infectado se encuentra en estado de latencia. Durante esta etapa el 90% de las personas infectadas permanece asintomática y no son contagiosas. El estado de latencia puede prolongarse durante varias décadas y en algunos pacientes la infección se reactivará. Los mecanismos implicados en la reactivación de la infección son complejos y no se encuentran del todo descritos; sin embargo, parece que una disminución de la respuesta inmune del huésped activa la infección del bacilo, por ejemplo, cuando el paciente tiene comorbilidades como VIH (virus de inmunodeficiencia humana) o diabetes mellitus tipo 2, o bien factores ambientales o asociados a cambios en la respuesta del sistema inmune por envejecimiento.[6]

Durante la reactivación, el bacilo escapa del granuloma y continúa su replicación, que lleva a la necrosis del tejido pulmonar y al inicio de la enfermedad activa.[6] No obstante, a pesar de su alta contagiosidad y gravedad, esta enfermedad es curable, siempre y cuando se diagnostique en tiempo y se lleve a cabo un tratamiento adecuado y efectivo.[7,8]

La TB y los retos que enfrenta su tratamiento farmacológico

En México, el tratamiento contra la TB está basado en la *Norma Oficial Mexicana para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud*,[9] como se resume en el cuadro I. En la mayoría de los pacientes, la TB es curable con este esquema de terapia; sin embargo, en alrededor del 10% de los casos no hay respuesta efectiva y aproximadamente la mitad de estos se han asociado a la presencia de cepas multirresistentes MDR-TB. En los

casos en los que se detectan pacientes con cepas MDR-TB, la OMS establece un tratamiento acortado, indicado en el cuadro I, y de manera complementaria se recomienda que el apego al mismo sea estrictamente supervisado por una persona capacitada.[9,10] Aunque actualmente el tratamiento contra la TB se encuentra establecido y su eficacia es cercana al 90%, el principal problema al que se enfrenta el sistema de salud incluye la aparición de cepas farmacorresistentes derivadas del abandono del mismo debido a la considerable aparición de efectos adversos.[10]

La resistencia de Mtb puede ser clasificada de acuerdo con la sensibilidad que presenta frente a los antibióticos. Las cepas que son resistentes a rifampicina se conocen como RR-TB. Mientras que la TB que además es resistente a isoniazida, como se mencionó anteriormente, se conoce como multifarmacorresistente (MDR-TB), que puede desarrollar resistencia al menos a una fluoroquinolona de cualquier generación, la cual a su vez se clasificaría como TB preextensivamente farmacorresistente (pre-XDR-TB). Este tipo de cepas pueden obtener aún más resistencia a otros antibióticos. Las cepas extremadamente resistentes a los fármacos (XDR-TB) son realmente difíciles de tratar, ya que tienen resistencia a rifampicina, isoniazida, a alguna fluoroquinolona y a antibióticos de segunda generación, como la bedaquilina o la linezolida. Los pacientes diagnosticados con este tipo de cepas tienen mal pronóstico y un porcentaje de cura muy bajo.[11]

Durante la pandemia por COVID-19, el número de personas que se había reportado que estaban inscritas en tratamiento MDR/RR-TB disminuyó en un 15 % de acuerdo con datos de la OMS en 2021. Esto refleja que aproximadamente 2 de cada 3 personas que presentan infección de TB por cepas MDR/RR-TB no están recibiendo tratamiento adecuado. Se sugiere que esto está influenciado no solo por el aumento de cepas resistentes, sino también por la escasa disponibilidad de fármacos, inestabilidad política y desventajas socioeconómicas en muchas áreas. Además, la caída de estas cifras refleja el enorme impacto de la COVID-19 en términos de acceso a los servicios para el tratamiento de TB.[1]

La TB resistente a fármacos es una amenaza y un obstáculo para los esfuerzos globales en su eliminación. Está claro que a pesar de los esfuerzos recientes, estamos fallando en diagnosticar y tratar a 300,000 personas al año con esta forma de TB.[1] Se necesita más atención e inversión en servicios de diagnóstico, productos farmacéuticos e investigación. Existen a la fecha diversos grupos de trabajo que dirigen sus investigaciones a la terapéutica, con el fin de reducir la duración del tratamiento a 4 meses para la TB sensible a antibióticos, y de 6 a 9 meses para cepas MDR. Las opciones se basan en la búsqueda de moduladores de la respuesta inmune que, en combinación con los fármacos nuevos, puedan eliminar a la micobacteria en menos tiempo. Por otra parte, nuestro grupo de investigación propone el reposicionamiento de fármacos y el uso de nanovehículos con el objetivo de dirigir a los fármacos de manera específica a su blanco terapéutico, buscando disminuir su toxicidad e incrementando la eficacia.

Liposomas: los nanovehículos de mayor éxito comercial

La nanotecnología se encarga de la obtención de materiales en el rango de la nanoescala (1 a 100 nm) para aplicaciones en diversas áreas, entre ellas la biomedicina. Dichos materiales son conocidos como *nanomateriales* y su tamaño les confiere propiedades físicas y químicas diferentes que las de los materiales en gran escala. Por ejemplo, un nanomaterial tiene una gran área superficial, lo que permite colocar en su interior o en su superficie una mayor cantidad de moléculas de fármacos. A estos constructos se los denomina *nanovehículos*.

Los nanomateriales se clasifican en 4 grupos: 1) inorgánicos, que incluyen nanopartículas metálicas y óxidos

Cuadro I Tratamiento primario acortado estrictamente supervisado (TAES) y tratamiento acortado para MDR-TB

A. Tratamiento primario acortado estrictamente supervisado (TAES)		B. Tratamiento acortado para RR-TB/MDR-TB
Fase intensiva		
Rifampicina (R) Isoniazida (H) Pirazinamida (Z) Etambutol (E)	Dosis: 600 mg 300 mg 1500 a 2000 mg	Bedaquilina 100 mg *Que no hayan recibido tratamiento anterior con medicamentos de segunda línea
Rifampicina (R) Isoniazida (H)	1200 mg	

A. Tratamiento primario: se inicia con una fase intensiva que consiste en la administración de 60 dosis de lunes a viernes de R, H, Z y E. Posteriormente se continua con una fase de sostén que consta de tres dosis intermitentes a la semana de R y H, hasta completar 45 tomas. B. Se recomienda un esquema oral acortado con bedaquilina de 9 a 12 meses en pacientes en los que se ha excluido la resistencia a fluoroquinolonas. Modificado de la NOM-006-SSA2-2013[9] y la Guía unificada de la OMS y OPS[12]

de metales; 2) orgánicos, donde encontramos partículas ensambladas con polímeros, lípidos, entre otras; 3) basados en carbono, que consideran al grafeno, óxido de grafeno y nanotubos de carbono; 4) nanocompositos, donde se agrupan estructuras con dos materiales de naturaleza química diferente (figura 1).

El uso de nanovehículos disminuye la dosis, el número de administraciones y los posibles efectos tóxicos del fármaco o la molécula bioactiva, ya que protege al fármaco de la degradación y puede controlar la liberación para alcanzar la dosis terapéutica durante un mayor periodo de tiempo. Por otro lado, el tamaño del nanovehículo hace posible que se dirija a un sitio específico del organismo. Por ejemplo, a un tumor o a una región inflamada por infección bacteriana, como en el caso de la TB, con lo que focaliza su efecto sin alterar regiones de tejido sanas.

Entre los nanomateriales de naturaleza orgánica, se encuentran los ensamblados con lípidos, particularmente los liposomas, que son estructuras (la mayoría esféricas) de doble capa lipídica y que han servido desde hace más de 20 años como vehículo de diversos fármacos. Tal es el caso de AmBisome® liposomal, formulación de anfotericina B utilizada para el tratamiento de infecciones originadas por hongos, DaunoXome® y Doxil®, que contienen los quimioterapéuticos daunorrubicina y doxorrubicina, respectivamente. Con estas formulaciones, se disminuyen las dosis y el tiempo de tratamiento en el paciente.

En la figura 2 se observa una representación de los liposomas, que pueden estar constituidos por fosfolípidos sintéticos o naturales y cuya estructura les confiere la particularidad de ser anfipáticos; es decir, su grupo fosfato es hidrofílico y la cadena hidrocarbonada es hidrofóbica.[13] Por lo tanto, este arreglo permite que el liposoma acarree fármacos hidrosolubles en el centro y la superficie de su estructura o fármacos hidrofóbicos en la membrana.

Además, los liposomas pueden ser clasificados por la cantidad de bicapas lipídicas que los conforman en vesículas uni-, oligo- y multilaminares. Las vesículas unilaminares pueden ser a su vez subcategorizadas en pequeñas (≤ 100 nm), grandes (≥ 100 nm y ≤ 1μm) y gigantes (≥ 1μm). Las vesículas oligolaminares se refieren a aquellas que tienen de 2 a 5 láminas concéntricas, mientras que las multilaminares poseen más de 5 láminas.[13]

Si se considera la forma de cada liposoma y la naturaleza de los fármacos (ya sea hidrofílicos o hidrofóbicos), se sugiere el uso de vesículas unilaminares para la entrega de fármacos hidrosolubles, debido a que su centro acuoso es de mayor tamaño, mientras que las oligo- y multilaminares son para la entrega de fármacos liposolubles.[14]

Liposomas para la entrega efectiva de fármacos

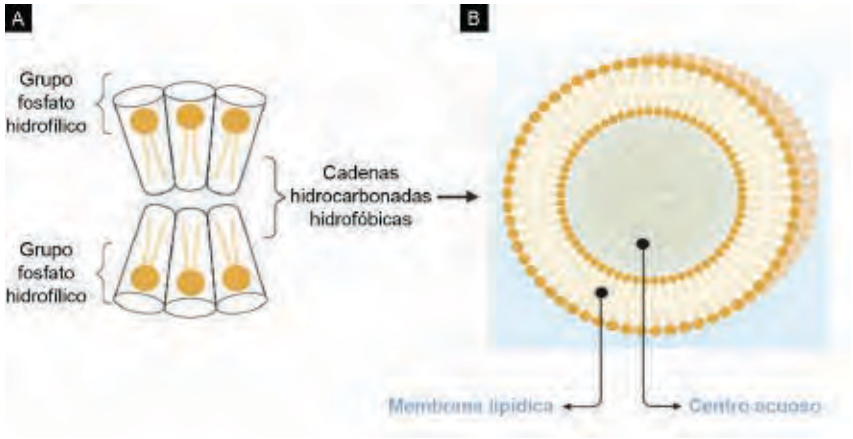
Debido a su alto éxito en biomedicina, los liposomas incluso fueron elegidos en la fabricación de las vacunas contra SARS-CoV-2 por BioNTech-Pfizer y Moderna para encapsular el ARN mensajero de la proteína S del virus.[15] Es por ello que resulta interesante la continuidad de la investigación de liposomas como nanovehículos de fármacos y biomoléculas para enfermedades infecciosas de gran importancia en el sector salud, como la TB.

El uso de liposomas para la administración de fármacos presenta las ventajas de que son biocompatibles, biodegra-

Figura 1 Clasificación de los nanomateriales de acuerdo con su naturaleza química

Fuente: elaboración propia

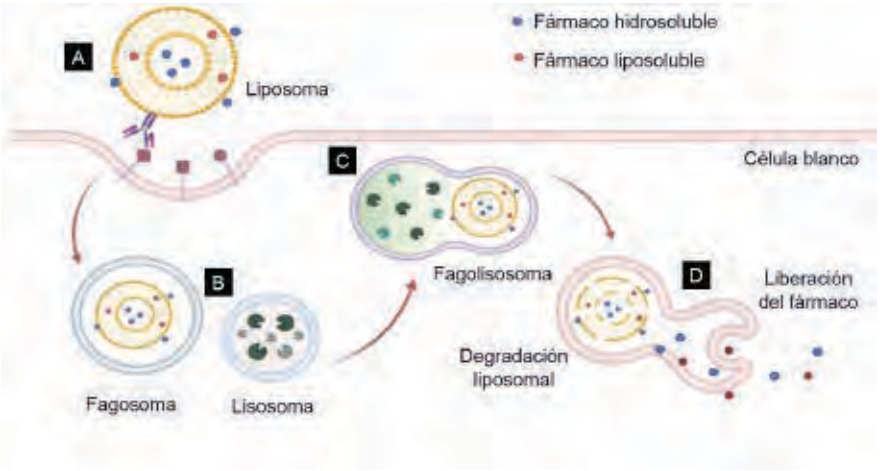
Figura 2 Estructura de un liposoma unilaminar



A: unidades de fosfolípidos que conforman los liposomas. Poseen una porción hidrofílica formada por grupos fosfatos, y una porción hidrofóbica formada por cadenas hidrocarbonadas. B: estructura de un liposoma: los fosfolípidos se arreglan de tal manera que las porciones hidrofóbicas forman una bicapa lipídica que repele el agua y orienta a los grupos fosfatos hacia las regiones acuosas
Fuente: elaboración propia

dables y aseguran su liberación al sitio específico del organismo donde ejercerá su efecto terapéutico. Por lo tanto, un fármaco cargado en liposomas disminuye la dosis terapéutica, y puede atenuar o eliminar efectos adversos. En una administración intravenosa, un antibiótico libre sufre degradación por parte de enzimas en el torrente sanguíneo o se une a proteínas para ser excretado. El fármaco restante se dirige rápidamente a diferentes tejidos y se acumula en ellos, sean tejidos sanos o no. En contraste, un fármaco en un liposoma es protegido de las enzimas y de la unión a proteínas; además, la mayor parte de estos nanovehículos se acumula en el tejido afectado o de interés. Este último proceso puede ser logrado por: 1) acumulación pasiva, es decir, que el tejido afectado tenga cambios en la permeabilidad celular y diferente pH y, por lo tanto, le sea más fácil al liposoma ingresar; y 2) acumulación activa, que se refiere a cuando se coloca una molécula de reconocimiento (por ejemplo, un anticuerpo) en la superficie del nanovehículo, lo que incrementa la afinidad a un tejido específico (figura 3).[16,17,18]

Figura 3 Entrega de fármacos por liposomas



A: los liposomas pueden reconocer sus células blanco mediante el uso de anticuerpos en la superficie. En estas mismas estructuras es posible acoplar fármacos de naturaleza hidro y liposoluble. B: una vez que el nanovehículo es reconocido, puede internalizarse por fagocitosis o endocitosis. C: la vesícula que contiene el liposoma se fusiona con un lisosoma. D: las hidrolasas lisosomales permiten la degradación del nanovehículo, que a su vez favorece la liberación del fármaco dentro de la célula blanco
Fuente: elaboración propia

Tratamientos para la tuberculosis con el uso de liposomas

Los nanovehículos que se han reportado como los más adecuados para el tratamiento de infecciones pulmonares son los liposomas. Esto se debe principalmente a su gran similitud con el surfactante pulmonar que evita la irritación local.[19] Además, se ha reportado que los liposomas son altamente captados por los macrófagos, que es la principal célula huésped de Mtb, lo que permite alcanzar la concentración mínima inhibitoria en el sitio de acción, así como reducir el potencial de desarrollo de resistencia a los fármacos.[20] En este sentido, se investigan fármacos antituberculosos de primera y segunda línea, como rifampicina, isoniazida y ciprofloxacina, así como otras moléculas bioactivas, como el ácido úsnico, la polimixina y la ftalocianina. En el cuadro II se muestran algunos ejemplos de las investigaciones recientes en esta materia, donde vemos que el tamaño de los liposomas es de 150 a 800 nm aproximadamente, y los estudios *in vitro* (cultivos de células animales o bacterias, simulación de órganos) muestran que una formulación de liposoma-antibiótico tiene mayor efecto antibacteriano contra el Mtb. Asimismo, los liposomas se proponen como vehículos de vacunas contra la tuberculosis y con ellos se espera mejorar la protección inmunológica contra el bacilo, al utilizar proteínas o segmentos de ADN de la bacteria para inducir la respuesta inmune del organismo de forma más selectiva y a largo plazo.

Perspectivas en aplicación de nanotecnología para nuevos tratamientos farmacológicos para TB

A medida que los fármacos se vuelven más complejos y cada vez más tóxicos, se necesitan nuevos métodos de

Cuadro II Compilación de ejemplos de nanovehículos con antituberculosos que están en investigación

Diámetro y características del liposoma	Fármaco	Otra(s) moléculas(s) incorporadas	Uso	Cita
117 nm, estables por 90 días a temperatura ambiente y a 4 ºC. Mantienen al fármaco protegido de la degradación	Rifampicina		Potencial tratamiento para TB. La formulación tuvo una liberación sostenida durante 24 horas en condiciones fisiológicas simuladas (37 ºC y pH 7.4); además, logró un mayor efecto antimicrobiano (comparado con rifampicina libre) en macrófagos infectados con *Mycobacterium abscessus*	21
168 nm, con una cobertura de carbohidrato	Ácido úsnico	Colesterilfucoidan, carbohidrato modificado con colesterol que fue utilizado para recubrir a los liposomas y dirigirlos a células del sistema inmune infectadas con Mtb	Potencial alternativo para el tratamiento de TB. En este reporte se muestra que el liposoma es captado por células del sistema inmune (macrófagos) infectados con Mtb y el ácido úsnico tiene efecto antibacteriano	22
150 nm, con una superficie modificada para dar una carga positiva	Rifampicina y polimixina	Quitosano, un carbohidrato con carga positiva para recubrir la superficie de los liposomas	Potencial tratamiento para infecciones oculares con Mtb. Esta formulación se unió a moléculas de carga negativa que se encuentran en la mucosa del ojo e inhibió el crecimiento del bacilo	23
750 nm	Isoniazida	El lípido del liposoma fue dipalmitoilfosfatidilcolina, una molécula abundante en los pulmones	Potencial tratamiento para TB pulmonar. En experimentos *in vitro*, la formulación logró una mejor deposición y efecto antimicrobiano contra Mtb en comparación con isoniazida sin liposomas	24
600 nm	Isoniazida ftalocianina encapsulada en ciclodextrina y rifampicina		Vehículos prometedores para la administración intracelular de fármacos antifímicos	25
70 nm, que se pueden almacenar hasta por 3 meses a 4 ºC		Proteína ID93 (un antígeno de Mtb) y glutaraldeído	Potencial vacuna contra TB. Los resultados en células sanguíneas mostraron que esta formulación estimula la respuesta inmune	26
417 nm		ADN de cuatro antígenos de Mtb, y un adyuvante basado en un lípido carbohidrato	Potencial vacuna contra TB. El estudio en ratones indicó que la formulación activa una buena respuesta inmune contra Mtb	27

administración para transportarlos a las células y tejidos deseados del cuerpo. Asimismo, la búsqueda de nuevos tratamientos para combatir a la TB se ha extendido, ya que existe una distribución y acumulación diferencial del fármaco en las lesiones tuberculosas, lo que forma una ventana temporal y espacial de monoterapia (un solo fármaco) que es favorable para el desarrollo de resistencia farmacológica.[28] En este sentido, los nanovehículos permiten mejorar la biodisponibilidad y dirección del mismo al conferirles mayor estabilidad y solubilidad.[29] También ayudan en el transporte a través de las membranas y prolongan el tiempo de circulación para aumentar la seguridad y la eficacia del fármaco encapsulado.[30,31]

Los macrófagos, monocitos, células epiteliales y células dendríticas captan a los nanovehículos fácilmente por fagocitosis o endocitosis, un proceso en el que estas son internalizadas para formar vesículas endocíticas. Los endosomas se fusionan con los lisosomas donde los contenidos son degradados por hidrolasas lisosomales, liberando los fármacos encapsulados dentro de las células fagocíticas (ver figura 3). Dado que los macrófagos se reclutan continuamente en el área de infección de la TB y son la principal célula hospedera de Mtb, los nanovehículos que contienen medicamentos antituberculosos pueden ser dirigidos hacia estas células infectadas.[32]

Como ya se describió anteriormente, varios estudios han demostrado la eficacia de diferentes nanoestructuras para tratar la TB.[33,34,35] Además de los liposomas, se han utilizado polímeros biodegradables para recubrir nanopartículas de plata que son antibacterianas, con lo que se logra un efecto de sinergia. Otro ejemplo es el uso de nanopartículas conjugadas con ciclodextrina, un carbohidrato ampliamente usado en la industria farmacéutica para encapsular fármacos. Estas nanopartículas poseen efectos inmunomoduladores y propiedades antiinfecciosas, ya que son reconocidas por dectina-1, un receptor expresado en macrófagos. De la misma manera, estudios *in vivo* con nanopartículas lipídicas sólidas cargadas de isoniazida dirigidas a macrófagos mostraron una mejor agregación de los macrófagos en la superficie de las vías respiratorias y una mayor captación del antibiótico a nivel intracelular.[33]

Otros estudios han demostrado que las micelas polipeptídicas recubiertas de alginato de sodio con bedaquilina encapsulada aumentan la actividad antimicobacteriana del fármaco en comparación con su forma libre.[36] Del mismo modo, las nanopartículas de quitosano con bedaquilina no mostraron toxicidad celular, en comparación con la bedaquilina oral. Asimismo, se demostró que los nanovehículos de quitosano apuntaban a una alta concentración de bedaquilina en los pulmones.[37] De manera similar, nanopartículas de quitosano inhalable cargadas con isoniazida y rifampicina mostraron una citotoxicidad más baja y una reducción efectiva de la infección bacteriana en ratones BALB/c después de la administración pulmonar con un sistema nebulizado con compresor.[38]

Por otra parte se ha descrito que los liposomas manosilados en aerosol entregan nanotransportadores a macrófagos alveolares *in vitro* e *in vivo* de manera más eficiente en comparación con liposomas no modificados.[39] Adicionalmente, el uso de nanopartículas lipídicas sólidas modificadas con manosa inhalable (MAN-IC-SLN) cargada con isoniazida y dirigidas a macrófagos mostró una mayor captación celular del fármaco (hasta un 97 %), en comparación con el no modificado (42 %).[40]

Estas evidencias respaldan el uso de nanopartículas para el tratamiento de la TB y se deben buscar más ensayos clínicos apropiados para determinar la seguridad, eficacia y farmacocinética de los nanovehículos cargados con los diferentes antifímicos en los pacientes con TB.

Conclusión

La evidencia recopilada en este artículo implica que los nanomateriales, particularmente los liposomas, tienen un potencial notable como nanovehículos de fármacos para el tratamiento de la TB. Las principales ventajas de los liposomas son la protección del fármaco, una mayor carga de moléculas por volumen de dosis, la reducción de la frecuencia de dosificación y la mejora de la biodisponibilidad del fármaco. A la fecha, existen formulaciones liposomales para otras enfermedades, como algunos tipos de cáncer, algunas infecciones por hongos y las vacunas contra SARS-CoV-2. Para TB, las investigaciones aún están en fases preclínicas, pero el éxito de formulaciones en los últimos años apuntala el paso de los estudios clínicos en el mediano y largo plazo, con resultados efectivos para evitar la resistencia antimicrobiana, acortar el tiempo de los tratamientos y mejorar la calidad de vida del paciente.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021
2. Moreira JD, Koch BEV, van-Veen S, et al. Functional Inhibition of Host Histone Deacetylases (HDACs) Enhances in vitro and in vivo Anti-mycobacterial Activity in Human Macrophages and in Zebrafish. Front Immunol. 2020;11:36.
3. Jilani TN, Avula A, Zafar-Gondal A, et al. Active Tubercolosis. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2023.
4. Maertzdorf J, Tönnies M, Lozza L, et al. Mycobacterium tuberculosis Invasion of the Human Lung: First Contact. Front Immunol. 2018;9:1346.
5. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, et al. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. Respirology. 2010;15(3): 433-50.
6. De-Waal AM, Hiemstra PS, Ottenhoff TH, et al. Lung epithelial cells interact with immune cells and bacteria to shape the microenvironment in tuberculosis. Thorax. 2022;77(4):408-16.
7. Rendón A, Soto-Monciváis B, Olivares-Martínez P, et al. Coexistencia de tuberculosis y Covid-19. Salud Publica Mex. 2021; 63(3):328.
8. Antonio-Arques V, Franch-Nadal J, Cayla JA. Diabetes and tuberculosis: A syndemic complicated by COVID-19. Med Clin. 2021;157(6):288-93.
9. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013 para la prevencion y control de la tuberculosis. México: Diario Oficial de la Federación; 2013. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5321934&fecha=13/11/2013#gsc.tab=0
10. Lanido-Laborín R. Guía para la Atención de Personas con Tuberculosis Resistente a Fármacos. México: Secretaría de Salud; 2016. 37 diapositivas. Disponible en: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/GuiaDeLaOMSparaTratamientoDeTB.pdf
11. Dean AS, Tosas-Auguet O, Glaziou P, et al. 25 years of surveillance of drug-resistant tuberculosis: achievements, challenges, and way forward. Lancet Infect Dis. 2022;22(7):191-6.
12. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington: World Health Organization; 2020. 107 p.
13. Buya AB, Witika BA, Bapolisi AM, et al. Application of Lipid-Based Nanocarriers for Antitubercular Drug Delivery: A Review. Pharmaceutics. 2021;13(12):2041.
14. Pattni BS, Chupin VV, Torchilin VP. New Developments in Liposomal Drug Delivery. Chem Rev. 2015;115(19):10938-66.
15. Patel R, Kaki M, Potluri VS, et al. A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. Hum Vaccin Immunother. 2022;18(1):2002083.
16. Ortega-Berlanga B, Gonzalez C, Navarro-Tovar G. Recent Advances in the Use of Lipid-Based Nanoparticles Against Glioblastoma Multiforme. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2021; 69(1):8.
17. Fan Y, Marioli M, Zhang K. Analytical characterization of liposomes and other lipid nanoparticles for drug delivery. J Pharm Biomed Anal. 2021;192:113642.
18. Almeida B, Nag OK, Rogers KE, et al. Recent Progress in Bioconjugation Strategies for Liposome-Mediated Drug Delivery. Molecules. 2020;25(23):5672.
19. Mehanna MM, Mohyeldin SM, Elgindy NA. Respirable nanocarriers as a promising strategy for antitubercular drug delivery. J Control Release. 2014;187:183-97.
20. Abu-Lila AS, Ishida T. Systems: Design Optimization and Current Applications. Biol Pharm Bull. 2017;40(1):1-10.
21. Rinaldi F, Hanieh PN, Sennato S, et al. Rifampicin-Liposomes for Mycobacterium abscessus Infection Treatment: Intracellular Uptake and Antibacterial Activity Evaluation. Pharmaceutics. 2021;13(7):1070.
22. Lima-Salviano T, Dos-Santos Macedo DC, De-Siqueira Ferraz Carvalho R, et al. Fucoidan-Coated Liposomes: A Target System to Deliver the Antimicrobial Drug Usnic Acid to Macrophages Infected with Mycobacterium tuberculosis. J Biomed Nanotechnol. 2021;17(8):1699-710.
23. Bazán-Henostroza MA, Curo-Melo KJ, Nishitani-Yukuyama M, et al. Cationic rifampicin nanoemulsion for the treatment of ocular tuberculosis. Coloides Surf A Physicochem Eng Asp. 2020;597:124755.
24. Chimote G, Banerjee R. In vitro evaluation of inhalable isoniazid-loaded surfactant liposomes as an adjunct therapy in pulmonary tuberculosis. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2010;94(1):1-10.
25. Nkanga CI, Roth M, Walker RB, et al. Co-Loading of Isoniazid-Grafted Phthalocyanine-in-Cyclodextrin and Rifampicin in Crude Soybean Lecithin Liposomes: Formulation, Spectroscopic and Biological Characterization. J Biomed Nanotechnol. 2020;16(1):14-28.
26. Adeagbo BA, Akinlalu AO, Phan T, et al. Controlled Covalent Conjugation of a Tuberculosis Subunit Antigen (ID93) to Liposome Improved In Vitro Th1-Type Cytokine Recall Responses in Human Whole Blood. ACS Omega. 2020;5(48):31306-13.
27. Tian M, Zhou Z, Tan S, et al. Formulation in DDA-MPLA-TDB Liposome Enhances the Immunogenicity and Protective Efficacy of a DNA Vaccine against Mycobacterium tuberculosis Infection. Front Immunol. 2018;9:310.
28. Prideaux B, Via LE, Zimmerman MD, et al. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. Nat Med. 2015;21(10):1223-7.
29. Rodriguez-Carlos A, Martinez-Gutierrez F, Torres-Juarez F, et al. Antimicrobial Peptides-based Nanostructured Delivery Systems: An Approach for Leishmaniasis Treatment. Curr Pharm Des. 2019;25(14):1593-603.
30. Nasiruddin M, Neyaz MK, Das S. Nanotechnology-Based Approach in Tuberculosis Treatment. Tuberc Res Treat. 2017; 2017:4920209.
31. Da-Silva PB, De-Freitas ES, Bernegossi J, et al. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Treatment of Tuberculosis--A Review. J Biomed Nanotechnol. 2016;12(2):241-60.
32. Singh J, Garg T, Rath G, et al. Advances in nanotechnology-based carrier systems for targeted delivery of bioactive drug molecules with special emphasis on immunotherapy in drug resistant tuberculosis - a critical review. Drug Deliv. 2016;23 (5):1676-98.
33. Abdel-Aziz MM, Elella MHA, Mohamed RR. Green synthesis of quaternized chitosan/silver nanocomposites for targeting mycobacterium tuberculosis and lung carcinoma cells (A-549). Int J Biol Macromol. 2020;142:244-53.
34. Amarnath-Praphakar R, Jeyaraj M, Ahmed M, et al. Silver nanoparticle functionalized CS-g-(CA-MA-PZA) carrier for sustainable anti-tuberculosis drug delivery. Int J Biol Macromol. 2018;118:1627-38.
35. Yunus-Basha R, T-S SK, Doble M. Dual delivery of tuberculosis drugs via cyclodextrin conjugated curdlan nanoparticles to infected macrophages. Carbohydr Polym. 2019;218:53-62.

36. Soria-Carrera H, Lucia A, De-Matteis L, et al. Polypeptidic Micelles Stabilized with Sodium Alginate Enhance the Activity of Encapsulated Bedaquiline. Macromol Biosci. 2019;19(4): e1800397.
37. Rawal T, Patel S, Butani S. Chitosan nanoparticles as a promising approach for pulmonary delivery of bedaquiline. Eur J Pharm Sci. 2018;124:273-87.
38. Cunha L, Rodrigues S, Rosa-Da Costa AM, et al. Inhalable chitosan microparticles for simultaneous delivery of isoniazid and rifabutin in lung tuberculosis treatment. Drug Dev Ind Pharm. 2019;45(8):1313-20.
39. Chono S, Kaneko K, Yamamoto E, et al. Effect of surface-mannose modification on aerosolized liposomal delivery to alveolar macrophages. Drug Dev Ind Pharm. 2010;36(1):102-7.
40. Ma C, Wu M, Ye W, et al. Inhalable solid lipid nanoparticles for intracellular tuberculosis infection therapy: macrophage-targeting and pH-sensitive properties. Drug Deliv Transl Res. 2021; 11(3):1218-35.

Casos clínicos
Vol. 61
Núm. 5

Pancitopenia asociada a leucemia mieloide aguda: reporte de un caso de leucemia aleucémica

Pancytopenia associated to acute myeloid leukemia: a case report of aleukemic leukemia

Elizabeth Rentería-Castillo[1a], Mabel Yolotzin Fragoso-Serna[2b], Diego Alejandro Garzón-Recalde[2c]

Resumen

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza por presentar ≥ 20% de mieloblastos en sangre periférica o médula ósea, así como alteraciones citogenéticas específicas. Surge como enfermedad *de novo* o asociada a trastornos hematológicos, por lo que la presentación clínica es heterogénea. La presentación como pancitopenia (leucemia aleucémica) es rara. El objetivo de este trabajo es presentar un caso de LMA que cursó con pancitopenia como única manifestación clínica en un hospital de segundo nivel de atención.

Caso clínico: hombre de 72 años, hospitalizado por hallazgo de pancitopenia, sin historial de enfermedades hematológicas, asintomático, sin adenomegalias ni hemorragia. La citometría hemática documentó pancitopenia sin blastos en sangre periférica. Se descartaron causas secundarias como infección, esplenomegalia y deficiencias nutricionales. En el aspirado de médula ósea se observó 45% de mieloblastos y mielodisplasia. El inmunofenotipo fue compatible con LMA. El paciente fue referido a Hematología del Centro Médico Nacional Siglo XXI para iniciar quimioterapia.

Conclusiones: la LMA que se presenta como pancitopenia debe ser tomada en cuenta en el protocolo diagnóstico de síndrome de falla medular. En el contexto de nuestro hospital, la morfología hematológica sigue siendo una herramienta indispensable para el diagnóstico temprano de este tipo de enfermedades, ya que estudios más sofisticados, como el inmunofenotipo y la citogenética, no se encuentran disponibles de forma oportuna.

Abstract

Background: Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by the presence of ≥ 20% myeloblasts in peripheral blood or bone marrow, as well as specific cytogenetic alterations. It can appear as a *de novo* disease or be associated with other hematologic diseases, which is why the clinical presentation is heterogeneous. Pancytopenia as a manifestation of aleukemic leukemia is a rare entity. Here, we described a case of AML that presented with pancytopenia as the only manifestation in a secondary care center.

Clinical case: 72-year-old man, hospitalized due to pancytopenia, with no history of hematological diseases, asymptomatic, without hepatosplenomegaly or bleeding. Flow cytometry revealed pancytopenia without blasts in peripheral blood. Secondary causes of pancytopenia as infections, splenomegaly and nutritional deficiencies where ruled out. Bone marrow aspirate showed infiltration by 45% of myeloblasts and myelodysplasia. Immunophenotype was compatible with AML. Patient was sent to the Hematology Department at *Centro Médico Nacional Siglo XXI* (21st Century National Medical Center) to start chemotherapy.

Conclusions: AML that is presented as pancytopenia should be considered in the evaluation of marrow failure syndrome. In the context of our hospital, morphological findings remains an essential tool for early diagnosis, since more refined studies such as immunophenotyping and cytogenetic testing are unreachable in a timely manner.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 2-A "Francisco del Paso y Troncoso", Servicio de Hematología. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General de Zona 2-A "Francisco del Paso y Troncoso", Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-5271-1179[a], 0000-0001-6525-3357[b], 0000-0003-2407-9940[c]

Palabras clave
Leucemia Mieloide Aguda
Pancitopenia
Síndromes Mielodisplásicos
Médula Ósea
Citometría de Flujo

Keywords
Acute Myeloid Leukemia
Pancytopenia
Myelodysplastic Syndromes
Bone Marrow
Flow Cytometry

Fecha de recibido: 15/02/2023

Fecha de aceptado: 10/03/2023

Comunicación con:
Elizabeth Rentería Castillo
eliza.renteria@hotmail.com
55 2330 1292

Cómo citar este artículo: Rentería-Castillo E, Fragoso-Serna MY, Garzón-Recalde DA. Pancitopenia asociada a leucemia mieloide aguda: reporte de un caso de leucemia aleucémica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):670-6. doi: 10.5281/zenodo.8316475

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia aguda más frecuente en adultos, pues representa aproximadamente el 80% de los casos en este grupo. En Estados Unidos, la incidencia de LMA varía de 3 a 5 casos por 100,000 habitantes.[1] Actualmente no contamos con estadísticas mexicanas; sin embargo, a nivel mundial la incidencia de LMA aumenta con la edad: de 1.3 por 100,000 habitantes en pacientes menores de 65 años a 12.2 casos por 100,000 habitantes en mayores de 65 años. A diferencia de los pacientes jóvenes, el pronóstico en la población adulta mayor, que representa la mayoría de los casos nuevos, sigue siendo pobre.[2]

Definición

La *leucemia mieloide aguda* es un grupo heterogéneo de neoplasias de células hematopoyéticas del linaje mieloide asociadas a una expansión clonal de sus precursores que lleva a interferir en diferentes fases de la diferenciación celular, lo cual resulta en un síndrome de falla medular.[3]

Si bien la LMA puede surgir en pacientes con un trastorno hematológico (síndrome mielodisplásico) o como consecuencia de una terapia previa (por ejemplo, exposición a topoisomerasas II, agentes alquilantes o radiación) en la mayoría de los casos aparece como una neoplasia maligna *de novo* en individuos previamente sanos.[3,4]

La presentación clínica de la LMA es muy variada; algunos de los casos serán diagnosticados como hallazgo en un análisis de sangre de rutina, mientras que otros pueden presentar síntomas y complicaciones como infecciones, hemorragia y coagulación intravascular diseminada. El examen de médula ósea es fundamental tanto para establecer el diagnóstico como para la obtención de tejido para análisis con la finalidad de clasificar mejor la LMA en subtipo y establecer un pronóstico citogenético.[4]

La morfología de las células sanguíneas continúa siendo el primer paso en el diagnóstico oportuno de la LMA. El sistema de clasificación franco-américo-británico (FAB), establecido en 1976, define 8 subtipos (M0 a M7) con base en las características morfológicas y citoquímicas de las células leucémicas (cuadro I).[5]

En el 2001, como parte de un esfuerzo por integrar los avances realizados en el diagnóstico y tratamiento de la LMA, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo una nueva clasificación seguida de versiones revisadas en 2008 y 2017.[6,7] La clasificación de la OMS de la LMA se distingue por incorporar información genética con morfología, inmunofenotipo y presentación clínica que determina 6 entidades principales de la enfermedad y proporciona el riesgo citogenético (cuadro II).[8,9]

La LMA con cambios relacionados con mielodisplasia representa aproximadamente el 20% de LMA recién diagnosticada. La clasificación de la OMS de 2017 la define como leucemia aguda con ≥ 20% de blastos en la sangre periférica y médula ósea con características morfológicas de mielodisplasia o que ocurre en pacientes con antecedentes de síndrome mielodisplásico (SMD).[10,11]

La citometría de flujo es una tecnología capaz de proporcionar un análisis multiparamétrico rápido de células individuales o partículas. Mide simultáneamente características físicas (tamaño y complejidad) y múltiples marcadores de células individuales, lo que permite una caracterización fenotípica rápida y precisa de una población celular.[12,13] La morfología y el fenotipo de los casos de LMA varían mucho según el nivel de maduración de los blastos y pueden presentar marcadores como CD34, MPO, CD13, CD14, CD11b, CD33, CD38, CD64, CD65.[14,15,16]

Cuadro I Clasificación morfológica de las leucemias mieloides agudas del sistema franco-américo-británico (FAB)

FAB	Denominación	Frecuencia	Características morfológicas
M0	Indiferenciada	3%	Blastos MPO + < 3%; mieloides por inmunofenotipo
M1	Sin maduración	15-20%	≥ 3% blastos MPO +, en general sin maduración (blastos tipo I)
M2	Con maduración	25-30%	Blastos 30-89%; > 3% blastos MPO +; > 10% con granulación. Bastones de Auer frecuentes
M3	Promielocítica	10-15%	Promielocitos atípicos > 30%. Fuerte positividad a MPO. Múltiples bastones (astillas). Variedad hipogranular o microgranular (M3v)
M4	Mielomonocítica	25%	> 30% de blastos mieloides; > 20% de monoblastos y células monocitoides atípicas (esterasas inespecíficas+). Variedad con eosinofilia en M0 (M4Eo)
M5	Monoblástica	10%	> 80% de infiltración monocitaria: monoblastos (M5a) o promonocitos (M5b). Esterasas + (inhibición con fluoruro sódico). Mieloblastos < 20%
M6	Eritroleucemia	3-5%	Eritroblastos M0 > 50% celularidad. ≥ 30% de la celularidad no eritroide son blastos
M7	Megacariocítica	3%	> 30% de blastos. Megacarioblastos por inmunofenotipo (CD41 +, CD61 +). Mielofibrosis asociada

Cuadro II Clasificación de 2017 de la Organización Mundial de la Salud para leucemia mieloide aguda (LMA) y neoplasias mieloides asociadas

LMA con anormalidades genéticas recurrentes
LMA con t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1q22); *CBFB-MYH11*
Leucemia promielocítica aguda con *PML-RARA*
LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); *KMT2-MLLT3*
LMA con t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
LMA con *BCR-ABL1*
LMA con *NPM1* mutado
LMA con mutación bialélica de *CEBPA*
LMA con *RUNX1* mutado
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas con terapia
LMA no especificadas de otra manera
LMA con mínima diferenciación
LMA sin maduración
LMA con maduración
Leucemia aguda mielomonocítica
Leucemia aguda monoblástica y leucemia aguda monocítica
Leucemia eritroide pura
Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basofílica aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down
Mielopoyesis anormal transitoria relacionada con síndrome de Down
Leucemia mieloide relacionada con síndrome de Down

En cuanto a la incidencia de leucemia aleucémica con pancitopenia como presentación clínica, encontramos en la literatura mundial 3 series de casos realizados en hospitales de tercer nivel de atención, donde dicha patología se presenta como segunda y tercera causa de pancitopenia en población mexicana (Jalisco y Nayarit), norte de India y Nepal (cuadro III).[17,18,19] Hay también reportes de casos de otra presentación clínica con ausencia de blastos en sangre periférica e infiltración en piel conocida como leucemia cutis.[20]

Caso clínico

Hombre de 72 años que ingresó al Servicio de Medicina Interna referido de la Unidad de Medicina Familiar No. 43 por el hallazgo de pancitopenia en estudio de laboratorio de control. Presentó antecedente de hipertensión arterial sistémica e insuficiencia renal crónica sin historial de enfermedades hematológicas. Al interrogatorio, el paciente se refirió asintomático, negó fiebre o pérdida de peso, así como datos de hemorragia. A la exploración física no se evidenciaron adenomegalias, hepato-esplenomegalia ni hemorragia. En los estudios de laboratorio se encontró: eritrocitos 3.41x10^6/µL, hemoglobina 11.2 g/dL, hematocrito 33.4%, volumen corpuscular medio 97.9 fL, hemoglobina corpuscular media 32.8 pg, concentración de hemoglobina corpuscular media 33.5 g/dL, ancho de distribución eritrocitaria 16.3%, reticulocitos 0.8%, leucocitos totales 1.10 x10^3/µL, neutrófilos segmentados 0.21 x10^3/µL, linfocitos 0.82 x10^3/µL, monocitos 0.03 x10^3/µL, eosinófilos 0.03 x10^3/µL, basófilos 0 x10^3/µL, plaquetas 25,000/mm^3. Frotis de sangre periférica (figura 1): anisocitosis 2+, leucopenia, no se observaron células inmaduras, plaquetas 2 a 3 x campo, cuenta manual de plaquetas 30,000/mm^3. Creatinina 2.69 mg/dL, bilirrubina total 0.31 mg/dL, bilirrubina indirecta 0.17 mg/dL, deshidrogenasa láctica 139 U/L (valor de referencia 135 a 225). Serología TORCH no reactiva. Anticuerpos anti-VIH 1 y 2, antivirus de hepatitis C, antígeno de superficie de hepatitis B no reactivo, procalcitonina 0.5 ng/mL, proteína C reactiva 8.62 mg/dL, tiempo de protrombina 11.6 seg, tiempo de tromboplastina parcial activada 27.6 seg, fibrinógeno 670 mg/dL. Cinética de hierro: ferritina 175.9 µg/L, hierro sérico 127 mg/dL, transferrina 150 mg/dL. Se documentó hipervitaminosis B12 con niveles séricos de cobalamina 1033 pg/mL (valor de referencia 197 a 771), ácido fólico 21.9 ng/mL. El ultrasonido abdominal reportó hígado de tamaño y morfología habitual, ecogenicidad normal; bazo de 9.4 x 3.8 cm sin alteraciones en su ecogenicidad.

Evolución

Después de descartar causas secundarias de pancitopenia como hepatopatía, esplenomegalia, infecciones virales y deficiencias nutricionales, se solicitó valoración por Hematología que, ante la sospecha diagnóstica de síndrome de falla medular, realizó aspirado de médula ósea (figura 2) con toma de inmunofenotipo.

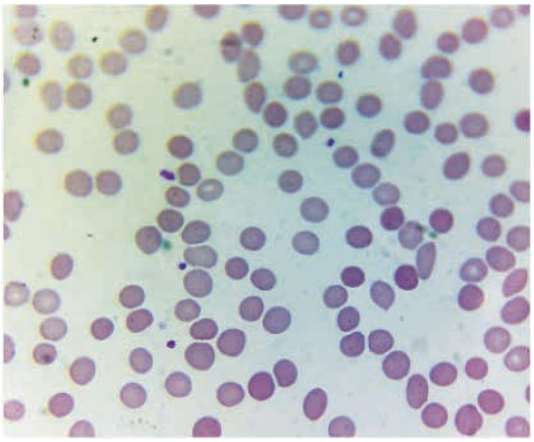
El aspirado reportó médula ósea hipocelular con displasia > 10% en las 3 líneas celulares, así como 45% de mieloblastos tipo II y tipo III (figura 1), lo cual es compatible con médula ósea hipocelular morfológicamente compatible con LMA con cambios relacionados con mielodisplasia de acuerdo con la clasificación de la OMS de 2017 para neoplasias mieloides (figura 3).

La muestra de inmunofenotipo en médula ósea fue enviada a un laboratorio externo. Se realizó referencia al

Cuadro III Recopilación de estudios de pancitopenia en el mundo

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
India (Uttarakhand)	Junio de 2017-febrero de 2019	Ratio H:M 1.19:1	2-75 años (35 años)	Harish Chandra *et al.* Serie de casos de pancitopenia evaluados en un centro hospitalario de tercer nivel; 13 casos fueron leucemias aleucémicas, de los cuales 5 fueron LMA, un caso leucemia promielocítica aguda, 4 leucemia linfoblástica y 3 casos se reportaron como leucemia aguda
México	Enero de 2007-diciembre de 2011	Ratio H:M 0.1:1	16-85 años (49 años)	Vargas-Carretero *et al.* Serie de casos de pancitopenia (58 total) evaluados en 2 centros de tercer nivel. El diagnóstico más común fue síndrome mielodisplásico con 22 pacientes (20.2%), LMA en 14 pacientes (12.8%) y LLA en 12 pacientes (11.1%)
República Democrática de Nepal	2006-2007	Ratio H:M 1.5:1	1-79 años (30 años)	Jha *et al.* Serie de casos de pancitopenia (148 total) evaluados en un centro de tercer nivel. La causa más frecuente fue médula ósea hipoplásica, observada en 43 casos (29%), seguida de anemia megaloblástica en 35 casos (23.64%) y neoplasia hematológica (leucemia aleucémica y linfoma) en 32 casos (21.62%).

Figura 1 Frotis de sangre periférica

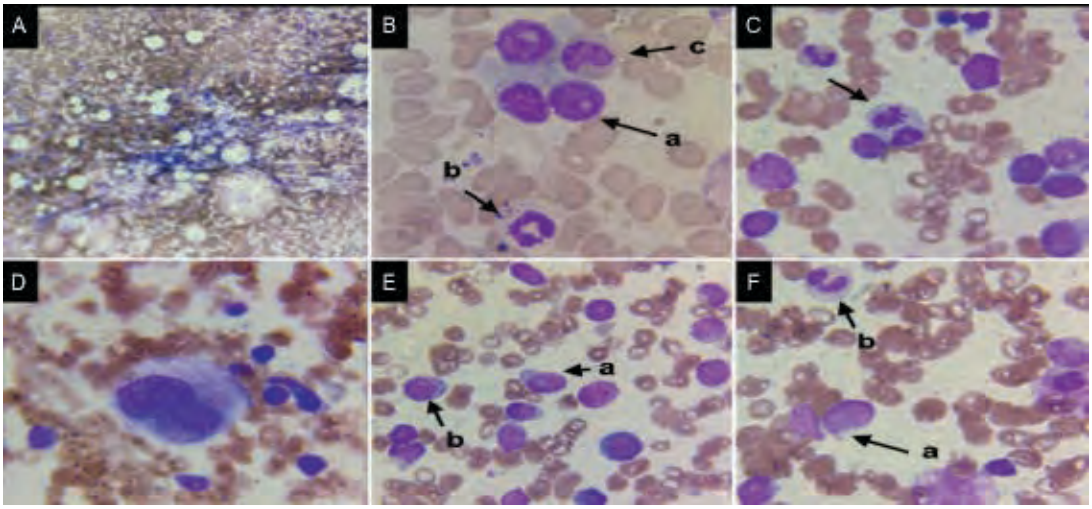


Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El paciente fue aceptado para continuar el protocolo de estudio y tratamiento. Cuatro días después del alta se recibió resultado de inmunofenotipo que corroboraba el diagnóstico de LMA (figuras 4 y 5), con riesgo citogenético indeterminado. El paciente inició tratamiento con esquema de venetoclax 400 mg/día + azacitidina 75 mg/m^2/día (días 1 al 7) con aspirado de médula ósea posterior a la inducción sin presencia de blastos.

Discusión

La LMA engloba un grupo de enfermedades heterogéneas con manifestaciones clínicas muy diversas. La panci-

Figura 2 Aspirado de médula ósea



A: médula ósea hipocelular. B: mieloblastos (a), neutrófilo en banda (b) y (c) metamielocitos hipogranulares (dismielopoyesis). C: diseritropoyesis: figuras mitóticas (cariorrexis). D: Dismegacariopoyesis: megacariocito hipolobulado. E: mieloblastos tipo II (a) y tipo III (b). F: mieloblastos (a) y neutrófilo hipogranular e hiposegmentado (b) (dismielopoyesis)

Figura 3 Reporte de aspirado de médula ósea

CELULARIDAD:	**No valorable (hipocelular)**	**SERIE ROJA**	
		NORMOBLASTOS	19%
		ORTOCROMATÓFILOS	4%
REL MIELO/ERIT:	1.37:1	POLICROMATÓFILOS	10%
SERIE MEGACARIOCÍTICA		BASÓFILOS	4%
Megacariocitos	No valorable. Se observa solo 1 megacariocito hipolobulado.	PRONORMOBLASTOS	1%
SERIE BLANCA		**SERIE RETICULAR Y LINFOIDE**	
NEUTRÓFILOS SEGMENTADOS	5%	LINFOCITOS	9%
BANDAS	5%	CÉLULAS PLASMÁTICAS	1%
METAMIELOCITOS	6%	MONOCITOS	2%
PROMIELOCITOS	3%	CÉLULAS RETICULARES	0%
MIELOCITOS	5%	LINFOBLASTOS	0 %
MIELOBLASTO	45%	PLASMABLASTOS	0 %
EOSINÓFILOS	0%	MONOBLASTOS	0 %
BASÓFILOS	0%	**OTRAS CÉLULAS:**	**0 %**

Observaciones: Médula ósea hipocelular con displasia > 10% en las 3 líneas celulares. Relación mieloide:eritroide 1.3:1. **Serie roja:** predominio de normoblastos policromáticos, diseritropoyesis: figuras mitóticas anormales, cariorrexis y células binucleadas. **Serie blanca:** presencia de la línea mieloide en todas sus fases de diferenciación con datos de displasia: neutrófilos hipogranulares e hipolobulados; desviación a la izquierda, se observan 45% de mieloblastos (tipo II y tipo III). Serie megacariocítica: se observa solamente un megacariocito hipolobulado (dismegacariopoyesis).

Figura 4 Inmunofenotipo (médula ósea)

RESULTADO

SE DETECTO UNA POBLACION DE BLASTOS (ROJO), QUE REPRESENTA APROXIMADAMENTE EL 29.52% (1,358 CEL/uL) DEL TOTAL DE CELULAS, CON LA EXPRESION FENOTIPICA

CD11b: NEGATIVO	CD38: POSITIVO
CD13: NEGATIVO	CD45: POSITIVO TENUE
CD14: NEGATIVO	CD64: NEGATIVO
CD15: NEGATIVO	CD117: NEGATIVO
CD33: POSITIVO TENUE	HLA-DR: POSITIVO TENUE
CD34: POSITIVO	MPO: POSITIVO TENUE

ESTE RESULTADO DEBE INTERPRETARSE CON RESERVA DEBIDO A LA CALIDAD DE LA MUESTRA.

INTERPRETACION:

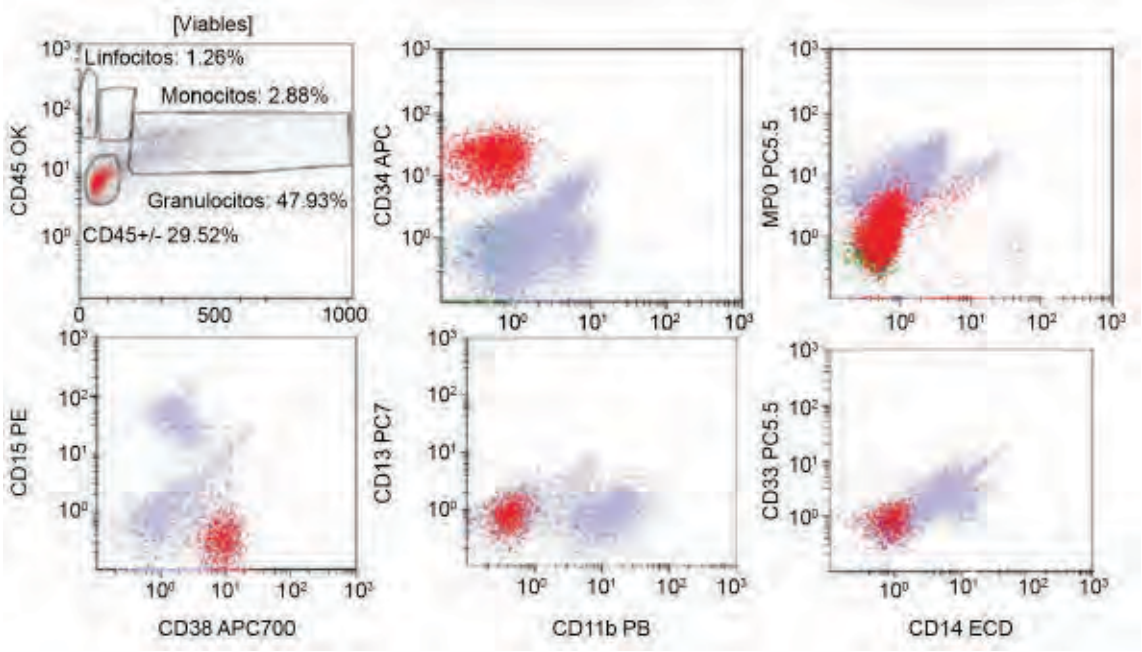
EL INMUNOFENOTIPO ES COMPATIBLE CON LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE

topenia como único dato clínico en un paciente por demás asintomático con médula ósea hipocelular, pero con la presencia de más del 20% de blastos, también conocida como leucemia aleucémica, es una entidad poco frecuente, e incide principalmente en pacientes de edad avanzada, por lo que debe ser tomada en cuenta en el protocolo diagnóstico de síndrome de falla medular, especialmente en adultos. En el caso de este paciente, se tomó un abordaje enfocado en la pancitopenia y fue fundamental el aspirado de médula ósea con inmunofenotipo, gracias al cual se descartaron otras etiologías, como anemia megaloblástica, síndrome mielodisplásico y otros tipos de leucemia, los cuales son según la literatura mundial causas frecuentes de pancitopenia y cuyo diagnóstico, al igual que en nuestro caso, se realiza por medio de la morfología de las células hematopoyéticas precursoras que se observan en el aspirado de médula ósea. El inmunofenotipo es el estudio de elección para clasificar a la leucemia aguda y, con ello, determinar el tratamiento. Los estudios tales como la hibridación fluorescente *in situ* y la reacción en cadena de polimerasa determinan el riego citogenético y tienen un valor pronóstico. En el caso que presentamos fue posible realizar el inmunofenotipo; no obstante, no contamos con estudios para determinar el riesgo citogenético, por lo que se concluyó indeterminado.

Conclusiones

En el contexto de nuestra unidad médica, un hospital general de zona de segundo nivel de atención, la morfolo-

Figura 5 Histogramas del inmunofenotipo



gía hematológica tanto en frotis de sangre periférica como en el aspirado de médula ósea continúa siendo una herramienta indispensable para el diagnóstico temprano de este tipo de enfermedades, ya que estudios más sofisticados, como el inmunofenotipo y la determinación de alteraciones citogenéticas, no se encuentran a nuestro alcance de forma oportuna, por lo que es imprescindible poder referir a los pacientes a un servicio de hematología de tercer nivel de atención en salud a la brevedad posible con la finalidad de que tengan el mejor pronóstico. El tratamiento de inducción a la remisión en pacientes con LMA mayores de 65 años con venetoclax + azacitidina, de acuerdo con las guías internacionales como *la National Comprehensive Cancer Network*,[21] tiene las mejores tasas de respuesta completa, así como un periodo libre de enfermedad y presenta una supervivencia global (OS) de 17.5 meses si se compara con el tratamiento estándar en México citarabina + antraciclina (7+3) cuya OS es de 7.1 meses.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. Newell LF, Cook RJ. Advances in acute myeloid leukemia. BMJ. 2021;375:2026. doi: 10.1136/bmj.n2026
2. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(1):16-27. doi: 10.6004/jnccn.2021.0002
3. Arana-Luna LL, Alvarado-Ibarra M, Silva-Michel LG, et al. Consensus in acute myeloid leukemia in Mexico. Gac Med Mex. 2022;158(M3):M1-48. doi: 10.24875/GMM.M21000598
4. Thol F, Ganser A. Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. Curr Treat Options Oncol. 2020;21(8):66. doi: 10.1007/s11864-020-00765-5
5. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. Int J Lab Hematol. 2020;42(1):3-15. doi: 10.1111/ijlh.13135
6. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020; 383(14):1358-74. doi: 10.1056/NEJMra1904794
7. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. R I Med J. 2020;103(3):38-40. Disponible en: http://rimed.org/rimedicaljournal/2020/04/2020-04-38-hem-onc-pelcovits.pdf
8. Weinberg OK, Porwit A, Orazi A, et al. The International Consensus Classification of acute myeloid leukemia. Virchows Arch. 2022;482(1):27-37. doi: 10.1007/s00428-022-03430-4
9. Bahoush G, Vafapour M, Kariminejad R. New translocation in acute myeloid leukemia M4 eos. Leuk Res Rep. 2020;14: 1000209. doi: 10.1016/j.lrr.2020.100209
10. Arber DA, Campo E, Jaffe ES. Advances in the Classification of Myeloid and Lymphoid Neoplasms. Virchows Arch. 2023; 482(1):1-9. doi: 10.1007/s00428-022-03487-1
11. Koenig KL, Sahasrabudhe KD, Sigmund AM, et al. AML with Myelodysplasia-Related Changes: Development, Challenges, and Treatment Advances. Genes (Basel). 2020;11(8):845. doi: 10.3390/genes11080845
12. Mannelli F, Bencini S, Piccini M, et al. Multilineage Dysplasia as Assessed by Immunophenotype in Acute Myeloid Leukemia: A

Prognostic Tool in a Genetically Undefined Category. Cancers (Basel). 2020;12(11):3196. doi: 10.3390/cancers12113196
13. Del Principe MI, De Bellis E, Gurnari C, et al. Applications and efficiency of flow cytometry for leukemia diagnostics. Expert Rev Mol Diagn. 2019;19(12):1089-97. doi: 10.1080/14737159.2019.1691918
14. Galera PK, Jiang C, Braylan R. Immunophenotyping of Acute Myeloid Leukemia. Methods Mol Biol. 2019;2032:281-96. doi: 10.1007/978-1-4939-9650-6_15
15. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2021;138(26):2753-67. doi: 10.1182/blood.2021013626
16. Ouyang G, Xu Z, Jiang D, et al. Clinically useful flow cytometry approach to identify immunophenotype in acute leukemia. J Int Med Res. 2019;47(4):1483-92. doi: 10.1177/0300060518819637
17. Abraham TN, Morawiecki P, Flischel A, et al. Aleukemic leukemia cutis. Cleve Clin J Med. 2019; 86(2):85-6. doi: 10.3949/ccjm.86a.18057
18. Du AX, Hung T, Surmanowicz P, et al. Diagnostic challenge of aleukemic leukemia cutis preceding acute myelogenous leukemia: A case report. SAGE Open Med Case Rep. 2020;8: 2050313X20919638. doi: 10.1177/2050313X20919638
19. Kumar R, Kalra SP, Kumar H, et al. Pancytopenia--a six year study. J Assoc Physicians India. 2001;49:1078-81.
20. Jha A, Sayami G, Adhikari RC, et al. Bone marrow examination in cases of pancytopenia. JNMA J Nepal Med Assoc. 2008;47 (169):12-7.
21. National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid Leukemia (Version 1.2023). National Comprehensive Cancer Network; 2022. Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations//GetFileFromFileManagerGuid?FileManagerGuidId=6ba3cd84-3edf-49c6-918d-893dcb0c234b

Casos clínicos
Vol. 61
Núm. 5

Asociación Parkinson-demencia y esclerosis lateral amiotrófica (complejo Guam). Reto diagnóstico, paciente mexicano

Parkinson-dementia and amyotrophic lateral sclerosis association (complex of Guam). Diagnostic challenge, Mexican patient

Crhistian Alejandro Aguilar-Vázquez[1a], Liliana Ivonne Gallardo-González[2b], Alejandra Diana Raymundo-Carrillo[2c], Luis Carlos Reyes-Sosa[1d], Elizabeth Scarlette Martínez-Romo[2e]

Resumen

Introducción: el complejo parkinsonismo-demencia-esclerosis lateral amiotrófica fue descrito por primera vez en las islas de Guam. Esta patología presentó su pico de incidencia en los años 50. Debido a la rareza de la asociación, informamos sobre un caso clínico que la presenta. El objetivo fue describir las implicaciones nosológicas y patogénicas de este trastorno neurodegenerativo, ya que no es frecuente encontrar esta asociación en nuestra población.

Caso clínico: presentamos un caso de origen latinoamericano que inicialmente se manifestó con síntomas sistémicos de más de 6 años de evolución, con posteriores alteraciones cognitivas. Después presentó alteraciones de la marcha y síntomas motores sugestivos de parkinsonismo con datos atípicos y datos de enfermedad de motoneurona. Se hicieron estudios de extensión que confirmaron hallazgos compatibles con afectación en motoneurona superior e inferior. Observamos mutación en gen *POLG*, relacionada con síndrome de depleción mitocondrial.

Conclusión: a pesar del conocimiento de esta asociación, es una entidad cuyo diagnóstico clínico puede ser muy difícil de obtener. Además, no se han identificado del todo los mecanismos moleculares, se han excluido los genes más comunes relacionados con parkinsonismos y esclerosis lateral amiotrófica e incluso se intentó localizar el *locus*, sin lograr resultados certeros. Desafortunadamente al ser una enfermedad neurodegenerativa el pronóstico es fatal, sin que haya tratamiento modificador de la enfermedad.

Abstract

Background: The Amyotrophic Lateral Sclerosis-Parkinsonism-Dementia Complex (ALS-PDC) was first described in the islands of Guam. This pathology presented its peak incidence in the 1950s. Due to the rarity of the association, we report a clinical case with this complex. The objective was to describe the nosological and pathogenic implications of these neurodegenerative disorder, since they are not frequent to find in our population.

Clinical case: We present a case of Latinoamerican origin who initially manifested systemic symptoms of more than 6 years of evolution, with subsequent cognitive alterations. Later, patient began with gait disturbances and motor symptoms suggestive of parkinsonism with atypical data and data of motor neurone disease (MND). More studies were carried out and confirmed findings compatible with upper and lower motor neuron involvement. A mutation in the *POLG* gene was observed, related to mitochondrial depletion syndrome.

Conclusion: Despite the knowledge of this association, it is an entity whose clinical diagnosis could be very difficult to achieve. In addition, molecular mechanisms have not been fully identified, the most common genes related to Parkinsonism and ALS have been excluded, and even attempts to locate the locus were made, without achieving accurate results. Unfortunately, being a neurodegenerative disease, the prognosis is fatal, with no disease-modifying treatment.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Servicio de Neurología. Ciudad de México, México
[2]Petróleos Mexicanos, Hospital Regional PEMEX Poza Rica, Servicio de Medicina Interna. Poza Rica, Veracruz, México

ORCID: 0000-0001-6400-2564[a], 0000-0002-7470-4217[b], 0000-0002-5125-6343[c], 0000-0002-7646-507X[d], 0000-0002-8681-1108[e]

Palabras clave
Parkinsonismo
Demencia
Esclerosis Lateral Amiotrófica
Enfermedades Neurodegenerativas

Keywords
Parkinsonism
Dementia
Amyotrophic Lateral Sclerosis
Neurodegenerative Diseases

Fecha de recibido: 11/12/2022

Fecha de aceptado: 13/03/2023

Comunicación con:
Crhistian Alejandro Aguilar Vázquez
crhistian.aguilar.v@gmail.com
55 8562 9783

Cómo citar este artículo: Aguilar-Vázquez CA, Gallardo-González LI, Raymundo-Carrillo AD, *et al.* Asociación Parkinson-demencia y esclerosis lateral amiotrófica (complejo Guam). Reto diagnóstico, paciente mexicano. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):677-84. doi: 10.5281/zenodo.8316479

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

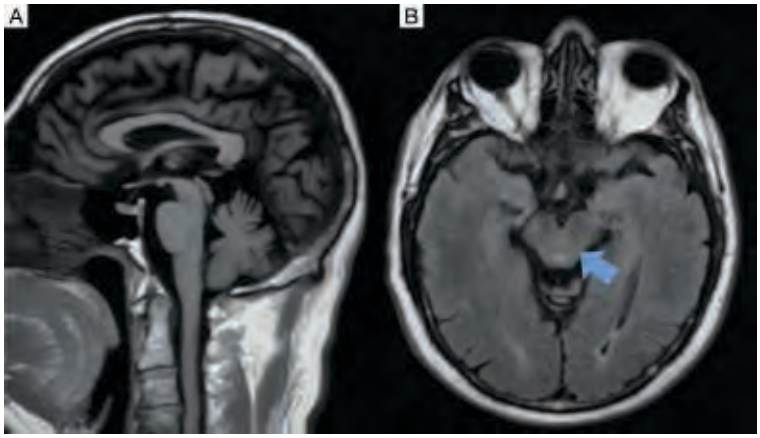
La enfermedad de Parkinson es el trastorno del movimiento de tipo hipocinético más caracterizado. Es importante diferenciarlo de los parkinsonismos atípicos, que son formas clínicas de curso más progresivo y degenerativo. Asimismo, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad de la motoneurona que puede llegar a acompañarse de parkinsonismo en un 5-17%.[1] Es bien documentada la asociación entre ambas enfermedades, la cual fue descrita por primera vez en las islas de Guam, donde es conocida como enfermedad Lytico-Bodig. Esto es consecuente con su traducción en idioma *guajan* o chamorro: *lytico* debido a la parálisis atribuible a la ELA, *bodig* atribuible a la "pereza" dentro del espectro parkinsoniano. Esta patología presentó su pico de incidencia en los años 50 del siglo pasado.[2] Actualmente encontramos en su mayoría casos reportados en Guam, Nueva Guinea y Japón; fuera de esta zona, encontramos pocos casos reportados. Su edad de presentación va de los 54 a los 74 años. La enfermedad sigue siendo degenerativa y mortal sin tener tratamiento modificador de la enfermedad.

Caso clínico

Hombre de 73 años de edad de origen latinoamericano, con antecedente de madre con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer con panel genético negativo; hermano con diagnóstico de ELA; hermana con diagnóstico de enfermedad de Parkinson. La sintomatología progresiva comenzó desde el año 2016 y se caracterizó por síntomas progresivos de hiposmia, hipoacusia, estreñimiento e insomnio, los cuales ameritaron valoración por otorrinolaringología y audiología, sin conclusión diagnóstica. En el año 2020 los familiares notaron que el paciente presentaba problemas en la memoria episódica, olvidos de objetos de la vida cotidiana, problemas de ganancias en su negocio (de comercio). Estos síntomas fueron progresivos hasta que el paciente empezó a tener limitación en las tareas diarias, como al manejar y al cambiar las velocidades, además de al salir de su casa. A finales de ese año el paciente comenzó a presentar debilidad muscular distal, manifestada al abrir botellas, cepillarse los dientes, lo cual progresó de forma insidiosa, no fluctuante, sin predominio de horario.

En enero de 2021 el paciente comenzó con alteraciones de la marcha, las cuales condicionaron caídas frecuentes hasta más de 6 veces a la semana, esto debido a inestabilidad postural. El paciente acudió a valoración en mayo. Se le hizo test de MoCA de 16 puntos con alteraciones en la fluidez del lenguaje y repetición de oraciones; en la abstracción, recuerdo diferido y problemas visuoespaciales y disejecutivos. El test de Luria dio positivo. El paciente presentó facie hipomímica, emitió con hipofonía, entrecortado y lento, y presentó reflejo nauseoso disminuido, rigidez generalizada de predominio izquierdo, hipotrofia generalizada, bradicinesia de predominio izquierdo, fuerza 4/5 generalizada, reflejos de estiramientos musculares 3/4, reflejos abdominocutáneos abolidos, signos de Hoffmann y Trömner presentes de forma bilateral, respuesta plantar extensora bilateral, fasciculaciones en extremidades inferiores evocadas al tacto, marcha con pasos cortos, congelamiento de la marcha al giro, *pull* test positivo (inestabilidad postural). Se manejó con levodopa carbidopa a una dosis gradual. Al seguimiento a los 3 meses el paciente había presentado nula mejoría en cuanto a los síntomas parkinsónicos, aumento de la debilidad muscular y persistieron los datos de motoneurona inferior y superior. Con estos hallazgos se realizó resonancia magnética (RM) del encéfalo (figura 1).

Figura 1 Resonancia magnética sagital en ponderación T1 y axial en ponderación axial FLAIR



A: se aprecia disminución del volumen a nivel mesencefálico, con volumen de puente conservado, a nivel cortical con aumento de diámetro de surcos y cisuras. B: se aprecia atrofia mesencefálica, concavidad en tegmento mesencefálico (flecha azul)

La velocidad de neuroconducción (VCN) presentó neuropatía axonal motora de miembros torácicos en relación con atrofia y neuroconducción sensitiva sin alteraciones. La electromiografía (EMG) presentó datos de denervación activa (aumento de actividad insercional, potenciales de fibrilación, fasciculación) y reinervación crónica (potenciales de acción de la unidad motora polifásicos, y bajo reclutamiento a la contracción máxima) en los 5 segmentos corporales, lo cual es compatible con enfermedad de motoneurona (figuras 2, 3 y 4).

La EMG mostró un aumento de actividad insercional en músculos deltoides, bíceps, tríceps, extensor digital común bilateral y músculos linguales de forma bilateral. Se observaron abundantes potenciales de fibrilación y predominó la fasciculación en los músculos de los miembros torácicos. Durante la contracción, se observó una activación del potencial de acción de la unidad motora (PAUM) de forma polifásica y de gran amplitud. Y a máxima contracción se observó una disminución del reclutamiento en la mayoría de los músculos evaluados.

Figura 2 Velocidades de neuroconducción sensitivas

Neuroconduccion Sensitiva:

Nerve and Site	Peak Latency	Amplitude	Segment	Onset Latency	Distance	Conduction Velocity
N. Mediano bilateral						
Muñeca izq	3.2 ms	39 µV	Indice-Muñeca izq	2.5 ms	140 mm	56 m/s
Muñeca der	3.2 ms	31 µV	Indice-Muñeca der	2.5 ms	140 mm	56 m/s
N. Cubital bilateral						
Izquierdo	3.1 ms	29 µV	Izquierdo-5o dedo	2.4 ms	140 mm	57 m/s
Derecho	2.9 ms	33 µV	Derecho-5o dedo	2.2 ms	140 mm	64 m/s
Sural						
Izquierdo	2.9 ms	20 µV	Izquierdo-Cara lateral del pie	2.6 ms	120 mm	49 m/s
Derecho	3.4 ms	17 µV	Derecho-Cara lateral del pie	3.0 ms	120 mm	46 m/s
Peroneo Superficial						
Izquierdo	4.1 ms	12 µV	Izquierdo-Cara lateral del pie	3.5 ms	120 mm	44 m/s
Derecho	4.1 ms	14 µV	Derecho-Cara lateral del pie	3.3 ms	120 mm	46 m/s

Estudio de neuroconducción sensitiva normal en las 4 extremidades

Figura 3 Velocidades de neuroconducción motoras

Neuroconduccion Motora:

Nerve and Site	Latency	Amplitude	Segment	Latency Difference	Distance	Conduction Velocity
N. Mediano						
Muñeca Izq	3.5 ms	**3.5 mV**		ms	mm	m/s
Codo Izq	7.5 ms	**3.6 mV**	Muñeca Izq-Codo Izq	4.0 ms	200 mm	50 m/s
Muñeca Der	3.5 ms	**2.0 mV**		ms	mm	m/s
Codo Der	7.1 ms	**1.4 mV**	Muñeca Der-Codo Der	3.6 ms	200 mm	56 m/s
N. Cubital.						
Muñeca Izq	3.4 ms	**3.0 mV**		ms	mm	m/s
Codo Izq	7.1 ms	**2.6 mV**	Muñeca Izq-Codo Izq	3.7 ms	215 mm	58 m/s
Muñeca Der	3.1 ms	**2.6 mV**		ms	mm	m/s
Codo Der	7.0 ms	**2.4 mV**	Muñeca Der-Codo Der	3.9 ms	215 mm	55 m/s
N. Tibial						
Tobillo izq	4.1 ms	7.8 mV		ms	mm	m/s
H. Poplíteo izq	10.8 ms	6.9 mV	H. Poplíteo izq-Tobillo izq	6.7 ms	350 mm	52 m/s
Tobillo der	3.8 ms	5.8 mV		ms	mm	m/s
H. Poplíteo der	10.2 ms	4.4 mV	H. Poplíteo der-Tobillo der	6.4 ms	350 mm	55 m/s
N. Peroneo bilateral						
Tobillo izq	4.7 ms	9.5 mV		ms	mm	m/s
C. Peroné izq	11.2 ms	8.0 mV	C. Peroné izq-Tobillo izq	6.5 ms	270 mm	42 m/s
Tobillo der	4.5 ms	7.7 mV		ms	mm	m/s
C. Peroné der	10.7 ms	7.2 mV	C. Peroné der-Tobillo der	6.2 ms	270 mm	44 m/s

Neuroconducción motora con amplitudes disminuidas de leve a moderada en extremidades torácicas, compatible con patrón axonal

Figura 4 Electromiografía de las 4 extremidades, segmento axial y de región bulbar

Electromiografía:

		Spontaneous and/or Volitional Activity						Maximum Volitional Activity		
Muscle	Incerc	Fibs	+Waves	Fasc's	Poly	Amp	Dur	Amp	Pattern	Effort
Deltoid.R	Increm	1+	1+	None	Many	1903	16.1	-	Moderate	Sub-maximum
Biceps Brachii.R	Increm	None	None	2+	Few	7253	16.1	-	Discrete	Sub-maximum
Triceps.R	Increm	None	None	2+	Few	2156	14.5	-	Discrete	Sub-maximum
Extn. Dig. Com.R	Increm	1+	None	2+	Few	12610	10.6	-	Discrete	None
1st Dorsal Int.R	Increm	4+	4+	3+	Many	12344	8.3	-	None	None
Vastus Lat.R	Normal	None	None	None	None	1538	11.0	-	Moderate	Sub-maximum
Tibialis Ant.R	Normal	None	None	None	Few	5315	11.2	-	Full	Maximum
Gastroc. Med H.R	Normal	None	None	None	Few	2741	8.8	-	Discrete	Sub-maximum
Deltoid.L	Increm	2+	3+	2+	Few	1787	16.8	-	Moderate	Sub-maximum
Biceps Brachii.L	Increm	1+	1+	2+	Few	7530	14.5	-	Moderate	Sub-maximum
Triceps.L	Increm	1+	1+	3+	Few	2398	12.3	-	Moderate	Sub-maximum
Extn. Dig. Com.L	Increm	1+	1+	2+	Many	7274	13.8	-	Discrete	Sub-maximum
1st Dorsal Int.L	Increm	4+	3+	3+	Few	17810	9.3	-	Discrete	Sub-maximum
Vastus Lat.L	Increm	1+	None	None	Few	4551	12.9	-	Discrete	Sub-maximum
Tibialis Ant.L	Normal	None	None	None	None	2724	10.3	-	Discrete	Sub-maximum
Gastroc. Med H.L	Normal	None	None	None	None	1976	14.4	-	Moderate	Sub-maximum
Thor Paraspinal.L	Increm	None	None	1+	None	NA	NA	-	NA	NA
Thor Paraspinal.R	Increm	None	None	2+	None	NA	NA	-	NA	NA
Mentalis .L	Increm	4+	2+	-	-	NA	NA	-	NA	NA
Mentalis .R	Increm	3+	1+	None	None	NA	NA	-	NA	NA
Tongue.L	Increm	2+	--	--	-	NA	NA	-	NA	NA
Tongue.R	Increm	2+	None	2+	None	NA	NA	-	NA	NA

El paciente perdió seguimiento un año. Al vover a valoración se encontraba con postración en cama, afásico, aumento de los datos de parkinsonismo y síndrome de motoneurona. Se decidió realizar panel genético que resultó negativo para *C9ORF72*, así como para 143 genes más involucrados en enfermedades neuromusculares y neurodegenerativas, incluidos los genes *VCP*, *MAT3*, asociados a *ELA*, *NOTCH3*, asociado a demencia frontotemporal, sin alteraciones. Se reportó resultado de variante patogénica para el gen *POLG:* C.2209G>C, p.(Gly737Arg), relacionado con síndrome de depleción mitocondrial autosómico dominante y recesivo. Se realizó sesión de asesoramiento genético y el paciente fue informado. En mayo de 2022, el paciente presentaba disfagia y acudió en silla de ruedas, por lo que fue enviado a que se le practicara una gastrostomía. En el cuadro I se indica una serie de casos reportados de la asociación parkinsonismo-demencia y ELA.

Discusión

La asociación parkinsonismo-demencia y ELA son trastornos degenerativos del sistema nervioso central (SNC) que comparten mecanismos fisiopatológicos similares y pueden llegar a desarrollarse en el mismo paciente. La relación entre estos trastornos se observó por primera vez en Guam. Inicialmente la prevalencia de ELA en este lugar era 100 veces más que en cualquier otra población y muchos de estos pacientes presentaban asociación del complejo parkinsonismo-demencia.[3] En la ELA se han encontrado signos y síntomas extrapiramidales debidos a la disfunción nigroestriatal.[4,5] La 5-hidroxitriptamina, también denominada serotonina, producida en el núcleo del rafe, interviene en la regulación de eventos fisiológicos como el control motor, el ciclo vigilia-sueño, la nocicepción, funciones cardiorrespiratorias, la temperatura corporal, la consciencia, el aprendizaje y la memoria.[6] Los receptores de serotonina 5-HT1A/1B y 5-HT2A-C son cruciales en la ELA y en los parkinsonismos atípicos. El primero se localiza en el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo y en ganglios basales. El receptor de 5-HT1B se encuentra en su mayoría en terminales axonales en los ganglios basales y la sustancia negra, así como en terminales presinápticas de GABA y en el talamoestriado y el corticoestriado, las neuronas glutaminérgicas.[7,8] En la enfermedad de Parkinson ocurre pérdida de hasta 56% de las neuronas serotoninérgicas, en especial en ganglios basales, hipotálamo, hipocampo y corteza prefrontal.[9]

Después de 70 años la etiología sigue siendo poco clara. Existen muchas hipótesis incluida la toxina de las cícadas, la beta-metilamino-L-alanina tóxica, la escasez de ingesta de minerales, el cambio de estilo de vida occidentalizado, el aspecto genético, etcétera. A nivel patológico, es una proteinopatía múltiple compuesta por tau, alfa-sinucleína y TDP-43.[10] Estos hallazgos implican que pueden existir uno o más desencadenantes que inducen esta enfermedad en pacientes con susceptibilidad genética.

La sintomatología inicial de nuestro paciente fueron los síntomas prodrómicos aparentes de enfermedad de Parkinson y posteriormente el deterioro cognitivo. Sin embargo,

Cuadro I Serie de casos reportados de asociación parkinsonismo-demencia y ELA en el mundo

Autor(es) y año	País	Población	Edad	Resultados
Hirano *et al*., 1961	Islas de Guam	47 casos de parkinsonismo, deterioro cognitivo y ELA	32-66 años Media: quinta y sexta décadas de la vida	La muerte ocurre en un intervalo que va de 3 a 5 años; 7% de las muertes entre la población adulta de Guam. Características clínicas: demencia, el síndrome parkinsoniano y compromiso de la neurona motora
Kimura *et al*., 1982	Nueva Guinea Occidental	97 casos de ELA, 19 casos de enfermedad de Parkinson y 18 de poliomielorradiculitis	Edades medias de inicio de 33, 43 y 26 años	Población evaluada de 7000 habitantes, de los cuales fueron afectados 134 con las enfermedades descritas. No había productos manufacturados (incluyendo metales, cerámica, textiles, petroquímicos, pinturas, tintes o disolventes) disponibles para ellos
Garruto *et al*., 1985	Islas de Guam y Nueva Guinea Occidental	Población de Islas Guam y de Nueva Guinea, cerca de 3200 personas se evaluaron	De la cuarta a la séptima década de la vida	Disminución en la incidencia de pacientes con parkinsonismo, demencia y ELA nacidos después del año 1920. Proporción hombre-mujer casi 1:1
Okumiya *et al*., de 2001 a 2012	Papúa, Indonesia	46 casos de ELA o parkinsonismo dentro de un rango de población de 7000 (2001-2002) a 13,900 (2007-2012)	Mediana de la quinta a la sexta década de la vida	46 casos consistieron en 17 casos probables-definidos de ELA y 3 con demencia 13 casos de superposición de ELA y parkinsonismo y 5 con demencia 16 casos de parkinsonismo y uno con demencia agregada Disminución notable respecto a hace 30-35 años
Manno, 2013	Italia, Palermo	2 casos de ELA con enfermedad de Parkinson	Hombre 55 y mujer de 69 años	2 pacientes que desarrollaron enfermedad de Parkinson y ELA. Durante su evolución hubo sobreposición como entidad nosológica distinta

debido a la carencia de estudio histopatológico es difícil dilucidar si las alteraciones cognitivas se debían al complejo parkinsonismo-demencia y ELA, o era parte de la asociación de ELA con demencia frontotemporal. En el primero de los casos, la asociación se manifiesta en aproximadamente 5% de los casos, los cuales tienen hallazgos neuropatológicos superpuestos, con ovillos neurofibrilares que contienen proteínas tau en médula espinal y el cerebro.[11] Aunque actualmente se reconoce más cercana la asociación de ELA y la demencia frontotemporal familiar, relacionada con el gen *MAPT* o sin mutaciones en él.[12,13] Nuestro paciente presentaba antecedentes heredofamiliares de demencia de Alzheimer; sin embargo, los fenotipos clínicos y genéticos de hoy en día varían mucho con los de hace 15 años.

En cuanto a la ELA tiene una prevalencia de 4 a 5 por cada 100,000 personas,[14] con una mayor concentración en la isla de Guam y la península de Kii de Japón. Lo más característico clínicamente es el compromiso motor progresivo, el cual llega hasta la limitación de los músculos bulbares y respiratorios. Algunos pacientes también experimentan cambios en la expresión emocional o anomalías cognitivas.[15] Los criterios diagnósticos usados actualmente son los del Escorial y Awaji.[16] Con base en la certeza diagnóstica de la evaluación clínica, los pacientes pueden clasificarse como ELA definitiva, ELA probable o ELA posible. Este paciente cumplió con el criterio de ELA definitiva por evidencia clínica y por electromiografía de neurona motora superior o inferior en 3 o más regiones. Debido a la rareza del complejo Guam, no hay criterios diagnósticos basados en la evidencia, pero existe consenso. Un paciente debe cumplir con los criterios de ELA, parkinsonismo y deterioro cognitivo, sumados a las alteraciones genéticas.[11]

Nuestro paciente presentó una mala respuesta a la levodopa. La respuesta adecuada a la levodopa es un criterio de apoyo para diagnóstico de la enfermedad de Parkinson con base en la MDS de 2015.[17] Por tanto, refuerza que este caso sea una forma de parkinsonismo atípico. Es bien reconocida la asociación entre pacientes con enfermedad de Parkinson y que desarrollaron ELA, la cual es conocida como enfermedad de Brait-Fahn-Schwartz,[18] en la que se comparten diferentes bases patogénicas en común. Enfermedades como atrofia multisistémica, la para-

plejia espástica hereditaria, las atrofias espinocerebelosas y la degeneración del lóbulo frontotemporal son trastornos de la neurona motora con parkinsonismo. Sin embargo, en la ELA los síntomas parkinsónicos están presentes en un rango del 5 al 17%[19] y los síntomas más frecuentes son inestabilidad postural, rigidez y bradicinesia.

Estudios de neuroimagen y de neurofisiología

Por los hallazgos clínicos es necesario realizar estudios de RM de neuroeje, para descartar hallazgos típicos de parkinsonismos atípicos como el signo Hot-Cross-Bun, hiperintensidad putaminal bilateral, atrofia de colículos y mesencefálica, atrofia cortical asimétrica frontoparietal, etcétera. Al momento no se pueden establecer signos sugerentes de la asociación Parkinson-demencia y ELA por RM,[20] por lo que los hallazgos muchas veces se relacionan con el tipo de parkinsonismo que presenta cada paciente. En un estudio realizado en la península Kii, se encontró como manifestación predominante la atrofia de leve a severa de los lóbulos frontal y temporal.[9] En enfermedad de la motoneurona, la RM nos ayuda a excluir una explicación alternativa como radiculomielopatía cervical o alguna otra causa estructural, la cual puede explicar los hallazgos de motoneurona inferior y superior. Es posible realizar en estos pacientes tomografía computarizada (TC) por emisión de fotón único la cual hace evidente la disminución en el flujo sanguíneo cerebral del lóbulo frontal y del temporal.[17]

Como complemento diagnóstico y al tener los hallazgos clínicos de enfermedad de motoneurona, es necesario realizar estudios de VCM y la EMG, que son herramientas útiles para confirmar la ausencia de afectación sensorial y el patrón neurogénico de la enfermedad.[15]

Diagnóstico diferencial

Al tener un paciente con hallazgos aislados de debilidad difusa, se debe considerar en miopatía, defecto en la transmisión de la unión neuromuscular, polirradiculopatía o una polineuropatía de predominio motor. Una miopatía se puede excluir por la falta de elevación de la creatina quinasa (< 1000 U/L),[21] la afectación de predominio proximal; si son hereditarias, la edad de presentación es más temprana, y el patrón debe ser miopático en la EMG. El que exista afectación sensorial en los estudios de conducción nerviosa nos hablaría de polineuropatía adquirida o hereditaria. Y si además el patrón es de características desmielinizantes, nos haría pensar en polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica o neuropatía motora multifocal, los cuales muchas veces son diagnósticos diferenciales.[21] Otros procesos que se deben descartar son infecciosos (virus varicela-zóster, citomegalovirus, virus del Nilo Occidental, enfermedad de Lyme, HTLV-1/HTLV-2 o VIH) o neoplásicos (linfoma o neoplasia carcinomatosa). En cuanto a los cuadros de parkinsonismo, generalmente entre las formas atípicas que se presentan con demencia se encuentra la parálisis supranuclear de la mirada, la cual tiene 7 subtipos clínicos y todos se acompañan de demencia, además de que hay una variedad que comparte síntomas y signos con ELA. El otro parkinsonismo frecuente que se acompaña de demencia es la degeneración corticobasal, que en este caso se acompaña de demencia frontotemporal variante conductual o con afasia progresiva primaria.[22] Por las alteraciones visoespaciales, del lenguaje y el test de Luria positivo, parece que nuestro paciente tenía una demencia de predominio anterior.

Genética del complejo Guam

Por último, el complejo Guam actualmente se considera que comparte componentes tanto genéticos como ambientales (cícadas, deficiencia de minerales, agentes infecciosos, toxicidad por metales pesados), debido a la disminución de la incidencia de la enfermedad en estas áreas y a los cambios agrícolas que también ha habido en la zona.[23] Sin embargo, aún no es posible dar una explicación patogénica compartida. El análisis de diferentes genes en esta asociación se ha reportado principalmente en la expansión de la repetición del hexanucleótido C9ORF72 en 89 individuos de la población de Guam/de las Islas Marianas afectada por ELA y demencia frontotemporal, y no encontró ninguna correlación.[23] También se ha reportado la expansión y mutaciones SOD1 en pacientes con parkinsonismo-demencia y ELA de la península de Kii[24] y en otros familiares que presentan ELA, demencia frontotemporal, enfermedad de Parkinson, ELA-demencia frontotemporal. Se han identificado mutaciones en los genes *TDP43* y *DJ-1* en familias multigeneracionales de parkinsonismo-demencia y ELA.[25] Además de estos genes de asociación, deben descartarse genes que se asocian con formas de parkinsonismo atípico y otras enfermedades neuromusculares. En el caso de nuestro paciente el gen *POLG* está asociado con un síndrome de depleción mitocondrial. Se presenta con múltiples fenotipos clínicos destacados, como neuropatía atáxica sensorial con dismotilidad gastrointestinal y oftalmoplejía. En un adulto se ha evidenciado enfermedad demencial de progresión lenta y parkinsonismo. Si bien puede que dicha alteración esté relacionada con las manifestaciones clínicas, hasta este momento no se tenía reporte alguno. Se recomienda que las pruebas genéticas en caso de ELA y complejo parkinsonismo-demencia siempre sean realizadas por la alta incertidumbre de herencia a otros familiares. Sin embargo en los cuadros de ELA con demencia asociada, pero sin familiar

de primer o segundo grado no se recomienda realizar estas pruebas, porque la mayoría de las ocasiones se debe a ELA esporádicas.[25]

La enfermedad continúa siendo de curso fatal, sin tener tratamiento modificador y con complicaciones respiratorias e infecciosas que llevaran al deceso. El pronóstico es caracterizado hacia una enfermedad progresiva, con una sobrevida de 3 a 5 años y en algunos casos de hasta 10 años de vida después del inicio de los síntomas. En este caso el tratamiento radica en mejorar la calidad de vida que pueda llegar a tener el paciente, además del control de las manifestaciones neuropsiquiátricas.[2] Es importante siempre tener presente el uso de las pruebas genéticas en el complejo Guam y en otras formas de ELA, pues en el futuro se espera la posibilidad de la terapia génica.

Conclusiones

La asociación parkinsonismo-demencia y ELA es una entidad muy poco frecuente con un difícil diagnóstico clínico para los médicos no experimentados, para quienes representa un reto diagnóstico. Debido al pobre pronóstico de la enfermedad y a la limitación funcional que confiere, muchas veces no se puede llegar a concluir el diagnóstico o dar un seguimiento adecuado. La importancia de conocer los datos clínicos de enfermedad de neurona motora, así como la alerta de un parkinsonismo hizo posible normar una conducta diagnóstica desde la primera valoración. El paciente tiene alta carga genética familiar, su mutación es autosómica dominante y recesiva, con alta probabilidad de herencia a otro miembro de su familia; en eso radica la importancia del diagnóstico genético. Actualmente la asociación en el territorio de Guam y las islas Kiri es muy discutida, por lo que no podemos establecer que haya relación alguna con esta localidad. Consideramos relevante el reporte de este caso, dado que ha disminuido drásticamente la asociación entre estas enfermedades desde su aparición. Además, en México predominan los reportes de superposición de las enfermedades, pero sin encontrar casos reportados al momento en la literatura del complejo Guam. Con esta revisión esperamos instar a los médicos para realizar un rápido abordaje diagnóstico.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. Morris HR, Steele JC, Crook R, et al. Genome-wide analysis of the parkinsonism-dementia complex of Guam. Arch Neurol. 2004;61(12):1889-97. doi: 10.1001/archneur.61.12.1889
2. Sánchez-Jerónino H, Hernández-Salazar M, González-Vázquez A, et al. Parkinson-plus: un desafío para su diagnóstico y tratamiento. Rev Esp Med Quir. 2003;8(2):8-14.
3. Arnold A, Edgren DC, Palladino VS. Amyotrophic lateral sclerosis; fifty cases observed on Guam. J Nerv Ment Dis. 1953; 117(2):135-9.
4. Kato S, Oda M, Tanabe H. Diminution of dopaminergic neurons in the substantia nigra of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathol Appl Neurobiol. 1993;19(4):300-4. doi: 10.1111/j.1365-2990.1993.tb00444.x
5. Desai J, Swash M. Extrapyramidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67(2):214-6. doi: 10.1136/jnnp.67.2.214
6. Vermeiren Y, Janssens J, Van-Dam D, et al. Serotonergic Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinson's Disease: Similar Mechanisms, Dissimilar Outcomes. Front Neurosci. 2018;12:185. doi: 10.3389/fnins.2018.00185
7. Miyazaki I, Asanuma M, Murakami S, et al. Targeting 5-HT(1A) receptors in astrocytes to protect dopaminergic neurons in Parkinsonian models. Neurobiol Dis. 2013;59:244-56. doi: 10.1016/j.nbd.2013.08.003
8. De-Deurwaerdère P, Di-Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: therapeutic implications. Prog Neurobiol. 2017;151:175-236. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.03.004
9. Kokubo Y, Kuzuhara S. Neuroradiological study of patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex on the Kii peninsula of Japan. Arch Neurol. 2003; 60(9):1257-61. doi: 10.1001/archneur.60.9.1257
10. Kokubo Y, Morimoto S, Sasaki R, et al. An immigrant family with Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex. Neurol Sci. 2022;43(2):1423-5. doi: 10.1007/s10072-021-05737-7
11. Poorkaj P, Tsuang D, Wijsman E, et al. TAU as a susceptibility gene for amyotropic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex of Guam. Arch Neurol. 2001;58(11):1871-8. doi: 10.1001/archneur.58.11.1871
12. Zarranz JJ, Ferrer I, Lezcano E, et al. A novel mutation (K317M) in the MAPT gene causes FTDP and motor neuron disease. Neurology. 2005;64(9):1578-85. doi: 10.1212/01.WNL.0000160116.65034.12
13. Wilhelmsen KC, Forman MS, Rosen HJ, et al. 17q-linked frontotemporal dementia-amyotrophic lateral sclerosis without tau mutations with tau and alpha-synuclein inclusions. Arch Neurol. 2004;61(3):398-406. doi: 10.1001/archneur.61.3.398
14. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. Nat Rev Neurol. 2013; 9(11):617-28. doi: 10.1038/nrneurol.2013.203
15. Quinn C, Elman L. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. Continuum (Minneap Minn). 2020;26 (5):1323-47. doi: 10.1212/CON.0000000000000911
16. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, et al. A revision of the El Escorial criteria – 2015. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015;16(5-6):291-2. doi: 10.3109/ 21678421.2015.1049183

17. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30 12): 1591-601. doi: 10.1002/mds.26424
18. Park HK, Lim YM, Kim JS, et al. Nigrostriatal dysfunction in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism. J Neurol Sci. 2011;301(1-2):12-3. doi: 10.1016/j.jns.2010.11.017
19. Pradat PF, Bruneteau G, Munerati E, et al. Extrapyramidal stiffness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Mov Disord. 2009;24(14):2143-8. doi: 10.1002/mds.22762
20. Yeo T, Tan LC. 'Hummingbird' Sign in a Patient with Guam Parkinsonism-Dementia Complex. J Mov Disord. 2017;10(3): 145-8. doi: 10.14802/jmd.17025
21. Gwathmey K. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Its Variants. Continuum (Minneap Minn). 2020;26(5):1205-23. doi: 10.1212/CON.0000000000000907
22. Greene P. Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, and Multiple System Atrophy. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(4):919-35. doi: 10.1212/CON.0000000000000751
23. Spencer PS, Palmer V, Kisby G. The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. Neurology. 2009;72(5):474-6.
24. Dombroski BA, Galasko DR, Mata IF, et al. C9orf72 hexanucleotide repeat expansion and Guam amyotrophic lateral sclerosis-Parkinsonism-dementia complex. JAMA Neurol. 2013; 70(6):742-5. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1817
25. Mantero V, Tarlarini C, Aliprandi A, et al. Genetic Counseling Dilemmas for a Patient with Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis, Frontotemporal Degeneration & Parkinson's Disease. J Genet Couns. 2017;26(3):442-6. doi: 10.1007/s10897-017-0088-5

Casos clínicos
Vol. 61
Núm. 5

Sangrado de tubo digestivo alto como presentación clínica del linfoma no Hodgkin

Upper digestive tract bleeding as a clinical presentation of non-Hodgkin's lymphoma

René Medina-Marroquín[1a], Iván González-Godínez[1b], Carlos de Jesús Maldonado-López[1c], Ana Cristina Calzada-Rascón[1d]

Resumen

Introducción: el linfoma no Hodgkin (LNH) es un grupo de tumores malignos de los tejidos linfoides nodales y extranodales, y está asociado a enfermedades autoinmunes, principalmente artritis reumatoide (AR). La presentación extranodal se observa en el 40% y afecta principalmente el tracto gastrointestinal en el 3% de los casos; el sangrado de tubo digestivo es una causa rara de presentación clínica que requiere un abordaje diagnóstico detallado.

Caso clínico: mujer de 55 años con antecedente de AR que ingresó a un servicio de medicina interna por sangrado de tubo digestivo; presentó datos clínicos de trombosis venosa profunda en miembro pélvico izquierdo y síndrome consuntivo en estudio. Durante su abordaje se identificó con infartos esplénicos y hepáticos, así como múltiples conglomerados ganglionares, por lo que se practicó biopsia de ganglio axilar que reportó proliferación neoplásica de células linfoides y aspirado de médula ósea con presencia de infiltración linfoplasmocitaria, con lo que se determinó diagnóstico de linfoma no Hodgkin estadio IV. La paciente fue enviada a un hospital de tercer nivel para inicio de tratamiento.

Conclusiones: este caso nos muestra lo ya descrito en la literatura, por lo que es de fundamental importancia hacer un abordaje integral de los hallazgos clínicos en pacientes con factores de riesgo previamente identificados, con el objetivo de lograr un diagnóstico etiológico que permita una terapéutica temprana para mejorar su sobrevida.

Abstract

Background: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is a group of malignant tumors of the nodal and extranodal lymphoid tissues, and it is associated with autoimmune diseases, mainly rheumatoid arthritis (RA). Extra nodal presentation is observed in 40%, mainly affecting the gastrointestinal tract in 3% of cases, with bleeding in the digestive tract being a rare cause of clinical presentation that requires a detailed diagnostic approach.

Clinical case: 55-year-old female with a history of RA, admitted to an internal medicine service due to bleeding in the digestive tract; patient presented clinical data of deep vein thrombosis in the left pelvic limb and consumptive syndrome under study. During her approach she was identified with splenic and liver infarctions, as well as multiple lymph node conglomerates, due to which it was performed an axillary lymph node biopsy reporting neoplastic proliferation of lymphoid cells, and bone marrow aspirate with presence of lymphoplasmacytic infiltration, with which a diagnosis of stage IV non-Hodgkin lymphoma was made. Patient was sent to a third-level hospital to start treatment.

Conclusions: This case shows us what has already been described in literature, which is why it is of fundamental importance to carry out a comprehensive approach of clinical findings in patients with previously identified risk factors, with the aim of achieving an etiological diagnosis that allows early therapy to improve their survival.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 47 "Vicente Guerrero", Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-6764-0115[a], 0000-0003-0917-638X[b], 0000-0001-9097-8472[c], 0000-0002-7409-7832[d]

Palabras clave	Keywords
Linfoma	Lymphoma
Artritis Reumatoide	Rheumatoid Arthritis
Hemorragia	Hemorrhage
Hematología	Hematology

Fecha de recibido: 17/10/2022 **Fecha de aceptado**: 21/03/2023

Comunicación con:
René Medina Marroquín
renemedinam@icloud.com
55 3104 7978

Cómo citar este artículo: Medina-Marroquín R, González-Godínez I, Maldonado-López CJ, *et al.* Sangrado de tubo digestivo alto como presentación clínica del linfoma no Hodgkin. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):685-90. doi: 10.5281/zenodo.8316481

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

El linfoma no Hodgkin (LNH) es un grupo diverso de tumores malignos de los tejidos linfoides derivados de la expansión clonal de células B, células T, células NK o sus progenitores. Se pueden originar en los ganglios linfáticos, así como en órganos hematopoyéticos como el tracto digestivo, los pulmones, la piel, el bazo y la médula ósea.[1] Los LNH son más frecuentes en la población mayor de 50 años, con una incidencia reportada en México de 4.5/100,000 habitantes.[2,3] Los procesos inflamatorios crónicos con afectación a mucosas (como la enfermedad inflamatoria intestinal), el uso crónico de fármacos antimetabolitos (como el metrotexato) e incluso procesos infecciosos crónicos por virus oncogénicos (como el virus de Epstein Barr) se han visto estrechamente relacionados con el desarrollo de trastornos linfoproliferativos, y se ha observado una regresión de los mismos ante la suspensión del factor desencadenante.[4,5] Los trastornos que pueden estar asociados con el LNH incluyen artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, e incluso incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad.[6]

Una de las principales teorías propuestas para explicar el vínculo entre la AR y el linfoma se relaciona con la gravedad de la reacción inflamatoria y la actividad de la enfermedad, que podría desempeñar un papel importante en la linfomagénesis. Hay evidencia que sugiere que el riesgo de desarrollar linfoma es mayor después de una AR grave y más activa que con formas más leves de la enfermedad. El factor de supervivencia de células B-BAFF (factor activador de células B, de la familia TNF), que está relacionado con la maduración de células B, también está elevado en pacientes con AR. De hecho, BAFF puede desempeñar un papel en la promoción de los linfomas de células B.[7,8]

La presentación clínica suele ser inespecífica.[9] La presentación en órganos linfoides secundarios se muestra hasta en el 40% de los casos y afecta pulmón, huesos, piel y principalmente el tracto gastrointestinal, sobre todo a nivel gástrico. El sangrado de tubo digestivo es una causa poco frecuente de presentación clínica y se reporta en el 19% de los casos, principalmente de estirpe B como el linfoma MALT, el linfoma difuso de células grandes, el linfoma folicular y el linfoma del manto, que representan más del 96% de los casos.[10,11,12,13,14] La estadificación clínica se da mediante la clasificación Ann Arbor, modificada por Coswold.

No existe una imagen endoscópica patognomónica, ya que puede presentarse como una lesión focal o extensa, con alteraciones superficiales de la mucosa, protrusión, infiltración difusa, ulceración, engrosamiento de pliegues gástricos e incluso mostrar una mucosa de apariencia habitual.[15,16,17] El diagnóstico diferencial debe abarcar los principales linfomas gástricos y se basa en la inmunohistoquímica.[18] Los tumores gástricos representan del 3 al 5% de las causas de hemorragia digestiva alta, y la neoplasia más frecuente es el adenocarcinoma gástrico, muy por delante de otro tipo de tumores como los linfomas, de los cuales los linfomas derivados de células T son excepcionales en esta localización.[19]

Los factores pronósticos se pueden dividir en aquellos relacionados principalmente con el paciente (edad y estado funcional), los relacionados con el tumor en sí (estadio, carga tumoral, fracción proliferativa, afectación extraganglionar), los relacionados con indicadores de agresividad (LDH nivel sérico, niveles de 2-microglobulina, fracción proliferante) y los relacionados con la estrategia terapéutica. El Índice pronóstico internacional (IPI), que valora el estadio, el LDH y el estado funcional es el más utilizado en la práctica clínica y es útil para estratificar a los pacientes menores o mayores de 60 años. Las tasas de recaída son del 10 al 20% entre los pacientes con bajo riesgo de IPI y del 30 al 50% en pacientes con una puntuación de IPI > 2.[20,21,22]

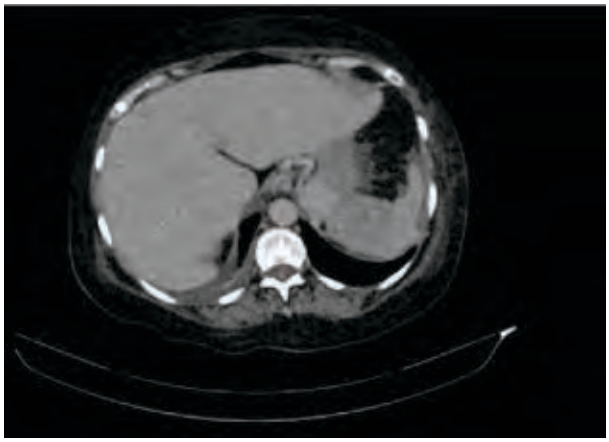
Caso clínico

Mujer de 53 años, con antecedente de AR de 15 años de diagnóstico en tratamiento con metotrexato, resto de antecedentes sin datos de importancia, la cual presentó cuadro clínico 8 meses antes (de acudir a nuestro servicio) con astenia y adinamia de forma progresiva, palidez de tegumentos, alzas térmicas no cuantificadas de predominio nocturno, pérdida de peso no intencionada de 15 kg en 6 meses aproximadamente, sin valoración ni seguimiento médico, a lo que se agregó 3 meses después disnea de grandes a medianos esfuerzos, y cuya sintomatología se agudizó 5 días antes (de acudir a nuestro servicio), aunada a sangrado de tubo digestivo alto (STDA), caracterizado por evacuaciones melénicas abundantes, 3 evacuaciones en 24 horas, hematemesis en 2 ocasiones, escasas, sin causa aparente (en el anexo se exponen otros casos de STDA). La paciente negó consumo de analgésicos no esteroideos (AINE) y tuvo aumento de volumen en la pierna izquierda, la cual le dolía y tenía la presencia de edema y eritema, con limitación a la movilidad, motivo por el cual acudió a (nuestro) Servicio de Urgencias.

Durante su hospitalización con anemia severa sin repercusión hemodinámica, se transfundieron 3 concentrados eritrocitarios sin complicaciones aparentes. Después de su estabilización, se inició abordaje diagnóstico para síndrome consuntivo. Por el cuadro clínico de miembro inferior izquierdo se hizo *US Doppler* que evidenció trombosis

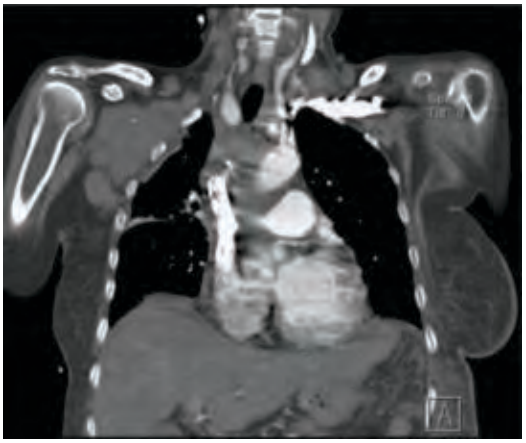
venosa profunda. Se realizó ultrasonido de abdomen por probable hepatopatía por metotrexato, el cual reportó infartos esplénicos y hepáticos, así como presencia de cambios crónicos hepáticos. Se llevó a cabo endoscopía con evidencia de varices pequeñas, sin sangrado activo. Debido a la sospecha de neoplasia por los antecedentes y el cuadro clínico de la paciente, se llevó a cabo tomografía axial simple y contrastada de tórax y abdomen y se encontró hepatoesplenomegalia (figura 1) y múltiples conglomerados ganglionares axilares, mediastinales y paraaórticos que sugerían actividad infiltrativa (figura 2). Esto se valoró por el Servicio de Cirugía General para la realización de biopsia de ganglio axilar derecho, donde se reportó proliferación neoplásica de células linfoides. Posteriormente se valoró por el Servicio de Hematología de la unidad, se solicitaron estudios de laboratorio (cuadro I) y se realizó aspirado de médula ósea en el que se evidenciaron células plasmáticas displásicas y células reticulares, por lo cual se concluyó que había la presencia de infiltración linfoplasmocitaria (figura 3). Con los antecedentes, el cuadro clínico y los estudios complementarios se diagnosticó LNH estadio IV y la paciente fue enviada a hospital de tercer nivel para realización de inmunohistoquímica, estadificación e inicio de tratamiento. En tercer nivel se identificó linfoma difuso de células B con inmunofenotipo B CD20 con sobrecrecimiento de células dendríticas, y la paciente fue valorada para inicio de tratamiento con quimioterapia.

Figura 1 Tomografía simple de abdomen



Se observa hepatomegalia y esplenomegalia significativa, bajo el contexto de una paciente con linfoma extranodal

Figura 2 Tomografía de tórax contrastada



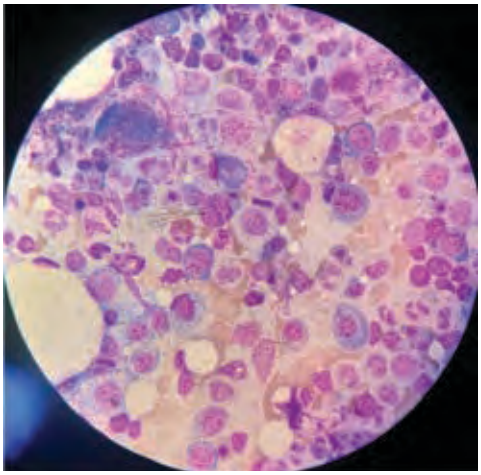
Múltiples conglomerados ganglionares axilares y mediastinales, con realce tras la administración de medio de contraste; el resto de las estructuras anatómicas estuvieron normales

Cuadro I Estudios de laboratorio de la paciente

	07/07/21	14/07/21	21/07/21	28/07/21	04/08/21	14/08/21	24/08/21	01/09/21
Hemoglobina	4.7	7.8	8.0	8.0	8.9	8.6	7.9	7.5
Plaquetas	308,000	385,000	354,000	321,000	308,000	257,000	416,000	437,000
Leucocitos	6.5	7.1	5.8	6.9	7.5	16.3	15.8	12.0
Neutrófilos	5.0	6.1	4.6	4.8	4.9	14.7	14.7	10.3
Linfocitos	0.7	0.8	0.6	0.6	0.8	0.6	0.5	0.3
Glucosa	102	77.1	73.2	74	74.3	80.1	120	86.4
Bilirrubina total	0.5	0.5	0.4	0.5	0.6	0.8	0.9	0.6
Deshidrogenasa láctica	574	655	879	755	1090	1062	730	656
Creatinina	0.6	0.4	0.4	0.6	0.6	1.3	0.4	0.2
Sodio	138	140	140	141	140	137	142	145
Potasio	4.6	3.7	3.8	3.6	4.0	3.8	4.2	4.5
Cloro	105.5	106	104	103	101	95.6	105	107
INR	1.2	-	-	1.2	-	1.1	1.0	1.0
Fibrinógeno	536	-	-	362	-	396	352	322
Dímero D	2100	-	1800	-	-	2118	-	-

Serología para hepatitis B, C y VIH: no reactivo

Figura 3 Aspirado de médula ósea



Vista de 100 x con evidencia de infiltración linfoplasmocitaria

Discusión

Presentamos un caso de LNH en una paciente con antecedente de AR, que se manifiesta característicamente como sangrado de tubo digestivo, el cual fue el motivo de ingreso de la paciente. Esto inicialmente no sugería una etiología linfoproliferativa dada la presentación; se contaba con el antecedente de la patología autoinmune, lo que hacía considerar estos trastornos como parte del diagnóstico diferencial. Este caso nos muestra lo ya descrito en la literatura, por lo que es de fundamental importancia hacer un abordaje integral de los hallazgos clínicos sobre todo en pacientes con factores de riesgo previamente identificados, con el objetivo de lograr un diagnóstico etiológico que permita una terapéutica temprana y una mejor sobrevida de los pacientes con reciente diagnóstico de trastornos linfoproliferativos, dado el potencial de buen pronóstico y respuesta ante los quimioterapéuticos en etapas tempranas de la enfermedad.[23] El abordaje diagnóstico permitió la identificación etiológica del sangrado de tubo digestivo por el cual ingresó la paciente y fue referida al tercer nivel de atención para recibir tratamiento especializado y continuar seguimiento, con lo que se evitó que la enfermedad progresara a estadios tardíos con el riesgo de presentar una menor respuesta al tratamiento. Los pacientes con AR tienen el doble de riesgo de desarrollar LNH si se comparan con la población general, y es el linfoma difuso de células B grandes el subtipo con mayor frecuencia.[24,25] El LNH es una entidad frecuentemente reportada y el linfoma gástrico es la presentación clínica menos frecuentemente descrita en la literatura, sobre todo como manifestación gastrointestinal en la población mexicana, probablemente debido a que su identificación representa un reto terapéutico, sobre todo en los casos en los que predominan las manifestaciones extraganglionares.

La selección del tratamiento depende principalmente del tipo de LNH que la o el paciente padezca, el estadio de su enfermedad, la ubicación del linfoma, su rapidez de progresión, la edad de la/el paciente y los problemas asociados de salud. Las opciones de tratamiento contemplan quimioterapia, terapia biológica, radioterapia y trasplante de células madre. El esquema quimioterapéutico CHOP continúa siendo la piedra angular del tratamiento de los LNH y refuerza su efecto antineoplásico ante la adición de terapias blanco, como el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20, con lo que se crea así la estrategia R-CHOP al agregarse el anticuerpo monoclonal rituximab; además, también puede contribuir al manejo de la AR.[26]

En general, los linfomas de celulas B difusos (LCBD) son tumores malignos agresivos, pero potencialmente curables. La tasa de curación es particularmente alta en pacientes con enfermedad limitada con una supervivencia libre de progresión (PFS) a 5 años es entre el 80 y el 85%. Los pacientes con enfermedad avanzada o enfermedad sintomática tienen una supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años de ≈ 50%.[22] En el presente caso no se pudo estimar un pronóstico a partir del IPI ante la ausencia del marcador 2-microglobulina y fracción proliferante; sin embargo, dado que la paciente se encontraba con una funcionalidad conservada previa al inicio de su padecimiento linfoproliferativo, así como debut en una edad menor de 60 años, se espera un pronóstico favorable a 5 años de hasta el 85% con una tasa de recaída tentativa del 10% en el siguiente año, si se mantiene en vigilancia estrecha con marcadores de progresión de la enfermedad.

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. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998;16(8):2780-95.
2. Andrews CN, John-Gill M, Urbanski SJ, et al. Changing epidemiology and risk factors for gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a North American population: population-based study. Am J Gastroenterol. 2008;103(7): 1762-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01794.x

3. Howell JM, Auer-Grzesiak I, Zhang J, et al. Increasing incidence rates, distribution and histological characteristics of primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma in a North American population. Can J Gastroenterol. 2012;26(7):452-6. doi: 10.1155/2012/480160
4. Valdés-Díaz KC, Hernández-Negrin H, López-Sacerio A, et al. Enfermedad linfoproliferativa asociada a artritis reumatoide: reporte de tres casos. Rev Cuba Reumatol. 2019;(Suppl 1):e7621. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962019000400014&lng=es
5. Villela L, Hernández-Hernández JA, López-Sánchez R, et al. Inmunología y Linfoma: Dos conceptos que siempre estarán unidos. Rev Hematol Mex. 2019;20(2):65-7.
6. Ramos-Casals M, la-Civita L, de-Vita S, et al. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. Arthritis Rheum. 2007;57(1):161-70. doi: 10.1002/art.22476
7. Itoh K, Patki V, Furie RA, et al. Clonal expansion is a characteristic feature of the B-cell repetoire of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res. 2000;2(1):50-8.
8. Cardona DM, Layne A, Lagoo AS. Lymphomas of the gastrointestinal tract - pathophysiology, pathology, and differential diagnosis. Indian J Pathol Microbiol. 2012;55(1):1-16. doi: 10.4103/0377-4929.94847
9. Tian Y, Li C, Tian R, et al. T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma of the Ileum Presenting as Perforation and Peritonitis: A Case Report. Front Surg. 2022;9:810360. doi: 10.3389/fsurg.2022.810360
10. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. Br J Surg. 1961;49:80-9. doi: 10.1002/bjs.18004921319
11. Telci-Caklili O, Mutlu HH, Colak Y, et al. Massive Upper Gastrointestinal Bleeding Caused by Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Case Rep Gastrointest Med. 2016;2016:5079709. doi: 10.1155/2016/5079709
12. Kim MS, Park JH, Kim JY, et al. Upper gastrointestinal bleeding caused by direct invasion of diffuse large B-cell lymphoma into the stomach in a patient with HIV infection: A case report. Medicine (Baltimore). 2019;98(28):e16363. doi: 10.1097/MD.0000000000016363
13. Alvarez-Lesmes J, Chapman JR, Cassidy D, et al. Gastrointestinal Tract Lymphomas. Arch Pathol Lab Med. 2021;145(12):1585-96. doi: 10.5858/arpa.2020-0661-RA
14. Honda M, Furuta Y, Naoe H, et al. Primary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the gallbladder and review of the literature. BMJ Case Rep. 2017;2017:bcr2017220161. doi: 10.1136/bcr-2017-220161
15. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. Endoscopy. 2021;53(3):300-32. doi: 10.1055/a-1369-5274
16. Kim DH, Lee D, Kim JW, et al. Endoscopic and clinical analysis of primary T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract according to pathological subtype. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(5):934-43. doi: 10.1111/jgh.12471
17. Balanzá R, Somerville N, Rojas-Mendoza F, et al. Características endoscópicas del linfoma gástrico primario. Endoscopia. 2020;32(1):7-13.
18. Koch P, del-Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. J Clin Oncol. 2001;19(18):3861-73. doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3861
19. Wang T, Gui W, Shen Q. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: clinicopathological and prognostic analysis. Med Oncol. 2010;(3):661-6. doi: 10.1007/s12032-009-9265-1
20. Yamashita H, Izutsu K, Nakamura N, et al. Treatment results of chemoradiation therapy for localized aggressive lymphomas: A retrospective 20-year study. Ann Hematol. 2006;85(8):523-9. doi: 10.1007/s00277-006-0114-4
21. Wang YG, Zhao LY, Liu CQ, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of primary gastric lymphoma: A retrospective study with 165 cases. Medicine (Baltimore). 2016;95(31):e4250. doi: 10.1097/MD.0000000000004250
22. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87(2):146-71. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.009
23. Fischbach W. Gastric MALT lymphoma - update on diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28(6):1069-77. doi: 10.1016/j.bpg.2014.09.006
24. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome. Hematol Oncol. 2018;36(5):733-9. doi: 10.1002/hon.2525
25. Shum JB, Jayaraman S, Croome K, et al. Upper gastrointestinal and intra-abdominal hemorrhage secondary to diffuse large B-cell gastric lymphoma. Can J Surg. 2008;51(3):E56-7. Disponible en: https://www.canjsurg.ca/content/51/3/E56.long
26. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346(4):235-42. doi: 10.1056/NEJMoa011795.

Anexo: Sangrado de tubo digestivo alto en pacientes con linfoma no Hodgkin

Autor	Artículo	País	Año	Género	Edad	Descripción del caso
Algiraigri *et al.*	*Massive Gastrointestinal Bleeding as an Initial Presentation of Hodgkin Lymphoma*	Arabia saudita	2022	Femenino	12 años	Niña de 12 años diagnosticada con etapa IIIB, después de meses de adenopatías, pérdida de peso y fiebre Después del estudio de diagnóstico y estadificación (antes de la quimioterapia), la paciente experimentó una hemorragia digestiva alta masiva (hematemesis y melena) sin sangrar en otra parte
Kefeli *et al.*	*A Rare Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding; Non-Hodgkin's Lymphoma*	Turquía	2016	Femenino	65 años	Mujer con presencia de sangrado de tubo digestivo alto ingresó al área de urgencias. Se realizó endoscopía de urgencias con evidencia de úlcera gástrica. Se tomaron biopsias con evidencia de linfoma de células B difuso
Telci Caklili *et al.*	*Massive Upper Gastrointestinal Bleeding Caused by Diffuse Large B-Cell Lymphoma*	Turquía	2016	Masculino	77 años	Hombre de 77 años ingresó a la clínica de emergencia con hematemesis y hematoquecia. Se realizó endoscopía con presencia de múltiples úlceras. Se tomaron biopsias con diagnóstico de linfoma de células B difuso

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 5

Deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa: reporte de un caso

Succinyl CoA:3 oxoacid CoA transferase deficiency: A case report

Miguel Angel Jurado-Aguirre[1a], Ana Elena Pérez-Verdín[1b]

Resumen

Introducción: la deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa (SCOT) es una enfermedad rara, autosómica recesiva, caracterizada por alteración en la utilización de cuerpos cetónicos, con episodios agudos de cetoacidosis.
Caso clínico: se presenta el caso de un paciente con deficiencia de SCOT, con un primer episodio atípico acompañado con hiperglucemia, con 4 episodios posteriores con manifestaciones clásicas de la enfermedad, que presentó patrón bioquímico de cetonuria permanente con marcada elevación de cuerpos cetónicos (acetoacetato, 3 beta-hidroxibutirato) en estudio de ácidos orgánicos urinarios por cromatografía de gases y espectrometría de masas, aunado a cuadro clínico que otorgó el diagnóstico. Se inició terapia de mantenimiento con plan de alimentación característico; se demostró una adecuada respuesta al tratamiento, y se infirió una ausencia de cetosis permanente.
Conclusiones: al ser una enfermedad rara, la categorización de estos pacientes como cetoacidosis diabética es frecuente. Se deben analizar de forma muy minuciosa las características clínicas y bioquímicas con cetosis o cetonuria persistente, sobre todo en pacientes que se presenten con hiperglucemia, que es una manifestación atípica de la enfermedad, para realizar un diagnóstico y tratamiento temprano que impacte de forma positiva el pronóstico de los pacientes.

Abstract

Background: Succinyl-CoA:3 oxoacid CoA transferase deficiency (SCOTD) is a rare autosomal recessive disease, characterized by altered utilization of ketone bodies, with acute episodes of ketoacidosis.
Clinical case: It is presented the case of a patient with SCOTD, with a first atypical episode accompanied by hyperglycemia, with 4 subsequent episodes with classic manifestations of the disease, presenting with a biochemical pattern of permanent ketonuria with marked elevation of ketone bodies (acetoacetate, 3 beta-hydroxybutyrate) in the study of urinary organic acids by gas chromatography and mass spectrometry, together with the clinical picture granting the diagnosis. It was started a maintenance therapy with a characteristic feeding plan; it was shown an adequate response to treatment, and the absence of permanent ketosis was surmised.
Conclusion: Being a rare disease, the categorization of these patients as diabetic ketoacidosis is frequent. The clinical and biochemical characteristics with ketosis or persistent ketonuria should be analyzed very carefully, especially in patients presenting with hyperglycemia, which is an atypical manifestation of the disease, in order to make an early diagnosis and treatment, positively impacting the prognosis of patients.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades “Lic. Ignacio García Téllez”, Departamento de Endocrinología. Guadalajara, Jalisco, México

ORCID: 0000-0003-1799-7989[a], 0000-0002-8238-7688[b]

Palabras clave
Cetoacidosis Diabética
Cuerpos Cetónicos
Acidosis
Succinato-CoA Ligasas

Keywords
Diabetic Ketoacidosis
Ketone Bodies
Acidosis
Succinate-CoA Ligases

Fecha de recibido: 07/01/2023

Fecha de aceptado: 21/03/2023

Comunicación con:
Miguel Angel Jurado Aguirre
m.jurado.a@gmail.com
614 156 9925

Cómo citar este artículo: Jurado-Aguirre MA, Pérez-Verdín AE. Deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa: reporte de un caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):691-4. doi: 10.5281/zenodo.8316483

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa (SCOT) es un trastorno de origen genético y poco frecuente del metabolismo de los cuerpos cetónicos, caracterizado por episodios intermitentes, graves y potencialmente mortales de cetoacidosis.[1]

La prevalencia actual es desconocida, ya que se han reportado hasta la fecha poco más de 33 casos a nivel mundial, con una prevalencia estimada < 1 por millón.[2]

Presenta un patrón de herencia autosómico recesivo y es causada por mutaciones en el gen *OXCT1* (5p13), que codifica para la enzima mitocondrial SCOT, esencial para el metabolismo de los cuerpos cetónicos para obtener energía en el ciclo del ácido cítrico en todos los tejidos.[3,4]

La deficiencia de dicha enzima (SCOT) conlleva al afectado al desarrollo de cetoacidosis durante estados de estrés y periodos de ayuno debido a la propensión de los cuerpos cetónicos a acumularse en el hígado y posteriormente en la sangre,[5] por lo que es en una gran parte de los casos confundida inicialmente con un episodio de cetoacidosis diabética, debido a lo cual debe considerarse dentro de los casos raros de diagnóstico diferencial de acidosis metabólica del anión gap elevado.[6]

La enfermedad comienza en el periodo neonatal, con un primer ataque de cetoacidosis 2-4 días después del nacimiento. Los pacientes de inicio tardío se presentan con un episodio inicial entre los 6 y los 20 meses de edad. La presentación aguda y tardía en la infancia plantea un desafío diagnóstico.[7,8,9]

Los pacientes son típicamente asintomáticos en los intervalos entre los episodios de acidosis severa y es difícil diagnosticar deficiencia de SCOT porque no hay metabolitos característicos aparte de un patrón inespecífico de acidosis metabólica con anión gap elevado y cuerpos cetónicos en pruebas de laboratorio.[10,11]

Hay pocos reportes de pacientes que se han manifestado con episodios de cetoacidosis e hiperglucemia como primer evento.[6,12,13]

La cetosis permanente o cetonuria es un rasgo característico de la deficiencia de SCOT. Es necesario un ensayo o análisis de mutación para confirmar el diagnóstico.[14,15]

Se describe una deficiencia de SCOT en un paciente cuyo primer episodio simulaba cetoacidosis diabética debido a la hiperglucemia asociada.

Caso clínico

Paciente del sexo masculino de 19 años de edad actualmente, sin conocimiento de antecedentes heredofamiliares, ya que el paciente es adoptado.

A los 6 meses de edad lo llevaron a un servicio de urgencias por presentar cuadro de 48 horas de evolución, caracterizado por evacuaciones diarreicas, acompañadas de vómito de contenido gástrico. El paciente presentaba deshidratación severa a su ingreso.

Se realizaron estudios de laboratorio iniciales, los cuales denotaron un desequilibrio hidroelectrolítico, hiperglucemia, cetonuria (++++) y acidosis metabólica grave. Se inició tratamiento orientado a cetoacidosis diabética como principal sospecha diagnóstica. Asimismo, debido a la dificultad respiratoria fue necesario el manejo avanzado de la vía aérea, por lo que el paciente permaneció en la unidad de terapia intensiva durante 11 días. Posteriormente, se suspendió el tratamiento para cetoacidosis durante su estancia, debido a la sospecha de acidemia orgánica y no de cetoacidosis diabética como principal causa de su estado clínico. El paciente estuvo sin presentar nuevos episodios de hiperglucemia desde entonces, solo denotando que continuó con acidosis metabólica grave. Se realizaron reposiciones de bicarbonato hasta que presentó mejoría, lo cual permitió el egreso del paciente a domicilio, aunque no se pudo determinar la causa de la acidosis metabólica de anión gap elevado en esa ocasión.

A los 12 meses de edad, el paciente desarrolló un segundo episodio, con diagnóstico de laringotraqueítis como motivo de ingreso al servicio de urgencias, de similares características bioquímicas al episodio inicial, a excepción de la glucosa sérica, la cual se encontró dentro de parámetros normales.

Los estudios de laboratorio en dicho ingreso presentaron los siguientes resultados: glucosa sérica 79 mg/dL; creatinina sérica 0.2 mg/dL; calcio sérico 8.7 mg/dL; fósforo sérico 4.2 mg/dL; cloro sérico 100 mEq/L; sodio sérico 135 mEq/L; potasio sérico 1.9 mEq/L; magnesio sérico 1.1 mEq/L; gasometría venosa pH: 7.0; pCO_2 27.1; pO_2 52; bicarbonato sérico 7.9 mEq/L.

El paciente fue egresado por mejoría clínica en esa ocasión, pero se mantuvo la persistencia de la cetonuria (++++). Debido a esto, se inició abordaje de acidosis metabólica de anión gap elevado, con sospecha de error innato del metabolismo.

Se hizo estudio de ácidos orgánicos urinarios por cromatografía de gases y espectrometría de masas, cuyos

resultados mostraron una marcada elevación de cuerpos cetónicos (acetoacetato, 3 beta-hidroxibutirato), que aunado a la clínica del paciente resultó altamente sugestivo de deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa (SCOT).

Evolución

Una vez establecido el diagnóstico, se inició terapia de mantenimiento mediante un plan de alimentación alto en carbohidratos, bajo en proteínas (1.06 gramos/kilogramo de peso) y bajo en grasas, incluyendo 30 g de Maicena, un compuesto de aminoácidos modificados (Ketonex-2^{R}),[16,17] equivalente a 90 g y 2 g de bicarbonato de sodio.

El paciente presentó 3 episodios más de acidosis metabólica de anión gap elevado leve-moderado, el último a los 18 años de edad, sin nuevos episodios desde entonces.

Sus últimos resultados de laboratorio fueron los siguientes: gasometría venosa pH 7.4; bicarbonato sérico 25.9 mEq/L; niveles de amonio y lactato normales; con cuerpos cetónicos en orina discretamente positivos (++) y clínicamente asintomático, lo cual demostró que el paciente tenía una adecuada respuesta al tratamiento, por lo que inferimos una ausencia de cetosis permanente.

Discusión

En la mayoría de los casos la deficiencia de SCOT se presenta con episodios agudos de cetoacidosis, con un incremento inespecífico de 3 beta-hidroxibutirato y acetoacetato, acompañado de euglucemia/hipoglucemia, a diferencia de otras causas de alteraciones en la utilización de cuerpos cetónicos. Debido a esto, se requiere una alta sospecha de la enfermedad, ya que puede ser fácilmente confundida con una cetoacidosis diabética en el escenario de un paciente que se presenta con hiperglucemia.

Conclusiones

Al ser una enfermedad rara, con un reporte de alrededor de 33 casos a nivel mundial actualmente (el cuadro I expone algunos), la categorización de estos pacientes como cetoacidosis diabética u algún otro trastorno que curse con acidosis metabólica de anión gap elevado es frecuente.

Cuadro I Algunos casos de pacientes con deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa (SCOT)

País	Año	Sexo de los pacientes	Edad	Breve descripción del caso
Japón	2011	4 de sexo femenino y 1 masculino	2 años 6 meses 21 años 3 años 3 dias	Descripción de 5 casos de pacientes con déficit de succinil-CoA acetoacetato transferasa: los pacientes GS07, GS13 y GS14 fueron homocigotos de S405P, L327P y R468C, respectivamente GS17 y GS18 fueron heterocigotos compuestos para S226N y A215V, y V404F y E273X Los principales efectos de estas mutaciones fueron la desestabilización de las moléculas SCOT, y algunas de ellas también afectaron la actividad catalítica Los 5 desarrollaron una primera crisis cetoacidótica grave con un pH de 7.1 y experimentaron múltiples descompensaciones. La cetosis permanente o cetonuria se considera un característica patognomónica[18]
EEUU	1972	Masculino	6 meses	Paciente que ingresó a los 51 dias de vida por enfermedad aguda asociada con anorexia, con una acidosis metabólica severa (pH de 6.93), acetona en suero y orina fuertemente positiva. Fue necesaria la administracion de fluidos parenterales intensivos y terapia con bicarbonato de sodio durante 4 días El episodio de acidosis cetósica grave fue 1 de los 6 que se produjo a lo largo de su vida. Durante cada episodio, la glucosa y los hemogramas eran normales Los episodios de cetosis siguieron de infecciones, deshidratación leve y en dos ocasiones después del consumo de 1.5 g/kg de proteína de soya. El paciente falleció de falla respiratoria, y se determinó en estudios post mórtem la presencia de la deficiencia enzimatica de SCOT[14]
EEUU	1998	Femenino	Periodo neonatal	Se reportó inicio en el periodo neonatal La paciente ingresó al hospital a las 38 horas de edad con antecedentes de dificultades respiratorias desde el nacimiento. Estaba letárgica e hipotérmica. La determinación de gases en sangre arterial reveló un pH de 7.16, el bicarbonato era de 9.3 y había un déficit de bases de 217.4 A la alimentación con fórmula se volvió acidótica de forma recurrente. Se realizaron análisis de enzimas en fibroblastos de piel para determinar deficiencia de SCOT. La actividad en extractos de fibroblastos de piel fue solo el 8% de lo normal[19]
EEUU	2001	Masculino	7 años	Niño de 7 años, afroamericano/blanco. A los 4 días de nacimiento la madre notó poca ingesta y dificultad respiratoria. Llega en estado de choque al departamento de urgencias, con nivel de glucosa indetectable, pH arterial de 6.9 y CO_2 total de 3 mmol/L, con cetonas en orina fuertemente positivas a pesar de manejo con fluidos intravenosos, glucosa y bicarbonato de sodio. Posterior a la estabilizacion se hizo la cuantificacion de ácidos orgánicos urinarios y se observaron cantidades masivas de beta-hidroxibutirato y acetoacetato[20]

EEUU: Estados Unidos

Se deben analizar de forma muy minuciosa las características clínicas y bioquímicas ante un paciente con dichas manifestaciones, sobre todo en pacientes que se presenten con hiperglucemia, la cual es una manifestación atípica de la enfermedad.

Una cetosis o cetonuria persistente e inespecífica a pesar de la resolución de una infección aguda o un periodo de estrés y que se presente con euglucemia en determinaciones posteriores debería hacernos sospechar de esta enfermedad. Iniciar el tratamiento de forma temprana impacta de forma positiva el pronóstico de los pacientes.

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. The Portal for Rare Diseases and Orphan Drugs. Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency. The Portal for Rare Diseases and Orphan Drugs; 2020. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3298&MISSING%20CONTENT=Succinil-CoA-acetoacetato-transferasa--deficit-de&search=Disease_Search_Simple&title=Succinil-CoA-acetoacetato-transferasa--deficit-de
2. Federación Mexicana de Enfermedades Raras. Déficit de succinil-CoA: 3 cetoácido CoA transferasa. México: Federación Mexicana de Enfermedades Raras; 2013. Disponible en: https://www.femexer.org/4466/deficit-de-succinil-coa-3-cetoacido-coa-transferasa/
3. Zheng D, Hooper M, Spencer-Manzon M, et al. A Case of Succinyl-CoA:3-Oxoacid CoA Transferase Deficiency Presenting with Severe Acidosis in a 14-Month-Old Female: Evidence for Pathogenicity of a Point Mutation in the OXCT1 Gene. J Pediatr Intensive Care. 2018;7(1):62-6. doi: 10.1055/s-0037-1604270
4. Middleton B, Day R, Lombes A, et al. Infantile ketoacidosis associated with decreased activity of succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA-transferase. J Inherit Metab Dis. 1987;10(2):273-5.
5. Fukao T, Ishii T, Amano N, et al. A neonatal-onset succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA transferase (SCOT)-deficient patient with T435N and c.658-666dupAACGTGATT p.N220_I222dup mutations in the OXCT1 gene. J Inherit Metab Dis. 2010;33(S3):307-13. doi: 10.1007/s10545-010-9168-5
6. Erdol S, Ture M, Yakut T, et al. A Turkish Patient With Succinyl-CoA:3-Oxoacid CoA Transferase Deficiency Mimicking Diabetic Ketoacidosis. J Inborn Errors Metab Screen. 2016;4:1-5. doi: 10.1177/2326409816651281
7. Spence M, Murphy M, Cook H, et al. SuccinylCoA: 3-ketoacid CoA-transferase deficiency: a “new phenotype.” Pediatr Res. 1973;7:394
8. Fukao T, Mitchell G, Sass J, et al. Ketone body metabolism and its defects. J Inhetir Metab Dis. 2014;37(4):541-51. doi: 10.1007/s10545-014-9704-9
9. Fukao T, Song X, Mitchell G, et al. Enzymes of Ketone Body Utilization in Human Tissues: Protein and Messenger RNA Levels of Succinyl-Coenzyme A (CoA):3-Ketoacid CoA Transferase and Mitochondrial and Cytosolic Acetoacetyl-CoA Thiolases. Pediatric Res. 1997;42(4):498-502. doi: 10.1203/00006450-199710000-00013
10. Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, et al. Inborn errors of ketone body utilization. Pediatr Int. 2015;57(1):41-8. doi: 10.1111/ped.12585
11. Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. J Inherit Metab Dis. 2012;35(1):23-8. doi: 10.1007/s10545-011-9324-6
12. Malhotra A, Saini N, Chhabra S, et al. Methylmalonic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis and septic shock in infants. J Crit Care Med. 2015;19(3):183-5. doi: 10.4103/0972-5229.152776
13. Dweikat I, Naser E, Abu-Libdeh A, et al. Propionic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. Brain Dev. 2011;33(5):428-31. doi: 10.1016/j.braindev.2010.06.016
14. Tildon J, Cornblath M. Succinyl-CoA: 3-Ketoacid CoA-Transferase Deficiency. A cause for ketoacidosis in infancy. J Clin Invest. 1972;51(3):493-8. doi: 10.1172/JCI106837
15. Guven A, Cebeci N, Dursun A, et al. Methylmalonic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis in an infant. Pediatr Diabetes. 2011;13(6):e22-5. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00784.x
16. Blackburn P, Gass J, Vairo FPE, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2017;10:57-66. doi: 10.2147/TACG.S125962
17. Tildon JT. An alteration in glucose metabolism associated with a defect in ketone body metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A. 1973;70(1):210-4. doi: 10.1073/pnas.70.1.210
18. Fukao T, Sass JO, Kursula P, et al. Clinical and molecular characterization of five patients with succinyl-COA:3-ketoacid COA transferase (SCOT) deficiency. Biochim Biophys Acta. 2011;1812(5):619-24.
19. Snyderman SE, Sansaricq C, Middleton B. Succinyl-COA:3-ketoacid COA-transferase deficiency. Pediatrics. 1998;101(4 Pt 1):709-11. doi: 10.1542/peds.101.4.709
20. Berry GT, Fukao T, Mitchell GA, et al. Neonatal hypoglycaemia in severe succinyl-COA:3-oxoacid COA-transferase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2001;24(5):587-95. doi: 10.1023/A:1012419911789

Casos clínicos
Vol. 61
Núm. 5

Síndrome de Weston Hurst. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Weston-Hurst syndrome. A case report and literature review

Arturo Eduardo Hernández-Lima[1a], María Fernanda Pulido-Amaro[1b], Carlos Yammir González-Rivera[1c], Luis Guillermo Moreno-Madrigal[1d], Diego Reyes-Vanegas[1e]

Resumen

Introducción: la encefalomielitis aguda diseminada es una enfermedad autoinmune y desmielinizante. Es rara en el adulto. Cuenta con tres variantes principales. Una de ellas es el síndrome de Weston Hurst, también conocido como leucoencefalitis hemorrágica aguda. El objetivo fue compartir la experiencia en el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta rara enfermedad, así como hacer una revisión de la bibliografía actual, a fin de colaborar con el conocimiento de esta.

Caso clínico: mujer de 27 años con cuadro de infección respiratoria viral 2 semanas previas al desarrollo de síndrome neurológico caracterizado por parestesias, déficit motor, estatus epiléptico y encefalopatía aguda, el cual progresó a estado de coma y evidenció en resonancia magnética lesiones difusas hemorrágicas en sustancia blanca cerebral con desmielinización y edema periférico. Se inició tratamiento con esteroides por 5 días con mejora de síntomas, aunque persistió el déficit motor y sensitivo.

Conclusión: la encefalomielitis aguda diseminada y la variante hemorrágica de esta son entidades raras, con una importante gama de diagnóstico diferencial, que deben ser identificadas y tratadas de forma rápida para evitar su letal o incapacitante desenlace.

Abstract

Background: Acute disseminated encephalomyelitis is an autoimmune and demyelinating disease. It is rare in adults. It has 3 main variants. One of them is Weston-Hurst syndrome, also called acute hemorrhagic leukoencephalitis. The objective was to share the experience in the diagnostic and therapeutic approach of this rare disease, as well as make a review of the current bibliography, in order to collaborate in the knowledge of this disease.

Clinical case: 27-year-old woman, with a viral respiratory infection 2 weeks prior to the development of a neurological syndrome characterized by paresthesia, motor deficit, status epilepticus and acute encephalopathy, progressing rapidly to coma, with evidence in MRI of diffuse hemorrhagic lesions in cerebral white matter with demyelination and peripheral edema. It was administered steroid treatment for 5 days, with improvement of symptoms, but with motor and sensory deficits persisting.

Conclusion: Acute disseminated encephalomyelitis and its variants are rare entities, with an important range of differential diagnosis, which must be identified and quickly treated to avoid their lethal or disabling outcome.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, Departamento de Medicina Interna. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-1318-6102[a], 0000-0002-9137-8521[b], 0000-0002-9298-8815[c], 0000-0002-8468-7318[d], 0000-0002-9114-8144[e]

Palabras clave
Encefalomielitis Aguda Diseminada
Enfermedades Autoinmunes
Enfermedades Desmielinizantes Autoinmunes SNC
Leucoencefalitis Hemorrágica Aguda
Imagen por Resonancia Magnética

Keywords
Encephalomyelitis, Acute Disseminated
Autoimmune Diseases
Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS
Leukoencephalitis, Acute Hemorrhagic
Magnetic Resonance Imaging

Fecha de recibido: 12/08/2022

Fecha de aceptado: 28/03/2023

Comunicación con:
Arturo Eduardo Hernández Lima
dr.arthurhlima@gmail.com
735 163 6026

Cómo citar este artículo: Hernández-Lima AE, Pulido-Amaro MF, González-Rivera CY, *et al.* Síndrome de Weston Hurst. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):695-701. doi: 10.5281/zenodo.8316485

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La encefalomielitis aguda diseminada (ADEM, por sus siglas en inglés) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central, de etiología autoinmune, generada por reacción cruzada por mimetismo de los péptidos de la mielina con algunos péptidos de microorganismos causantes de infecciones virales o vacunas (esta última en el 5% de los casos), así como autoactivación de linfocitos T.[1] Tiene una incidencia de 0.4 a 1.5-3 por cada 100,000 personas en Estados Unidos. Una de sus variantes es el síndrome de Weston Hurst, o variante hemorrágica de la ADEM, que es una forma rara y fulminante de la misma, y que se describió por primera vez en agosto de 1941 por Hurst. Se han reportado en total alrededor de 100 casos en 75 años. Esta variante es más común en gente joven, aunque también está descrita en adultos mayores y su característica principal es la progresión rápida, la alteración del estado de conciencia, las crisis convulsivas que progresan a estatus epiléptico y coma. Histopatológicamente, se encuentran hemorragias difusas en la sustancia blanca, edema cerebral y destrucción masiva de mielina con necrosis venosa fibrinoide.[2]

A continuación se presenta el caso de una paciente con esta entidad, así como una revisión de la literatura respecto a la encefalitis aguda diseminada y sus variantes.

Caso clínico

Mujer de 27 años, originaria y residente de la Ciudad de México, soltera, comerciante, que no tenía antecedentes familiares de importancia para su padecimiento; sin alergias, enfermedades crónicas, inmunizaciones recientes, antecedentes transfusionales, ni hospitalizaciones previas. En cuanto a antecedentes quirúrgicos, tuvo la colocación de un lente intraocular bilateral por estrabismo a los 7 años.

Su padecimiento comenzó en agosto de 2021 al presentar odinofagia, rinorrea, tos seca, sin predominio de horario, sin fiebre ni otros síntomas agregados. A las 48 horas de iniciado el cuadro acudió con facultativo, quien le indicó tratamiento con montelukast, salbutamol, ambroxol y ceftriaxona por una semana, ante lo que presentó mejoría de los síntomas.

Diez días después de terminado el tratamiento, la paciente presentó parestesias en miembro pélvico derecho, sin mejora con cambios posturales. Un día después, se agregó paraparesia inferior, que imposibilitó la deambulación. Minutos después del evento anterior, presentó paresia de miembro torácico derecho, incoordinación de movimientos y pérdida de fluencia del lenguaje. Fue tratada empíricamente con multivitamínicos, sin mejora.

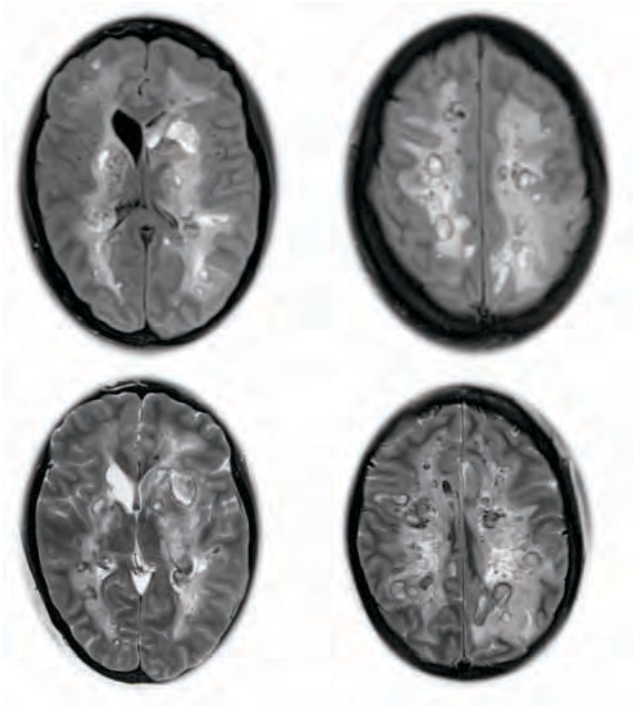
Al día siguiente, presentó dolor súbito punzante localizado en la región cervical posterior, acompañado de náuseas, mirada fija y pérdida de la respuesta a estímulos, con posteriores crisis convulsivas de inicio generalizado, tónicas-clónicas, sin recuperación entre ellas, por lo que fue trasladada a una unidad hospitalaria, donde fue recibida en estatus epiléptico, lo cual ameritó manejo avanzado de la vía aérea y sedación.

Se realizaron estudios de imagen a su ingreso (figura 1), los cuales reportaron hemorragias difusas y de diversos tamaños, con bordes mal definidos, localizadas en sustancia blanca, con desmielinización difusa y edema perilesional, compatibles con encefalomielitis aguda diseminada hemorrágica.

Se dio tratamiento con bolos de metilprednisolona, 1 g cada 24 horas por 5 días, con lo que se logró mejora de síntomas neurológicos. Posteriormente, se hizo traqueostomía y retiro de sedación, y se continuó con fármacos antiepilépticos de mantenimiento, sin nuevos eventos de crisis convulsivas.

La paciente presentó mejoría del estado neurológico, y logró respiración automática e interacción con medio externo, pero sin recuperación de la función del lenguaje y

Figura 1 Resonancia magnética de cráneo en *T2-Flair* que muestra lesiones desmielinizantes hemorrágicas múltiples, difusas, con bordes mal definidos y edema periférico, características del síndrome de Weston Hurst



con muy poca recuperación de la función motora; la paciente quedó con secuela de paraparesia inferior con 2/5 en escala de Daniels y en miembros superiores con paresia residual de 3/5 en torácico derecho y 4/5 en torácico izquierdo. Se inició posteriormente terapia de rehabilitación y progresión de ventilación mecánica.

Discusión

Introducción y patogenia

La ADEM, también conocida como encefalomielitis postinfecciosa, es una enfermedad desmielinizante autoinmune del sistema nervioso central.[1,2]

Un mecanismo propuesto en su patogenia es que los autoantígenos de mielina, como la proteína básica de mielina, la proteína proteolípida y la proteína de oligodendrocitos de mielina, comparten determinantes antigénicos con los de un patógeno infeccioso. Los anticuerpos antivirales reaccionan de forma cruzada con los autoantígenos de mielina, lo cual da como resultado la enfermedad.[3]

El hallazgo histopatológico más común es la infiltración perivenosa de linfocitos. También se han observado neutrófilos, células plasmáticas, células microgliales, macrófagos espumosos y granulocitos eosinofílicos. Muchos informes enfatizan el hallazgo perivenoso de inflamación y desmielinización como el sello patológico y la lesión predominante de ADEM. En algunos casos, estas lesiones perivenosas pueden eventualmente fusionarse para formar regiones confluentes de desmielinización. Esto contrasta con la esclerosis múltiple, que típicamente se asocia con lesiones multifocales discretas.[3,4]

Los productos de degradación de la mielina se muestran como lípidos en los macrófagos.[2,4] Las características adicionales pueden incluir lesiones de tipo vasculítico, que consisten en inflamación en las paredes de los vasos, necrosis perivascular, infiltración linfocítica de las meninges y nódulos gliales en la materia gris.[1] En algunos casos se observan astrocitos reactivos y la gliosis a menudo reemplaza el exudado inflamatorio.[3,5] Se ha observado daño axonal en casos fatales de ADEM.[6]

Epidemiología

La ADEM es una enfermedad poco común en adultos.[2,7] Los rangos de edad reportados para esta enfermedad oscilan entre 18 y 82 años; la edad media oscila entre los 33 y los 41.[8]

Los agentes infecciosos más relacionados con esta enfermedad son el virus de la rubeola, el virus de la parotiditis, el virus varicela Zóster, el virus Epstein-Barr, el virus del herpes simple, el virus del herpes humano-6, la influenza, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el *Mycoplasma pneumoniae*.[9]

Respecto a la asociación con la inmunización por vacunas, se ha asociado la aparición de la ADEM después de la administración de las vacunas contra la rabia, influenza, difteria, tosferina, tétanos, sarampión, rubeola y poliomielitis, con una aparición entre 8 y 21 días después de la vacunación.[9]

Además, recientemente se ha encontrado asociación con la infección por SARS-COV-2 y post vacunación con la presentación de cuadros de encefalomielitis aguda diseminada.[10,11]

Cuadro clínico

En la encefalomielitis aguda diseminada existen diversas variantes fenotípicas, las cuales se describen a continuación:[1,2,12,13,14]

- Variante clásica: en esta, tras una exposición infecciosa viral con una media de 26 días, se presenta encefalopatía aguda, déficit motor, síntomas sensitivos en extremidades y afección de tronco encefálico con parálisis oculomotora y disartria. Los síntomas agregados son cefalea, meningismo, ataxia, neuritis óptica bilateral, nistagmo, crisis convulsivas y síntomas extrapiramidales.

- Síndrome de Weston Hurst: también llamada variante hemorrágica y descrita en 1941 y con alrededor de 100 casos reportados desde entonces. Por lo general, se presenta después de una enfermedad infecciosa viral, con cuadro clínico caracterizado por cefalea, crisis convulsivas que progresan rápidamente a estatus epiléptico, signos neurológicos focales y encefalopatía aguda que progresa rápidamente al coma.[1,2] La tomografía computarizada y la resonancia del cerebro suelen revelar lesiones hemorrágicas difusas con edema periférico en la sustancia blanca.

- Encefalomielitis aguda diseminada con afectación del sistema nervioso periférico: esta variante muestra, además de los síntomas clásicos, lesiones del nervio periférico, como parestesias distales en extremidades, anestesia perineal y atrofia muscular. Se han reportado entre el 5 y el 46% de los casos de ADEM y se deben corroborar vía electromiografía y velocidades de conducción nerviosa para su diagnóstico.

Abordaje diagnóstico

Se debe considerar el diagnóstico de ADEM en pacientes con encefalopatía aguda inexplicable y signos y síntomas neurológicos multifocales.

Es importante tomar en cuenta que el primer brote de neuromielitis óptica o esclerosis múltiple también puede presentarse de forma similar a la ADEM.[15]

En los pacientes con sospecha de ADEM, la resonancia magnética cerebral simple y contrastada es el estudio de imagen de elección. La evaluación de médula espinal dependerá de los síntomas (mielopatía). La tomografía de cráneo no es diagnóstica, ya que puede ser normal en muchos casos, sobre todo al inicio del cuadro, aunque algunos pacientes pueden mostrar lesiones inespecíficas difusas en sustancia blanca.[16]

En resonancia magnética, las lesiones cerebrales asociadas con ADEM son típicamente bilaterales y asimétricas y tienden a estar poco marginadas. La mayoría de los pacientes presentan múltiples lesiones en la sustancia blanca profunda y subcortical, características de la desmielinización. También son hiperintensas en secuencias ponderadas en T2 y con recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) y suelen pasar desapercibidas en secuencias ponderadas en T1 sin realce.[17] Puede haber una heterogeneidad considerable: grandes lesiones confluentes, lesiones únicas solitarias y múltiples lesiones pequeñas. Se pueden observar lesiones en la sustancia blanca periventricular y subcortical, así como en el tronco encefálico, el cerebelo y la médula espinal.[17]

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) bajo la sospecha de ADEM se realiza para obtener prueba de que hay inflamación y diferenciar la ADEM de otros trastornos, aunque es inespecífico. La utilidad de este radica en descartar neuroinfección bacteriana como diagnóstico diferencial. Los hallazgos, presentes en el 50-80% de los casos, son pleocitosis linfocítica (generalmente < 100 células/mL) e hiperproteinorraquia leve (< 70 mg/dL), con bandas oligoclonales en un rango del 6 al 65% de los casos. Es de utilidad la identificación de los anticuerpos anti-MOG de subtipo IgG que asocian a la ADEM monofásica por trastorno anti-MOG, y son útiles para diferenciar ADEM de ADEM idiopática o postinfecciosa, brote de esclerosis múltiple o neuromielitis óptica.[15]

El anticuerpo anti-MOG-IgG es un marcador de un diagnóstico diferencial llamado t*rastorno asociado a anticuerpos anti-MOG*, una enfermedad desmielinizante caracterizada por una variedad de manifestaciones que incluyen ADEM, neuritis óptica recidivante y bilateral, mielitis transversa y encefalitis del tronco encefálico.[15]

En cuanto a los criterios diagnósticos, no existe un consenso para su aplicación en adultos. Sin embargo, algunos investigadores han propuesto los que se mencionan a continuación:[13]

- Presencia de síntomas atípicos de la esclerosis múltiple, como encefalopatía, definida como una alteración de la conciencia (por ejemplo, estupor, letargo o cambio de comportamiento) que no se puede explicar por fiebre, enfermedad sistémica o síntomas postictales.
- Participación de la materia gris en la resonancia magnética cerebral.
- Ausencia de bandas oligoclonales en el LCR.

La utilidad del tercer criterio es cuestionable, ya que las bandas oligoclonales en el LCR están presentes en algunos pacientes adultos con ADEM.[13]

Diagnóstico diferencial

Otras entidades en el diagnóstico diferencial de ADEM incluyen trastornos por anti-MOG, neuroinfecciones, esclerosis múltiple (EM), trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMO), vasculitis del sistema nervioso central, neurosarcoidosis, entre otras.[15]

A continuación, se mencionan puntos importantes para hacer el diagnóstico diferencial con algunas de las principales entidades mencionadas.

Diferencial con trastorno asociado a anticuerpos anti-MOG

Los anticuerpos séricos IgG dirigidos contra MOG denotan una entidad patológica separada que se denomina trastorno asociado a anticuerpos MOG. Los criterios de diagnóstico propuestos para el trastorno asociado a anticuerpos MOG requieren positividad en suero para MOG-inmunoglobulina G (IgG) en el contexto de una presentación clínica compatible con desmielinización del sistema nervioso central y la exclusión de un diagnóstico alternativo.[15]

Diferencial con esclerosis múltiple

Ciertas características clínicas pueden ser útiles para respaldar el diagnóstico de ADEM o EM; sin embargo, se debe tomar en cuenta que existe una superposición sustancial:[13,15]

- La ADEM generalmente sigue a una enfermedad viral prodrómica, mientras que la EM puede no ser así.
- La ADEM puede presentarse con fiebre y rigidez en el cuello, lo cual es inusual en la EM.
- La ADEM suele producir una alteración generalizada del sistema nervioso central, a menudo con alteración de la conciencia o encefalopatía, poco común en la EM.
- La ataxia es una característica de presentación común de la ADEM, pero se ve con menos frecuencia como una característica de presentación en la EM.
- La ADEM suele tener más lesiones por resonancia magnética que la EM temprana, con anomalías de la sustancia blanca que son grandes, bilaterales y asimétricas, mal definidas en sus márgenes.[18]

Diferencial con trastorno del espectro de neuromielitis óptica

La NMO se distingue por la presencia de los autoanticuerpos antiacuaporina 4 (AQP4), que son específicos de esta enfermedad. Las características distintivas del trastorno del espectro neuromielitis óptica (NMOSD) incluyen ataques agudos caracterizados por neuritis óptica bilateral o secuencial rápidamente progresiva (que conduce a pérdida visual), mielitis transversa aguda (que a menudo causa debilidad de las extremidades y disfunción de la vejiga) y el síndrome del área postrema (con hipo intratable o náuseas y vómitos).[13,15,18,19]

Diferencial con vasculitis del sistema nervioso central

La vasculitis puede simular ADEM, ya que puede presentarse con déficits multifocales evolutivos secundarios a infartos cerebrales profundos, cefalea, crisis convulsivas y cambios cognitivos del estado de ánimo o del comportamiento. La angiografía por resonancia magnética (ARM) puede revelar vasos anormales, pero a menudo no es diagnóstica; puede ser necesaria una biopsia leptomeníngea para aumentar el rendimiento diagnóstico. La vasculitis secundaria a enfermedades autoinmunes sistémicas puede diagnosticarse mediante las serologías reumatológicas adecuadas y otras manifestaciones sistémicas.[15,17,18]

Diferencial con enfermedad de Behçet

La afección neurológica en la enfermedad de Behçet puede simular una enfermedad desmielinizante. Puede haber meningitis recurrente aguda o crónica, meningoencefalitis con cambios en el estado mental, afectación parenquimatosa con lesiones multifocales en la sustancia gris y blanca, o afectación del tronco encefálico y de los pares craneales. No hay hallazgos de laboratorio patognomónicos en esta enfermedad. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos. A menudo se observa una elevación inespecífica de los reactantes de fase aguda. Los criterios de clasificación requieren la presencia de aftas orales recurrentes (3 veces en un año) más dos manifestaciones más que pueden incluir ulceraciones genitales recurrentes, lesiones oculares, lesiones cutáneas o una prueba de patergia positiva.[13,15]

Tratamiento

La inmunosupresión es el pilar del tratamiento de la ADEM. Se recomienda como terapia inicial metilprednisolona 1 g intravenoso por un lapso de 3 a 5 días, seguido de una disminución gradual por vía oral, iniciando por prednisona 1 mg/kg/día por 2 a 4 semanas, con reducción posterior. En estudios observacionales no controlados, este tratamiento se asoció con una mejoría clínica sustancial en la mayoría de los pacientes.[20]

Para los pacientes con mala respuesta a esteroides, se ha descrito la inmunoglobulina intravenosa (IgIV), a dosis de 0.4 g/kg intravenosa y fraccionada en 5 días o la plasmaféresis (5-7 recambios en el lapso de 10 a 14 días).[21]

Estudios prospectivos no controlados han demostrado que entre los pacientes con ADEM que tienen evidencia clínica o electrodiagnóstica de afectación del sistema nervioso periférico, el tratamiento con IgIV se asoció con un resultado favorable en aproximadamente el 50% de los pacientes para quienes los glucocorticoides en dosis altas fueron ineficaces.[21]

El intercambio de plasma también se ha utilizado para ADEM en adultos cuando los glucocorticoides son ineficaces, pero los datos son limitados. Un estudio de cohorte retrospectivo de recambio plasmático para todas las enfermedades desmielinizantes, incluidos 10 pacientes con ADEM, mostró que el sexo masculino, los reflejos conservados en el examen y el inicio temprano de la terapia se asociaron con mejores resultados.[22]

El intercambio de plasma para ADEM generalmente se administra en 5 a 7 intercambios durante 10 a 14 días. Un régimen razonable consiste en 6 intercambios, 1 cada 2 días, y cada intercambio consta de 1 a 1.5 volúmenes de plasma.[22]

Otros tratamientos descritos incluyen la ciclofosfamida, 1 g IV, cuando la respuesta a los glucocorticoides es mala.

Puede ser necesario repetir la dosificación para lograr el máximo beneficio.[20]

En algunos casos, la ADEM fulminante o la leucoencefalitis hemorrágica aguda pueden progresar para desarrollar edema cerebral maligno, el cual puede conducir a un deterioro rostrocaudal por herniación supratentorial. El tratamiento médico estándar ante el empeoramiento del edema implica una estrecha vigilancia de las complicaciones neurológicas, e intervenciones para reducir la presión intracraneal.[23]

Pronóstico

En comparación con la ADEM en niños, los estudios disponibles sugieren que el curso clínico es más grave y el resultado es menos favorable en adultos. No obstante, la mayoría de los pacientes mejoran con el tratamiento y se ha producido una recuperación espontánea en pacientes con síntomas leves y del 10 al 46% de los adultos presentan recuperación completa. La letalidad por ADEM es del 4-12%.[24]

Conclusiones

El síndrome de Weston Hurst y la propia ADEM en todas sus variantes continúan siendo entidades raras y de difícil diagnóstico con una importante gama de diagnósticos diferenciales y, en algunos casos, con una letalidad alta, particularmente en la variante hemorrágica (Weston Hurst) y en aquella con afección periférica. La experiencia diagnóstica y terapéutica con esta enfermedad es limitada, pues se cuenta con pocos casos reportados (cuadro I) y, en algunos casos, infradiagnosticados. Se requiere de más investigación y ensayos clínicos con este tipo de pacientes para lograr un mayor impacto en la sobrevida y pronóstico de esta enfermedad.

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 relacionado con este artículo.

Cuadro I Reporte de casos similares al descrito en este artículo

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
Francia	2017	Mujer	25 años	Síndrome de Weston Hurst con cerebelitis hemorrágica aguda en mujer de 25 años, tratado con craniectomía, esteroides y plasmaféresis, con resultado favorable[25]
Colombia	2020	Mujer	51 años	Mujer de 51 años con artritis reumatoide y depresión, la cual presentó agudización de síntomas psiquiátricos. En los estudios se detectó una imagen pseudotumoral que resultó en una variante hemorrágica de ADEM[26]
Alemania	2015	Mujer	21 años	Mujer de 21 años con esclerosis múltiple remitente-recurrente, en quien se dio manejo con interferón. Un mes después presentó parestesias agudas en hemicara izquierda, con resonancia magnética a partir de la que se detectaron lesiones hemorrágicas parietales compatibles con Weston-Hurst[27]

Referencias

1. Domínguez-Moreno R, Peña-Pérez CA, Carrillo-Esper R, et al. Leucoencefalitis hemorrágica aguda como variante de encefalomielitis diseminada aguda. Med Int Mex. 2015;31(6):768-75.
2. Nabi S, Badshah M, Ahmed S, et al. Weston-Hurst syndrome: a rare fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). BMJ Case Rep. 2016:1-4. doi: 10.1136/bcr-2016-217215.
3. Hart MN, Earle KM. Haemorrhagic and perivenous encephalitis: a clinical-pathological review of 38 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1975;38(6):585-91. doi: 10.1136/jnnp.38.6.585.
4. Kepes JJ. Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients. Ann Neurol. 1993;33(1):18-27. doi: 10.1002/ana.410330105.
5. Young NP, Weinshenker BG, Parisi JE, et al. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. Brain. 2010;133(Pt 2):333-48. doi: 10.1093/brain/awp321.
6. Ghosh N, DeLuca GC, Esiri MM. Evidence of axonal damage in human acute demyelinating diseases. J Neurol Sci. 2004;222(1-2):29-34. doi: 10.1016/j.jns.2004.03.032.

7. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. Ann Neurol. 2018;83(1):166-77. doi: 10.1002/ana.25131.
8. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. Neurology. 2001 May 22;56(10):1313-8. doi: 10.1212/wnl.56.10.1313.
9. Feery BJ. Adverse reactions after smallpox vaccination. Med J Aust. 1977;2(6):180-3. doi: 10.5694/j.1326-5377.1977.tb114544.x.
10. Wang Y, Wang Y, Huo L, et al. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature. J Neurol. 2022;269(3):1071-92. doi: 10.1007/s00415-021-10771-8.
11. Vogrig A, Janes F, Gigli GL, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 vaccination. Clin Neurol Neurosurg. 2021;208:1-4.doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106839.
12. de Seze J, Debouverie M, Zephir H, et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. Arch Neurol. 2007;64(10):1426-32. doi: 10.1001/archneur.64.10.1426.
13. Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. Neurology. 2005;65(7):1057-65. doi: 10.1212/01.wnl.0000179302.93960.ad.
14. Marchioni E, Ravaglia S, Montomoli C, et al. Postinfectious neurologic syndromes: a prospective cohort study. Neurology. 2013;80(10):882-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182840b95.
15. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. JAMA Neurol. 2018;75(11):1355-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1814.
16. Atlas SW, Grossman RI, Goldberg HI, Hackney DB, Bilaniuk LT, Zimmerman RA. MR diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis. J Comput Assist Tomogr. 1986;10(5):798-801. doi: 10.1097/00004728-198609000-00017.
17. Singh S, Alexander M, Korah IP. Acute disseminated encephalomyelitis: MR imaging features. AJR Am J Roentgenol. 1999;173(4):1101-7. doi: 10.2214/ajr.173.4.10511187.
18. Mader I, Stock KW, Ettlin T, Probst A. Acute disseminated encephalomyelitis: MR and CT features. AJNR Am J Neuroradiol. 1996 Jan;17(1):104-9.
19. Marin SE, Callen DJ. The magnetic resonance imaging appearance of monophasic acute disseminated encephalomyelitis: an update post application of the 2007 consensus criteria. Neuroimaging Clin N Am. 2013 May;23(2):245-66. doi: 10.1016/j.nic.2012.12.005.
20. Wolska-Krawczyk M. Akute disseminierte Enzephalomyelitis. Radiologe. 2022;62(4):316-21. German. doi: 10.1007/s00117-022-00982-z.
21. Marchioni E, Marinou-Aktipi K, Uggetti C, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment in adult patients with steroid-resistant monophasic or recurrent acute disseminated encephalomyelitis. J Neurol. 2002;249(1):100-4. doi: 10.1007/pl00007836.
22. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. Neurology. 2002;58(1):143-6. doi: 10.1212/wnl.58.1.143.
23. Sekula RF Jr, Jannetta PJ, Rodrigues B, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a report of two fulminant cases and review of literature. Neurol Neurochir Pol. 2008;42(5):458-62.
24. Ketelslegers IA, Visser IE, Neuteboom RF, et al. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. Mult Scler. 2011;17(4):441-8. doi: 10.1177/1352458510390068
25. Bonduelle T, Stricker J, Minéo JF, et al. Weston-Hurst syndrome with acute hemorrhagic cerebellitis. Clin Neurol Neurosurg. 2018;173:118-9. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.08.007
26. Arenas RD, Hernandez ES. Pseudotumoral lesion as a manifestation of acute hemorrhagic leukoencephalitis (Weston-Hurst syndrome). Mult Scler Relat Disord. 2020;46:102583. doi: 10.1016/j.msard.2020.102583
27. Yildiz Ö, Pul R, Raab P, et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis (Weston-Hurst syndrome) in a patient with relapse-remitting multiple sclerosis. J Neuroinflammation. 2015;12: 175. doi: 10.1186/s12974-015-0398-1

Al índice

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 5

¿Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada crónico o sarcoidosis? Un diagnóstico sombrío

Recurrent chronic Vogt-Koyanagi-Harada syndrome or sarcoidosis? A Gloomy diagnosis

Juan José Gómez-Piña[1a], Adriana Elizabeth Vázquez-Hernández[1b], Nayeli Flores-Flores[1c], Marco Antonio Cortés-Luis[2d], Arturo Olvera-Acevedo[1e]

Resumen

Introducción: el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es una enfermedad sistémica que afecta a órganos ricos en melanocitos y se manifiesta con una panuveítis granulomatosa bilateral, crónica y difusa, así como con manifestaciones neurológicas, auditivas y cutáneas. En este artículo se presenta un enfoque sistemático para el abordaje diagnóstico del síndrome de VKH y se consideran las posibilidades diagnósticas relevantes para descartar otras entidades que se presentan con síntomas similares.

Caso clínico: hombre de 71 años con antecedentes de vitiligo de larga data, quien experimentó una pérdida visual en su ojo derecho seis meses antes de su ingreso, junto con hipoacusia bilateral, predominantemente en el oído derecho. Durante su hospitalización, presentó cefalea crónica, fiebre y una significativa pérdida involuntaria de peso. En la exploración oftalmológica, el ojo derecho solo percibía luz y presentaba conjuntiva bulbar hiperémica, mientras que el ojo izquierdo tenía una agudeza visual de 20/200. El fondo del ojo derecho presentaba pigmentación dispersa, mientras que el izquierdo tenía una papila edematosa y atrofia óptica derecha.

Conclusiones: el diagnóstico del síndrome de VKH se establece mediante la presencia de los 5 criterios diagnósticos para la enfermedad completa, incluida la hipopigmentación retiniana, las alteraciones neurológicas y las manifestaciones dermatológicas. Dado que los pacientes pueden presentar una amplia variedad de síntomas, el diagnóstico diferencial debe considerarse inicialmente, lo que representa un desafío diagnóstico.

Abstract

Background: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (VKH) is a systemic disease that affects organs profuse in melanocytes, presenting with a chronic and diffuse bilateral granulomatous panuveitis, as well as neurological, auditory, and cutaneous manifestations. In this article, a systematic approach is presented for the diagnostic management of VKH syndrome, considering relevant diagnostic possibilities to rule out other entities that manifest similar symptoms.

Clinical case: 71-year-old man with a long-standing history of vitiligo, who experienced visual loss in his right eye 6 months before his admission, along with bilateral hearing loss predominantly in the right ear. During his hospitalization, he presented with chronic headache, fever, and significant involuntary weight loss. Ophthalmological examination revealed that his right eye only perceived light and had hyperemic bulbar conjunctiva, while the left eye had a visual acuity of 20/200. The right fundus had scattered pigmentation, while the left had an edematous optic disc and right optic atrophy.

Conclusions: The diagnosis of VKH syndrome is established by the presence of the 5 diagnostic criteria for complete disease, including retinal depigmentation, neurological alterations, and dermatological manifestations. Since patients can present with a wide variety of symptoms, initial differential diagnosis should be considered, which represents a diagnostic challenge.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Servicio de Oftalmología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-2955-6152[a], 0000-0002-5687-8221[b], 0000-0002-8326-8218[c], 0000-0001-5490-0344[d] 0000-0002-3201-4701[e]

Palabras clave
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Síndrome Uveomeningoencefalítico
Uveomeningoencefalitis

Keywords
Vogt-Koyanagi-Harada syndrome
Uveomeningoencephalitic Syndrome
Uveomeningoencephalitis

Fecha de recibido: 06/11/2022

Fecha de aceptado: 10/04/2023

Comunicación con:
Juan José Gómez Piña
drjgomezp@gmail.com
55 8773 3474

Cómo citar este artículo: Gómez-Piña JJ, Vázquez-Hernández AE, Flores-Flores N, *et al.* ¿Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada crónico o sarcoidosis? Un diagnóstico sombrío. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):702-6. doi: 10.5281/zenodo.8316491

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es una enfermedad rara que se presenta como un síndrome uveomeningítico, caracterizado por una panuveítis granulomatosa bilateral, crónica y difusa, así como manifestaciones neurológicas, auditivas y dermatológicas. La enfermedad de VKH es una panuveítis granulomatosa crónica que afecta de manera bilateral y se asocia con desprendimiento de retina exudativo, así como con poliosis, vitiligo y alopecia, además de afectación del sistema nervioso central y síntomas auditivos.[1]

Aunque la fisiopatología del síndrome de VKH aún no se conoce del todo, se plantea la hipótesis de que se trata de un proceso autoinmunitario mediado por linfocitos T, dirigido contra uno o varios antígenos presentes en los melanocitos. Esto puede involucrar proteínas de la familia tirosinasa y desencadenar una respuesta inmune mediada por células T *helper*.[2]

Esta enfermedad puede presentarse en dos fases: una fase temprana y una fase crónica. Los pacientes de mayor edad, generalmente mayores de 65 años, tienen mayor propensión a desarrollar la fase crónica con síntomas característicos, como hiperemia en el disco óptico y desprendimiento de la coroides.[3]

La fase aguda de la uveítis se caracteriza por visión borrosa y fotofobia, como resultado de la inflamación coriorretiniana. El edema secundario a la inflamación en esta etapa puede extenderse hasta la retina o afectar al nervio óptico y al cuerpo ciliar, lo que conduce al desarrollo de desprendimientos de retina exudativos, papilitis y obstrucción aguda del ángulo iridocorneal, lo que lleva al posterior desarrollo de la fase crónica de la enfermedad. Además, esta fase presenta manifestaciones extraoculares, tales como despigmentación de la piel y ciliar, que se observa comúnmente en las cejas, las pestañas y el cuero cabelludo, y manifestaciones auditivas, como tinnitus, hipoacusia y pérdida de audición.[4,5,6]

La fase crónica o recurrente se caracteriza por la presencia de panuveítis, que se refiere a la inflamación de todos los compartimentos intraoculares. Además, puede haber papilitis, membranas neovasculares coroideas, neovascularización en el iris, glaucoma de ángulo abierto o cerrado y fibrosis subretiniana, entre otros síntomas.[7] Alrededor del 17 al 73% de los pacientes pueden progresar a una fase crónica o recurrente.[8] Se han reportado tasas de recurrencia de hasta el 43% en los primeros 3 meses y del 52% en los primeros 6 meses después del diagnóstico. Estas tasas disminuyen con el inicio del tratamiento con esteroides.[9]

En la fase recurrente se presenta una afección ocular que predomina en el segmento anterior, sin que se detecte clínicamente una afectación posterior. Sin embargo, la lesión persiste a nivel de los melanocitos coroideos, lo cual se puede observar en la tomografía de coherencia óptica (OCT).[10,11,12]

El tratamiento del síndrome de VKH se basa principalmente en el uso de esteroides sistémicos a dosis altas. Se prefiere la administración por vía oral, con esquemas basados en prednisona a dosis de 1 a 1.5 mg/kg por día, o en su defecto en pulsos cortos intravenosos basados en metilprednisolona a dosis de 1 g intravenoso cada 24 horas durante 3 días, seguido de una disminución gradual de los esteroides vía oral durante los próximos 6 meses.[13,14] La posibilidad de recurrencias o cronicidad del síndrome de VKH se reduce principalmente con el inicio temprano del tratamiento, la dosis adecuada de esteroides y la duración del tratamiento.[15] Se ha sugerido que el uso de esteroides a dosis altas puede resultar en una resolución clínica más rápida, tanto de los signos inflamatorios clínicos como de los signos inflamatorios imagenológicos del segmento posterior. Por otro lado, se ha reportado que la terapia con esteroides sistémicos a dosis medias puede ser insuficiente para lograr una adecuada supresión de la inflamación ocular causada por el síndrome de VKH.[16,17] A pesar de que el tratamiento temprano mejora el pronóstico de estos pacientes, se ha observado que el uso de dosis bajas o medias, así como la administración tardía de esteroides se asocia con mayor frecuencia a secuelas como la atrofia peripapilar, la cual está asociada con una disfunción retiniana más grave.[18]

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de 71 años de edad con antecedentes de vitiligo sin tratamiento, quien experimentó pérdida visual en el ojo derecho 6 meses antes de su ingreso, acompañada de hipoacusia bilateral con predominio en el oído derecho. También se informaron síntomas de cefalea crónica y fiebre intermitente, aunque el paciente negó haber tenido antecedentes de uso de medicamentos o infecciones previas. Fue evaluado por nuestro servicio debido a la presencia de pérdida de peso significativa y no intencional, debilidad generalizada y engrosamiento de la piel. Al examen oftalmológico inicial, la agudeza visual del ojo derecho (OD) se encontraba reducida, pues con ese ojo solo era capaz de percibir luz y discriminar colores; asimismo, la agudeza visual del ojo izquierdo (OI) se encontraba en 20/200, con defecto pupilar aferente en ambos ojos, con márgenes hiperémicos del párpado. A la exploración del OD, este se encontraba con una conjuntiva bulbar hiperémica, inyección ciliar, córnea con infiltrados subepiteliales numulares periféricos, cámara anterior acuosa formada (CAAF) sin celularidad, iris normal y cristalino con

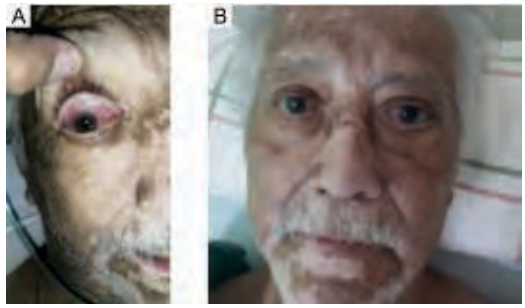
opacidad nuclear. A la exploración del ojo izquierdo, este se encontraba con una conjuntiva bulbar hiperémica, inyección ciliar, córnea con infiltrados subepiteliales numulares periféricos, CAAF, acuosa sin celularidad, iris sin alteraciones y cristalino con opacidad nuclear. Al explorar el fondo de ojo (FO) derecho, se encontró papila redonda, pálida ++, con una excavación 50%, borde nasal ligeramente romo, con patrón vascular elevado y adelgazado, con área macular y pigmento disperso. Al FO izquierdo se percibió neblina vítrea 2+ con papila edematosa, bordes borrosos, con hemorragias hiperémicas, peripapilares en astilla, así como excavación no evaluable, con patrón vascular adelgazado y área macular con dispersión pigmentaria, con atrofia óptica derecha y neuritis óptica anterior izquierda.

Debido a la afectación ocular, la pérdida de peso y los síntomas neurológicos, se realizaron exámenes complementarios para descartar causas como tuberculosis, herpes, vasculitis ANCA y no ANCA, y sarcoidosis. En cuanto al abordaje de la afección neurológica, se realizó una punción lumbar y se encontró una presión de apertura dentro de los límites normales y una proteinorraquia de 54 mg/dL. Debido a polineuropatía distal simétrica, se realizaron velocidades de conducción nerviosa (VCN), las cuales mostraron un patrón de polirradiculoneuropatía con degeneración axonal moderada a grave, que involucraba las 4 extremidades con predominio de las extremidades inferiores; la resonancia magnética (RM) contrastada de cráneo y órbita no mostró realce del nervio óptico o tumoraciones cerebrales; sin embargo, mostró datos de sinusitis y realce meníngeo. Dentro del abordaje se descartó sarcoidosis, con enzima convertidora de angiotensina (ECA) dentro de parámetros normales, así como un gammagrama de cuerpo completo, sin realce ni reforzamiento. Después de todo el estudio y la evaluación clínica del paciente, se realizó una segunda valoración oftalmológica en la que se encontró una persistencia y progresión de la afección ocular, con atrofia óptica en el ojo derecho y neuritis óptica anterior en el ojo izquierdo. Debido a esto, se inició un tratamiento con dosis altas de esteroides en pulsos, seguido de una reducción gradual de la dosis y el paciente fue referido para un seguimiento posterior en el Servicio de Consulta Externa. Se observó una mejora clínica y funcional, principalmente a nivel neurológico y oftalmológico (figuras 1 y 2).

Discusión

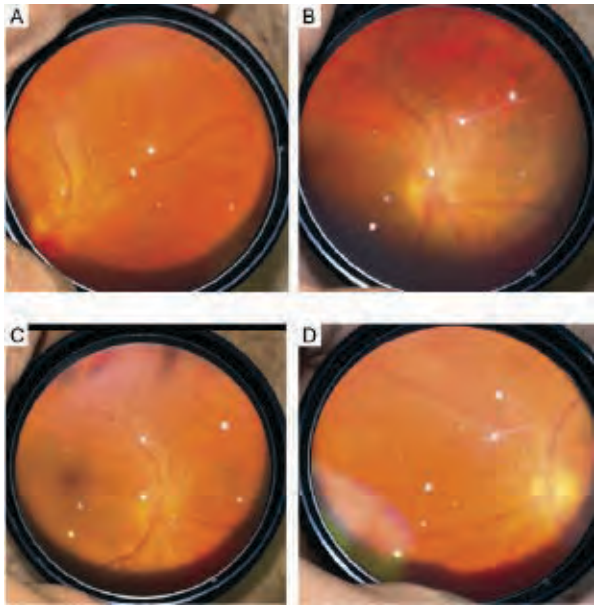
Presentamos el caso clínico de un paciente con síndrome VKH, el cual debutó con hipoacusia neurosensorial de predominio derecho de 6 meses de evolución, acompañada de manifestaciones oculares bilaterales y despigmentación ocular, cicatrices numulares coriorretinianas, vitreitis y neuritis óptica izquierda. Durante el abordaje diagnóstico se descartaron causas infecciosas, vasculíticas e infiltrativas. Llamó la atención la presencia de paquimeningitis con meningitis aséptica, lo que sugirió la presencia de una enfermedad granulomatosa multisistémica con afección a órganos con alta concentración de melanocitos, tales como

Figura 1 Manifestaciones oftalmológicas del síndrome de VKH, con predominio de conjuntivitis, antes y después del uso de esteroides sistémicos



A: muestra la afectación dermatológica con la presencia de vitiligo, con afectación predominantemente en cara, así como afectación oftalmológica con la presencia de ojo rojo. B: se muestra la imagen 2 semanas después del uso del esteroide, con mejoría de ojo rojo

Figura 2 Fondo de ojo en el síndrome de VKH, con lesiones retinianas en su forma de presentación del nadir de la sintomatología



A y B: fondo de ojo derecho que muestra áreas de hiper- e hipopigmentación con acúmulos de epitelio pigmentado retiniano, así como atrofia de disco óptico. Fondo de ojo de ojo izquierdo que muestra área de hipo e hiperpigmentación retiniana, así como edema de disco óptico, con la presencia de adelgazamiento de los vasos sanguíneos retinianos (C y D).

ojos, sistema nervioso central, oído interno y piel. Se descartaron otras patologías, lo cual provocó un retraso en el tratamiento de esta entidad, además de su progresión. El caso presentado describe a un paciente con enfermedad VKH, el cual debutó con hipoacusia neurosensorial de predominio derecho, seguida de manifestaciones oculares bilaterales y despigmentación ocular, cicatrices numulares coriorretinianas, vitreitis y neuritis óptica izquierda. Después de descartar causas infecciosas, vasculíticas e infiltrativas, se detectó la presencia de paquimeningitis con meningitis aséptica. Este caso particular muestra la importancia de considerar la presencia de manifestaciones neurológicas atípicas en pacientes con VKH. También subraya la necesidad de un enfoque integral y de descartar otras patologías similares para evitar retrasos en el tratamiento de la enfermedad.[19,20] Se estima que aproximadamente el 70% de los casos pertenecen al tipo I y II, y tienen característicamente una duración de la enfermedad de menos de un año; mientras que dos tercios de los casos pertenecen al tipo III, los cuales se manifiestan como enfermedad activa durante más de un año. El cuadro I presenta algunos casos recientes. En cuanto al abordaje diagnóstico, es esencial descartar otras entidades que presenten síntomas similares, como la oftalmia simpática, los síndromes de punto blanco, el síndrome de derrame uveal, la coroidopatía geográfica, la escleritis posterior, sarcoidosis y linfoma intraocular primario de células B. En el caso que presentamos, se descartaron estas entidades para llegar al diagnóstico de síndrome de VKH. En relación con la evolución clínica del paciente, este presentó una fase crónica recurrente, con manifestaciones oftalmológicas como panuveítis granulomatosa, la cual se desarrolló de 6 a 9 meses después del inicio de los síntomas. En esta fase se presentaron complicaciones como cicatrices coriorretinianas numulares con áreas de hiper- e hipopigmentación, proliferación de células del epitelio pigmentario retiniano, fibrosis subretiniana, membranas neovasculares subretinianas, neovascularización del nervio óptico, anastomosis arteriovenosas, neovascularización coroidea, catarata subcapsular posterior, sinequias posteriores, glaucoma de ángulo abierto y, con menor frecuencia, glaucoma de ángulo cerrado. Es importante hacer un abordaje diagnóstico adecuado para descartar otras entidades con síntomas similares y proporcionar un tratamiento oportuno para prevenir complicaciones graves.

Conclusiones

El síndrome de VKH es una enfermedad autoinmunitaria infrecuente que puede afectar diferentes sistemas del cuerpo, entre ellos los ojos, los oídos, la piel y el sistema nervioso. Aunque es más común en personas de origen asiático, puede presentarse en cualquier raza. El síndrome se caracteriza por una inflamación simétrica y bilateral de los ojos, lo que puede ocasionar complicaciones visuales graves si no se trata a tiempo. Asimismo, el síndrome de VKH es una enfermedad sistémica que puede ser confundida con otras patologías debido a la gran variedad de síntomas que presenta. Es importante destacar la relevancia del trabajo en equipo entre especialidades médicas para realizar un diagnóstico temprano y preciso, lo que puede mejorar significativamente el pronóstico funcional del paciente y su calidad de vida a largo plazo. La identificación oportuna de los criterios diagnósticos permite un tratamiento adecuado y una evolución satisfactoria de la enfermedad.

Agradecimientos

Queremos dar nuestros más sinceros agradecimientos a los servicios de Medicina Interna, Neurología, Oftalmología y Reumatología, así como a los laboratoristas, sin los cuales el diagnóstico no se hubiese podido realizar de forma oportuna. Esto demuestra una vez más que el trabajo en equipo es indispensable en nuestra institución.

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 relacionado con este artículo.

Cuadro I Reportes de casos similares en los últimos años

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
Nepal	2020	Femenino	54 años	Paciente de sexo femenino que comenzó con uveítis de forma aguda y con compromiso oftalmológico
Nepal	2020	Femenino	47 años	Paciente mujer que debutó con uveítis de forma aguda como síntoma principal
Nepal	2021	Masculino	30 años	Paciente del sexo masculino que debutó con uveitis anterior con resistencia a tratamiento vía oral, con adecuada respuesta a tratamiento intravenoso
Estados Unidos	2020	Femenino	49 años	Paciente mujer que presentó alteraciones visuales y cambios retinianos, con adecuada respuesta al esteroide vía oral
Estados Unidos	2021	Femenino	51 años	Paciente del sexo femenino que comenzó su padecimiento con la presencia de una fase crónica o recurrente con adecuada respuesta a esteroides intravenosos

Referencias

1. Sheu SJ. Update On Uveomeningoencephalitides. Curr Opin Neurol. 2005;18(3):323-9. doi: 10.1097/01.wco.0000169753.31321.4e
2. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. Surv Ophthalmol. 1995;39(4):265-92. doi: 10.1016/s0039-6257(05)80105-5
3. AlBloushi AF, AlEnezi SH, Al Owaifeer AM, et al. Long-term Outcomes of Uveitis Associated with Vogt-Koyanagi-Harada Disease in the Pediatric Age Group. Ocul Immunol Inflamm. 2021:1-9. doi: 10.1080/09273948.2021.1933074
4. Huang Y, Yang YT, Lin B, et al. Melanin Change Of Retinal Pigment Epithelium And Choroid In The Convalescent Stage Of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Int J Ophthalmol. 2020;13(12):1928-32. doi: 10.18240/ijo.2020.12.13
5. Yang P, Zhong Y, Du L, et al. Development and Evaluation of Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease. JAMA Ophthalmol. 2018;136(9):1025-31. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2664
6. Herbort CP Jr, Tugal-Tutkun I, Abu-El-Asrar A, et al. Precise, simplified diagnostic criteria and optimised management of initial-onset Vogt-Koyanagi-Harada disease: an updated review. Eye (Lond). 2022;36(1):29-43. doi: 10.1038/s41433-021-01573-3
7. Sultan M, Khan A, Habib SS, et al. Unique clinical spectrum with distinguishing diagnostic features in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. BMJ Case Rep. 2019;12(12):1-6. doi: 10.1136/bcr-2019-231397
8. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, et al. High rate of clinical recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with early high-dose corticosteroids. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253(5):785-90. doi: 10.1007/s00417-014-2904-z
9. Rubsamen PE, Gass JD. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. Arch Ophthalmol. 1991;109(5):682-7. doi: 10.1001/archopht.1991.01080050096037
10. Knecht PB, Mantovani A, Herbort CP. Indocyanine green angiography-guided management of Vogt-Koyanagi-Harada disease: differentiation between choroidal scars and active lesions. Int Ophthalmol. 2013;33(5):571-7. doi: 10.1007/s10792-012-9692-4
11. Da Silva FT, Hirata CE, Sakata VM, et al. Indocyanine green angiography findings in patients with long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease: a cross-sectional study. BMC Ophthalmol. 2012;12:40. doi: 10.1186/1471-2415-12-40
12. Herbort CP Jr, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up. Int Ophthalmol. 2007;27(2-3):173-82. doi: 10.1007/s10792-007-9060-y
13. Read RW, Yu F, Accorinti M, et al. Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. Am J Ophthalmol. 2006;142(1):119-24. doi: 10.1016/j.ajo.2006.02.049
14. Lai TY, Chan RP, Chan CK, et al. Effects Of The Duration Of Initial Oral Corticosteroid Treatment On The Recurrence Of Inflammation In Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Eye (Lond). 2009;23(3):543-8. doi: 10.1038/eye.2008.89
15. Chee SP, Jap A, Bacsal K. Prognostic Factors Of Vogt-Koyanagi-Harada Disease In Singapore. Am J Ophthalmol. 2009;147(1):154-61.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.07.044
16. Kawaguchi T, Horie S, Bouchenaki N, et al. Suboptimal Therapy Controls Clinically Apparent Disease But Not Subclinical Progression Of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Int Ophthalmol. 2010;30(1):41-50. doi: 10.1007/s10792-008-9288-1
17. Rao NA. Treatment Of Vogt-Koyanagi-Harada Disease By Corticosteroids And Immunosuppressive Agents. Ocul Immunol Inflamm. 2006;14(2):71-2. doi: 10.1080/09273940600674368
18. Chee SP, Luu CD, Cheng CL, et al. Visual function in Vogt-Koyanagi-Harada patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243(8):785-90. doi: 10.1007/s00417-005-1156-3
19. Tsai JH, Evans M, Rao NA. Comparative study of two sets of criteria for the diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Am J Ophthalmol. 2006;141(4):778-9. doi: 10.1016/j.ajo.2005.12.003
20. Otani S, Sakurai T, Yamamoto K, et al. Frequent Immune Response To A Melanocyte Specific Protein KU-MEL-1 In Patients With Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Br J Ophthalmol. 2006;90(6):773-7. doi: 10.1136/bjo.2005.086520

Casos clínicos
Vol. 61
Núm. 5

Úlcera de Marjolin asociada a carcinoma verrugoso en paciente inmunocomprometido

Marjolin's ulcer associated with verrucous carcinoma in an immunocompromised patient

Eduardo Marín-Hernández[1a], Alicia Lemini-López[1b], Wendy Mendoza-Rojas[1c], Benjamín Adrián Vega-Guzmán[1d], Mónica Paola Jasso-Torres[1e], Oscar Enrique Lizárraga-Benavides[1f]

Resumen

Introducción: la úlcera de Marjolin es la degeneración maligna de cualquier herida crónica, con un periodo de latencia desde la lesión tisular a la transformación maligna variable que puede presentarse hasta 30 años después. De las neoplasias asociadas, el carcinoma espinocelular es la estirpe predominante hasta en 71% de los casos. La variante de carcinoma verrugoso se ha estimado con una presentación baja, pues ha sido descrito en la literatura como el 2% de todos los carcinomas espinocelulares y reportado de manera anecdótica en pacientes inmunosuprimidos, lo que justifica el objetivo de esta publicación.

Caso clínico: mujer de 65 años con el antecedente de ser portadora de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que presentó un carcinoma verrugoso asociado a una úlcera de Marjolin secundaria a herpes zóster e infección de tejidos blandos en pierna derecha, con un periodo de latencia de 10 años desde el proceso infeccioso inicial hasta la confirmación histopatológica.

Conclusiones: el hallazgo de un carcinoma verrugoso asentado sobre una úlcera de Marjolin ha sido poco descrito en la literatura, con una menor incidencia en el contexto de un paciente con antecedente de ser portador de infección por VIH, ante lo cual encontramos 7 reportes de caso, el más antiguo de 1998. Por este motivo es importante contar con la sospecha diagnóstica, para poder hacer un protocolo de estudio adecuado y siempre haciendo correlación clínico-patológica, con la finalidad de instaurar un tratamiento oportuno e individualizado.

Abstract

Background: Marjolin's ulcer is the malignant degeneration of any chronic wound, with a latency period from tissue injury to variable malignant transformation that may occur up to 30 years later. Among the associated neoplasms, squamous cell carcinoma (SCC) is the predominant lineage in up to 71% of cases. The verrucous carcinoma variant has been estimated to have a low presentation, being described in the literature as 2% of all SCC and reported anecdotally in immunosuppressed patients, which justifies the objective of this publication.

Clinical case: 65-year-old female patient with a history of being a carrier of human immunodeficiency virus (HIV) infection, who presented a verrucous carcinoma associated to a Marjolin ulcer secondary to herpes zoster and infection of soft tissues in the right leg, with a latency period of 10 years from the initial infectious process to histopathological confirmation.

Conclusions: The finding of a verrucous carcinoma on a Marjolin ulcer has been little described in literature, with a lower incidence in the context of a patient with a history of being a carrier of HIV infection, finding 7 case reports, the oldest from 1998. For this reason, it is important to have diagnostic suspicion, to carry out an adequate study protocol and always making clinical-pathological correlation, in order to establish timely and individualized treatment.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Dermatología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-2610-3353[a], 0000-0002-7051-1098[b], 0000-0002-4015-1490[c], 0000-0001-6114-0099[d] 0000-0002-0892-502X[e], 0000-0001-9013-5969[f]

Palabras clave	Keywords
Carcinoma Verrugoso	Verrucous, Carcinoma
Úlcera Cutánea	Skin Ulcer
Carcinoma Escamocelular	Carcinoma, Squamous Cell
VIH	HIV
Virus del Papiloma Humano	Human Papiloma Virus

Fecha de recibido: 13/01/2023

Fecha de aceptado: 10/04/2023

Comunicación con:
Alicia Lemini López
aleminil@yahoo.com.mx
55 5627 6900, extensión 21539

Cómo citar este artículo: Marín-Hernández E, Lemini-López A, Mendoza-Rojas W, *et al.* Úlcera de Marjolin asociada a carcinoma verrugoso en paciente inmunocomprometido. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):707-12. doi: 10.5281/zenodo.8316494

Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

El cáncer de piel se reporta como una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial. Se divide primariamente en melanoma y cáncer de piel no melanoma. Este último agrupa al carcinoma de células basales y al carcinoma espinocelular.[1] En México el cáncer de piel representa un motivo de consulta frecuente en los centros de atención de dermatología, y el cáncer de piel no melanoma es el más frecuente, por lo que es una entidad común en nuestra población.[2] El carcinoma espinocelular es la segunda neoplasia maligna de piel más común y comprende aproximadamente 20% de los casos. Deriva de la proliferación de los queratinocitos de la epidermis y sus anexos, con capacidad de producir metástasis a ganglios regionales u otros órganos.[3,4] Suele aparecer a partir de lesiones precursoras, como la queratosis actínica o enfermedad de Bowen (carcinoma *in situ*), aunque también sobre lesiones inflamatorias crónicas o *de novo*; se clasifica en superficial (intraepidérmico), nodular (tumoral), queratósico, ulceroso, vegetante o verrugoso y epiteliomatosis múltiple.[5]

La forma más frecuente del carcinoma espinocelular es la ulcerosa, que presenta crecimiento rápido y destructivo. La forma vegetante o verrugosa con frecuencia se desarrolla sobre lesiones inflamatorias crónicas y se observa en cicatrices de quemaduras, úlceras de pierna, micosis profundas y lupus eritematoso discoide.[6]

Entre las lesiones precursoras de carcinoma epidermoide se encuentra la úlcera de Marjolin, la cual es una degeneración maligna de cualquier herida crónica, sobre todo asociada a cicatrices de quemaduras. Hasta en el 71% de los casos, la neoplasia que se desarrolla en una úlcera es un carcinoma espinocelular y el subtipo verrugoso es ocasionalmente reportado a nivel mundial.[7]

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de una neoplasia cutánea, la inmunosupresión tiene un papel importante, ya sea relacionada con trasplante de órgano sólido o en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Diversos mecanismos se han relacionado con la oncogénesis *per se*, así como con el contexto de los procesos en los que hay inflamación crónica, dentro de los cuales se encuentra la úlcera de Marjolin. Se ha reportado que la asociación de cáncer de piel en pacientes inmunosuprimidos conlleva a un mayor potencial de crecimiento tumoral, diferenciación celular y un comportamiento más agresivo, por lo que requieren un diagnóstico oportuno y un abordaje mutidisciplinario.[8]

A continuación, se describe el caso de una paciente portadora de infección por VIH que desarrolló un carcinoma verrugoso en el contexto de una úlcera de Marjolin.

Caso clínico

Mujer de 65 años, originaria y residente de la Ciudad de México, con antecedente de infección por VIH de 20 años de diagnóstico con carga viral indetectable desde 2020 y con cuenta de CD4 de 1220 células por mililitro en febrero de 2022, hipotiroidismo de 29 años, cardiopatía isquémica de 9 años de diagnóstico, osteoporosis y dislipidemia, en tratamiento y bajo control médico.

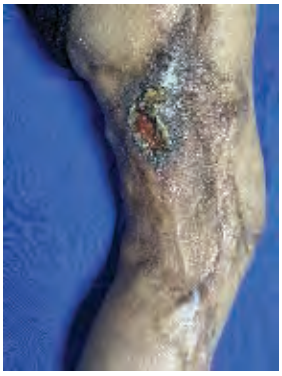
Su dermatosis problema se inició 10 años atrás, después de un cuadro de herpes zóster localizado en la extremidad inferior derecha y se complicó con una infección de tejidos blandos, referida como celulitis. Como secuela de este evento la paciente desarrolló úlcera, la cual ameritó corrección del defecto con 4 injertos cutáneos en diferentes tiempos quirúrgicos por cirugía plástica, con acompañamiento por parte de la clínica de heridas. Durante el seguimiento y a pesar de las medidas tomadas, no logró resolución completa y persistió con una úlcera asociada a dolor local, motivo de su envío a nuestro servicio.

A la exploración física presentaba una dermatosis localizada en la extremidad inferior derecha, en la cara lateral del muslo, caracterizada por una neoformación aplanada sobre la que se asentaba una úlcera de 1.5 cm de diámetro, con fondo limpio, con costra sero-amarillenta, bordes sobreelevados, piel perilesional hiperpigmentada y queratósica, una cicatriz atrófica e hiperpigmentada (figuras 1 y 2). Se inició abordaje de la dermatosis mediante biopsia de piel (figuras 3, 4 y 5), con reporte histopatológico de carcinoma verrugoso, por lo que se concluyó como úlcera de Marjolin asociada a carcinoma verrugoso en paciente portadora de VIH. Se canalizó al hospital de oncología para manejo con radioterapia.

Figura 1 Dermatosis localizada en la extremidad inferior derecha

Se caracteriza por una cicatriz retráctil que sigue trayecto del dermatoma y a nivel del tercio superior úlcera con bordes queratósicos de superficie verrugosa

Figura 2 Dermatosis localizada en extremidad inferior

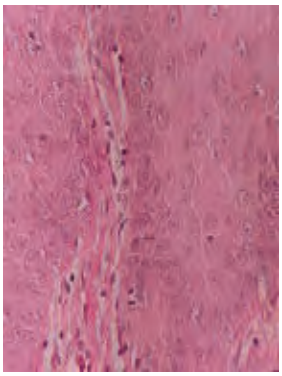


Se caracteriza por una úlcera de bordes elevados

Figura 3 Biopsia de piel de la paciente con tinción de hematoxilina y eosina a 4x

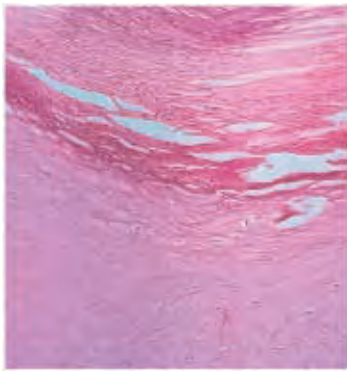
Se identifica hiperqueratosis compacta con paraqueratosis, acantosis marcada con abultamiento de los procesos interpapilares, zonas de agranulosis y disqueratinocitos aislados. En la dermis superficial infiltrado inflamatorio perivascular

Figura 4 Biopsia de piel de la paciente con tinción de hematoxilina y eosina a 40x



Se nota abundante pleomorfismo celular con mitosis atípicas aisladas y nucleolos evidentes

Figura 5 Biopsia de piel de la paciente con tinción de hematoxilina y eosina a 40x



Se observa paraqueratosis, agranulosis y células de citoplasma claro abundante y núcleo lateralizado (coilocitos)

Discusión

La úlcera de Marjolin hace referencia a la degeneración maligna agresiva de cualquier herida crónica, incluidas las cicatrices por quemadura. El periodo de latencia entre la lesión inicial y la transformación maligna subsecuente puede llegar a ser de hasta 32 años.[9] El primero en describir la presentación de cáncer sobre cicatrices de quemaduras fue Aurelius Cornelios Celsus, en el siglo I a. C. En 1828 Jean-Nicholas Marjolin realizó la clásica descripción de úlceras crónicas que surgían en el tejido cicatricial, sin llegar a identificar la presencia de malignidad; sin embargo, en 1903 Da Costa propuso el término *úlcera de Marjolin* para describir la degeneración maligna de cicatrices principalmente por quemaduras.[10]

Los postulados de Ewing y Gibling plantean 6 condiciones para establecer el diagnóstico de úlcera de Marjolin:

1. Evidencia incontrovertible de quemadura (cicatriz de quemadura).

2. La quemadura debe ser lo suficientemente grave como para destruir el tejido profundo.

3. El cáncer se debe originar dentro de los límites de la cicatriz.

4. La piel tendría que haber sido normal antes de la quemadura.

5. La variedad histológica del cáncer debe ser compatible con el tipo de tejido del área quemada.

6. Debe existir un periodo de latencia entre la quemadura y el desarrollo del carcinoma.[11]

El riesgo de transformación maligna es mayor en el caso de cicatrices que resultan de quemaduras (76.5%), heridas traumáticas crónicas que no cicatrizan (8.1%), úlceras venosas de la pierna (6.3%) y fístulas en el curso de enfermedades óseas inflamatorias (2.6%).[12]

Se estima que un 2% de los carcinomas espinocelulares y un 0.03% de los carcinomas basocelulares se originan de cicatrices por quemadura. Kowal *et al.* hicieron un análisis estadístico de 412 casos de neoplasias asociadas a cicatrices secundarias a quemaduras, en el que encontraron que el 71% de los tumores (293 casos) eran carcinoma espinocelular, 12% (48 casos) carcinoma basocelular, entre otros, y solo 2 casos con hallazgo de carcinoma verrugoso. Los principales factores de riesgo fueron exposición a radiación ultravioleta, predisposición genética y quemaduras profundas.[13] En otro estudio realizado por Ahmed *et al.*, donde se incluyeron 226 pacientes con úlceras crónicas en cicatrices por quemaduras, se realizó el hallazgo de asociación a neoplasia en un 8.4% (19 casos) con un periodo de latencia de 29.6 años, y 18 de los casos con reporte histopatológico de carcinoma epidermoide.[14]

El término *carcinoma verrugoso* fue acuñado por Ackerman en 1948 y lo definió como una variante de carcinoma epidermoide de bajo grado, localizado en cavidad oral.[15] Típicamente, aparece como un gran nódulo hiperqueratósico en la cavidad oral (tumor de Ackerman), en la región palmoplantar (epitelioma cuniculatum) y región anogenital (tumor de Buschke-Löwenstein). Ocasionalmente puede afectar laringe, esófago, oído, tracto sinonasal, nariz, hueso temporal, nasofaringe, mandíbula, lengua, labio, endometrio y vejiga.[16] Se caracteriza por tener una mínima capacidad de metástasis y una importante capacidad de invasión local.[17]

El carcinoma verrugoso es de crecimiento lento, principalmente de forma exógena y puede alcanzar una extensión considerable antes de que sea notado. Se observa como una neoformación de aspecto papilomatoso, color blanco grisáceo o rojo, la cual difiere de las características típicas del nódulo ulcerado de los tumores de células escamosas.[18] La topografía más común es el pie, con más de 100 casos reportados en la literatura.[19] En pacientes inmunosuprimidos, la prevalencia de cáncer de piel se incrementa y por lo general presentan un curso clínico más agresivo;[20] en ellos, la inflamación crónica, como en el caso de la úlcera de Marjolin, tiene un papel importante en la oncogénesis. En pacientes infectados con VIH, se ha observado tropismo por células del sistema inmune, tales como macrófagos, células dendríticas y linfocitos T, con reducción de linfocitos TCD4 y TCD8 a niveles críticos e incremento de la producción de citocinas con perfil TH2. Estos eventos conducen a una inmunidad celular deficiente y a una acumulación de mutaciones genéticas, lo que en la piel y en el contexto de la inflamación crónica se ha asociado con el proceso de oncogénesis.[8]

Estadísticamente el factor de inmunosupresión permite el aumento de riesgo de carcinoma espinocelular hasta 5 veces en pacientes con VIH, en particular en aquellos con conteo CD4 < 200 células/mL o carga viral de VIH ≥ 10,000 copias/mL;[21] esto a diferencia de los casos con leucemia linfocítica crónica en los que se incrementa el riesgo 8 veces[22] y en pacientes con trasplante de órgano sólido aumenta el riesgo de 65 a 250 veces.[23]

El carcinoma verrugoso suele asociarse con el virus del papiloma humano (VPH) en sitios palmoplantares, anogenitales y bucales, y también se ha asociado a leucoplasia, mala higiene bucal, bajo nivel socioeconómico, consumo de alcohol y tabaco, así como inflamación crónica. La morbilidad en esta patología se debe a la alta capacidad de invasión local, con destrucción de piel y partes blandas, además de la invasión perineural, muscular y ósea.[24] A la histopatología e independientemente del sitio donde se encuentre, tiene las mismas características microscópicas. El epitelio muestra un patrón de crecimiento endoexofítico, una capa granular prominente, hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis y papilomatosis. Consiste en grandes queratinocitos con núcleos prominentes, nucléolos visibles y mínima atipia celular. El epitelio escamoso está bien diferenciado con evidente estratificación. En lo profundo, el tumor consta de proyecciones “bulbosas” en sentido amplio que se asemejan a crestas interpapilares con crecimientos acantósicos hacia abajo en la dermis reticular. Esta muestra un infiltrado inflamatorio y el epitelio puede formar quistes llenos de queratina.[25]

El carcinoma verrugoso es raramente identificado en una úlcera de Marjolin, con muy pocos casos reportados en la literatura mundial. El primero fue reportado por Aton y Kinstrey en 1981, quienes describieron a un paciente de 60 años con un carcinoma verrugoso en el mentón, sobre una cicatriz de la infancia.[26] Hasta el momento, los reportes de carcinoma verrugoso en asociación a úlcera de Marjolin han sido escasos y se compilan en el cuadro I.[19,26,27,28,29]

A pesar de que no hay protocolo terapéutico establecido para las úlceras de Marjolin, el tratamiento incluye excisión local amplia y reconstrucción con injerto de piel. Otras terapias que se han empleado son colgajos, criocirugía y cirugía micrográfica de Mohs.[30]

Las úlceras de Marjolin que se localizan en cabeza, cuello y extremidades superiores, tienen mejor pronóstico que aquellas de tronco y extremidades inferiores. El sitio con mayor riesgo de metástasis son las extremidades inferiores (50-54%), además de que tiene la menor tasa de supervivencia a 5 años.[31]

Cuadro I Reporte de casos de carcinoma verrugoso asociados a úlcera de Marjolin

Estudio	Casos (*n*)	Edad (años)	Sexo	Patologías asociadas	Antecedente	Edad de lesión (años)	Localización	VIH
Aton *et al.* 1981[26]	1	60	M	Ninguna	Cicatriz de quemadura	Infancia ≥ 40	Pierna derecha	NSM
Cuesta *et al.* 1998[27]	6	49*	M	NSM	NSM	NSM	Perianal	Positivo
		49*	M	NSM	NSM	NSM	Perianal	Positivo
		49*	M	NSM	NSM	NSM	Perianal	Positivo
		69	M	NSM	NSM	NSM	Perianal	Positivo
		59	M	NSM	NSM	NSM	Perianal	Positivo
		27	M	NSM	NSM	NSM	Perianal	Positivo
Karasoy *et al.* 2013[28]	1	44	M	NSM	Cicatriz de quemadura	33	Pie izquierdo	NSM
Hannah *et al.* 2019[19]	1	30	F	Epilepsia	Cicatriz de quemadura	3	Brazo izquierdo	Negativo
Tian *et al.* 2019[29]	8	NSM	NSM	NSM	NSM	NSM	NSM	NSM
El caso de este estudio (2022)	1	65	F	Hipotiroidismo, cardiopatía isquémica, dislipidemia, osteoporosis	Úlcera en cicatriz por herpes zóster	10	Pierna derecha	Positivo

VIH: virus de inmunodeficiencia humana; M: masculino; F: femenino; NSM: no se menciona
*Lesiones de un mismo paciente en un periodo de 5 años

Con lo expuesto anteriormente, nuestra paciente cumple con todos los postulados para el diagnóstico de úlcera de Marjolin con 2 características excepcionales, que son el carcinoma verrugoso y el antecedente de VIH.

Conclusiones

La incidencia del carcinoma verrugoso sobre la úlcera de Marjolin es baja, con un menor registro en pacientes inmunosuprimidos. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes con úlcera de evolución crónica que no responden al tratamiento de la clínica de heridas y es recomendable realizar biopsia de piel periódicamente con la finalidad de establecer el diagnóstico temprano e instaurar el tratamiento oportuno.

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 relacionado con este artículo.

Referencias

1. Perez M, Abisaad J, Rojas K, et al. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. J Am Acad Dermatol. 2022;87(2):255-68. doi: 10.1016/j.jaad.2021.12.066
2. Cuevas M, Vega M, Zambrano G, et al. Frecuencia de cáncer de piel; experiencia de 10 años en un centro de diagnóstico histopatológico en la ciudad de Durango, Durango, México. Dermatol Rev Mex. 2019;63(2):152-9.
3. Waldman A, Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2019;33(1):1-12. doi: 10.1016/j.hoc.2018.08.001
4. Rojas K, Perez M, Marchetti M, et al. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part II. J Am Acad Dermatol. 2022;87(2):271-88. doi: 10.1016/j.jaad.2022.01.053
5. Becquart O, Guillot B. Carcinoma epidermoide cutáneo y sus precursores. EMC Dermatología. (2020);54(1):1-19. doi: 10.1016/S1761-2896(20)43360-6
6. Arenas R. Capítulo 153: Carcinoma epidermioide. En: Arenas R: Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 7ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana editores; 2019. Disponible en: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2775&sectionid=233342925
7. Álvarez A, Roca J, Navarro D, et al. Aggressive Acute Marjolin›s Ulcer Arising in a Burn Scar. Case Rep Dermatol Med. 2022:1-3. doi: 10.1155/2022/8329050
8. Venanzi E, Maimone M, Fiorica F, et al. Non-Melanoma Skin Cancer in People Living With HIV: From Epidemiology to Clinical Management. Front Oncol. 2021;11:1-18. doi: 10.3389/fonc.2021.689789
9. Khan K, Schafer C, Wood J. Marjolin Ulcer: A Comprehensive Review. Advances in Skin & Wound Care. 2020;33(12):629-34. doi: 10.1097/01.ASW.0000720252.15291.18
10. Kanth A, Heiman A, Nair L, et al. Current Trends in Manage-

ment of Marjolin's Ulcer: A Systematic Review. J Burn Care Res. 2021;42(2):144-51. doi:10.1093/jbcr/iraa128
11. Barrera R, Pozo C, Iribarren B, et al. Úlcera de Majorlin en cicatriz de quemadura: Manejo quirúrgico. Rev Chilena de Cirugía. 2009;61(2):176-80. doi: 10.4067/S0718-40262009000200012
12. Bazalinski D, Przybek J, Baranska B, et al. Marjolin´s ulcer in chronic wounds – review of available literature. Contemp Oncol (Ponz). 2017;21(3):197-202. doi: 10.5114/wo.2017.70109
13. Kowal A, Criswell B. Burn scar neoplasms: a literature review and statistical analysis. Burns. 2005;31(4):403-13. doi: 10.1016/j.burns.2005.02.015
14. Ahmed K, Anwar A, Salah M, et al. Post burn scar malignancy: 5-year management review and experience. Int Wound J. 2022; 19(4):895-909. doi: 10.111/iwj.13690
15. Sanz Motilva V, Martorell Calatayud A. Un varón con una lesión verrucosa en el pie… (carcinoma verrucoso, epitelioma cuniculatum). Más Dermatol. 2011;14:14-6. doi: 10.5538/1887-5181.2011.14.14
16. Pätrascu V, Geoloaica L, Ciurea R. Acral verrucous carcinoma. Current Health Sciences Journal. 2019; 45(2): 235-40. doi: 10.12865/CHSJ.45.02.16
17. Santosh HN, Nagaraj T, Saxena S, et al. Verrucous Carcinoma: A clinicopathological study. J Oral Maxillofac Pathol. 2019;23(2):1-5. doi: 10.4103/jomfp.JOMPF_59_19
18. Thompson L. Verrucous Squamous Cell Carcinoma. Ear, Nose & Throat J. 2021.100(5 Suppl):540S-541. doi: 10.1177/0145561319871712
19. Hannah C, Weigh E, Collier S, et al. Verrucous carcinoma: An unexpected finding arising from a burn scar. JAAD Case Rep. 2019;5(3):225-7. doi: 10.1016/j.jdcr.2018.12.006
20. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin cancer and immunosupression. Dermatol Clin. 2019;37(1):83-94. doi: 10.1016/j.det.2018.07.009
21. Yeung H, Balakrishnan V, Luk K, et al. Risk of Skin Cancers in Older Persons Living With HIV: A Systematic Review. J Assoc Nurses AIDS Care. 2019;30(1):80-6. doi: 10.1097/JNC.0000000000000001
22. Lai M, Pampena R, Cornacchia L, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review of the literature. Int J Dermatol. 2022;61(5):548-57. doi: 10.1111/ijd.15813
23. Lanz J, Bouwes J, Westhuis M, et al. Aggressive Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients. JAMA Dermatol. 2019;155(1):66-71. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4406
24. Wang N, Huang M, Hong L. Head and neck verrucous carcinoma: A population-based analysis of incidence, treatment, and prognosis. Medicine (Baltimore). 2020;99(2):1-8. doi: 10.1097/MD.0000000000018660
25. Yanofsky V, Mercer S, Phelps R. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. J Skin Cancer. 2011;2011:1-13. doi: 10.1155/2011/210813
26. Aton J, Kinstrey T. Verrucous carcinoma arising from a burn scar. Int J Dermatol. 1981; 20(5):359-61. doi: 10.1111/j.1365-4362.1981.tb00821.x
27. Cuesta K, Palazzo J, Mittal K. Detection of human papillomavirus in verrucous carcinoma from HIV-positive patients. J Cutan Pathol. 1998;25:165-70. doi: 10.1111/j.1600-0560.1998.tb01710.x
28. Karasoy A, Zeynep K, Özgur D, et al. Marjolin ulcer: clinical experience with 34 patients over 15 years. J Cutan Med Surg. 2013;17(6):404-9. doi: 10.2310/7750.2013.13016
29. Tian J, Liang P, Zhang P, et al. [Experience of diagnosis and treatment for 89 patients with Marjolin's ulcers in lower limbs] [Article in Chinese]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2019;44(2):180-5. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2019.02.010
30. Kassir H, Moussa M, Hajj F, et al. Marjolin's ulcer of the forearm from 30-year-neglection of external fixator. Int J Surg Case Rep. 2021;80:105613. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.01.107
31. Rodriguez CE, Cardona DF, Rodriguez TW, et al. Marjolin's Ulcer After Saphenectomy: A Case Report. Cureus. 2022;14 (10):1-4. doi: 10.7759/cureus.30912

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Seguridad y Solidaridad Social

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación e Investigación en Salud
Coordinación de Investigación en Salud