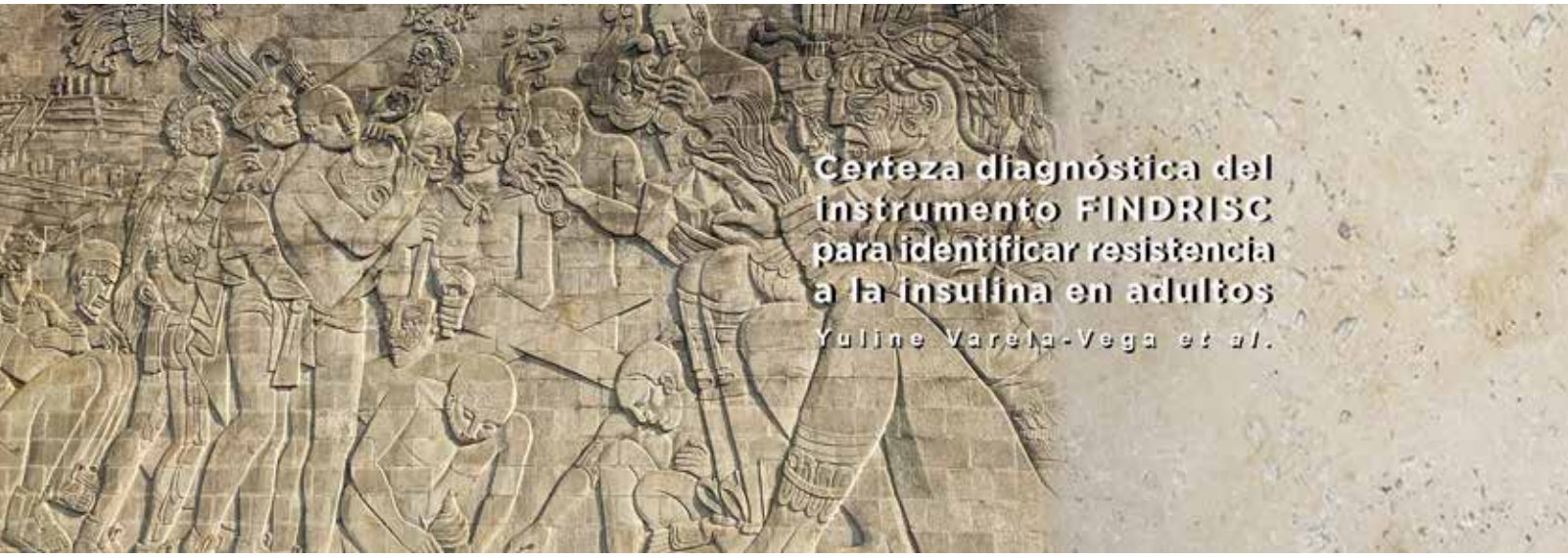
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN 0443-5117

ISSN electrónico 2448-5667

volumen 61 número 1 enero-febrero 2023



Aportaciones originales — **Desenlaces materno-fetales en mujeres con diabetes gestacional en un programa de control intensivo**
Rafael Violante-Ortíz *et al.*

Aportaciones originales — **Índices hematológicos asociados con mortalidad en pacientes críticos con COVID-19**
Aura Angélica López-García *et al.*

Aportaciones originales — **Asociando factores pronósticos con resultados clínicos en cáncer de mama localmente avanzado**
Nicolás Ramírez-Torres *et al.*

Artículos de revisión — **Dermatomiositis anti-MDA5. Revisión de la literatura**
Sirenia Alejandra Castro-Molina *et al.*

Casos clínicos — **Teratoma maduro con diferenciación maligna tratado con peritonectomía con HIPEC**
Magaly Denise Peña-Arriaga *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 1 enero-febrero 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

Mauro Eduardo Berta Ramasko

EDITORES EMÉRITOS

Francisco Espinosa Larrañaga
Juan Manuel Sauceda García

EDITOR

César Raúl González Bonilla

EDITORES ASOCIADOS

Eduardo Ferat Osorio
María del Rosario Niebla Fuentes
Carlos Francisco Vázquez Rodríguez
Niels Agustín Hansen Wacher Rodarte
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

BIBLIOMETRÍA E INDIZACIÓN

Omar Chávez Martínez

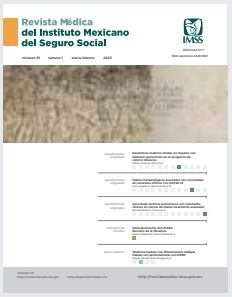
ASISTENCIA EDITORIAL

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(1):1-129.
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: *Obra mural en alto relieve Pediatría*
Fotografía por: Alejandro Moctezuma Paz

Nombre: Kemah
Autor: Federico Cantú

Editorial
Editorial

1
¿Qué se ha hecho en el IMSS en cuanto a la salud mental de los derechohabientes en la pandemia por COVID-19?
What has been done at IMSS in relation to the users's mental health in the COVID-19 pandemic?
Norma Magdalena Palacios-Jiménez, Célida Duque-Molina, Alejandro Alarcón-López, Fabiana Maribel Zepeda-Arias, Juan Diego Martínez-Franco, Antonio Reyna-Sevilla

Cartas al editor
Letters to the editor

4
Comentario al artículo "Variabilidad de la hemoglobina y hematocrito determinados en equipo de gases sanguíneos"
Comment on article "Variability of hemoglobin and hematocrit determined in blood gas equipment"
Esmeralda Campos-Aguirre, Gamaliel Benítez-Arvizu

6
Complementos "herbolarios" expandiéndose maliciosamente de México para el mundo. Artriking y compañía
"Herbalist" supplements maliciously expanding from Mexico to the world. Artriking and company
Luis Del Carpio Orantes

Aportaciones originales
Original contributions

8
Efecto de la rehabilitación sobre funcionalidad/calidad de vida en ictus por COVID-19
Effect of rehabilitation on functionality/quality of life in stroke due to COVID-19
Ana Karen Herrera-Hernández, Aidée Gibraltar-Conde, Rubén Torres-González, Daniel Martínez-Barro

15
Correlación entre el Índice predictivo de intubación difícil y el Cormack
Correlation between Predictive Index of Difficult Intubation and Cormack
Maritza Domínguez-Pérez, Roxana del Socorro González-Dzib

21
Evolución clínica de 31 pacientes adultos con trombocitopenia inmune tratados con rituximab
Clinical evolution of 31 adult patients with immune thrombocytopenia treated with rituximab
Guillermo Rodolfo Gutiérrez-Espíndola, Jesús Medrano-Contreras, Dafne Itzel Campa-Monroy, Elizabeth Sabbagh-Sánchez, Raúl Martínez-Castro

33
Certeza diagnóstica del instrumento FINDRISC para identificar resistencia a la insulina en adultos
Diagnostic performance of the FINDRISC questionnaire to identify insulin resistance in adults
Yuline Varela-Vega, Ivonne Analí Roy-García, Marcela Pérez-Rodríguez, Lubia Velázquez-López

42
Clasificación de triage respiratorio en hospital reconvertido para atender la pandemia por COVID-19
Respiratory triage classification in a hospital converted to attend COVID-19 pandemic
Nora Mercedes Sánchez-Parada, Jorge Ayón-Aguilar, Israel Aguilar-Cózatl

47
Puntos críticos para implementar un formulario de antibióticos para el manejo de infección de herida quirúrgica
Critical points to implement an antibiotic form for management of surgical wound infection
Andrea Socorro Álvarez-Villaseñor, Diana Florencia Zeceña-Uribe, Jorge Isaac Morales-Alvarado, Jesús Alberto Castorena-Pérez, Clotilde Fuentes-Orozco, Alejandro González-Ojeda

55
Relación médico-paciente y adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial
Doctor-patient relationship and therapeutic adherence in patients with arterial hypertension
Alibe Natanai Peña-Valenzuela, Wilyaham Ruiz-Cervantes, Casandra Barrios-Olán, Ana Isabel Chávez-Aguilasocho

Clic
en los títulos

61
Desenlaces materno-fetales en mujeres con diabetes gestacional en un programa de control intensivo
Maternal-fetal outcomes in women with gestational diabetes in an intensive control program
Rafael Violante-Ortíz, Norma Lidia Fernández-Ordóñez, Claudio Abel Requena-Rivera, Salvador Sabino Mojarro-Bazán, Tania Alemán-Cabrera

68
Factores de riesgo al ingreso asociados a intubación en pacientes con COVID-19
Risk factors at admission associated with intubation in patients with COVID-19
Mayra Estrada-Serrano, Luis García-Covarrubias, Aldo García-Covarrubias, Juan Carlos Hernández-Rivera, Adriana Santos-Mansur

75
Índices hematológicos asociados con mortalidad en pacientes críticos con COVID-19
Hematological indices associated with mortality in critically ill patients with COVID-19
Aura Angélica López-García, Miguel Ángel Ramos-Choreño, Luis Alejandro Sánchez-Hurtado, Laura Romero-Gutiérrez, Salvador Calleja-Alarcón, Araceli Gudiño-Turrubiates, Natividad Neri-Muñoz, Jesús Manuel Ponce-Sánchez, Tania Colín-Martínez

82
Laboratorios como predictores del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con neumonía
Laboratories as predictors of length of hospital stay in patients with pneumonia
Gustavo Rivera-Saldivar, Humberto Zamudio-Osorio, Samuel Vega-Castro

88
Asociando factores pronósticos con resultados clínicos en cáncer de mama localmente avanzado
Associating prognostic factors with clinical results in locally advanced breast cancer
Nicolás Ramírez-Torres, Alfonso Reyes-López, Marcelino Hernández-Valencia

Artículos de revisión
Review articles

99
Dermatomiositis anti-MDA5. Revisión de la literatura
Anti-MDA5 dermatomyositis. Literature review
Sirenia Alejandra Castro-Molina, Silvia Méndez-Flores

Casos clínicos
Clinical cases

106
Íleo biliar: un reto diagnóstico y terapéutico. Presentación de un caso clínico
Gallstone ileus: a diagnostic and therapeutic challenge. Presentation of a clinical case
Juan Manuel Reyes-Morales, Laura Karina Hernández-García

111
Teratoma maduro con diferenciación maligna tratado con peritonectomía con HIPEC
Mature teratoma with malignant differentiation treated with peritonectomy with HIPEC
Magaly Denise Peña-Arriaga, Diana Paola Ramírez-Salado, Laura Denisse Ramírez-González, Héctor Martínez-Gómez, Ruth Ruiz Esparza-Garrido

117
Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos: diagnóstico y manejo multidisciplinario
Complete androgen insensitivity syndrome: diagnosis and multidisciplinary management
Ketzarly Gitzelim Gallardo-Durán, Beatriz Elizabeth De la Fuente-Cortez, Teresa Carolina Villarreal-Benavides, Catalina García-Vielma

123
Manejo quirúrgico de atresia duodenal por páncreas anular y atresia intestinal IIIb
Surgical management of duodenal atresia due to annular pancreas and intestinal atresia IIIb
Néstor Gibrán López-Díaz, Edgar Fernando Oliver-García, Juan Carlos Núñez-Enríquez

Editorial
Vol. 61
Núm. 1

¿Qué se ha hecho en el IMSS en cuanto a la salud mental de los derechohabientes en la pandemia por COVID-19?

What has been done at IMSS in relation to the users's mental health in the COVID-19 pandemic?

Norma Magdalena Palacios-Jiménez[1a], Célida Duque-Molina[2b], Alejandro Alarcón-López[3c], Fabiana Maribel Zepeda-Arias[4d], Juan Diego Martínez-Franco[5e], Antonio Reyna-Sevilla[6f]

Resumen

Hoy en día la salud mental ha adquirido mayor relevancia y atención como consecuencia principalmente de la pandemia por COVID-19, a la cual se le atribuye un impacto negativo en el desarrollo de la vida, el trabajo y la convivencia social de las personas, todo esto aunado a la magnitud derivada de los padecimientos no transmisibles. Es por eso que en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se elaboró el Programa Integral de Salud Mental 2021-2024, cuyo principal propósito fue establecer estrategias y líneas de acción para la prevención, detección temprana y manejo oportuno respecto a la salud mental y adicciones. A partir de ello se han materializado diferentes acciones, entre las que destaca la identificación de los recursos materiales y humanos con los que cuenta el IMSS para atender esta necesidad; la capacitación del personal de salud de los tres niveles de atención; la integración de un censo que ha reportado una prevalencia de ansiedad y episodio depresivo en la población derechohabiente de 39.9 y 3%, respectivamente, y la evaluación de instrumentos para realizar tamizajes de trastornos mentales. Por lo anterior, en este documento se describe lo que se ha hecho en el IMSS en relación con la salud mental de la población derechohabiente en el contexto de la pandemia por COVID-19.

Abstract

Nowadays, mental health has acquired greater relevance and attention as a consequence mainly of the COVID-19 pandemic, to which is attributed a negative impact on the development of life, work and social coexistence of people, along with the magnitude derived from non-communicable diseases. This is why the *Instituto Mexicano del Seguro Social* (IMSS, Mexican Institute for Social Security) developed the Mental Health Comprehensive Program 2021-2024, whose main purpose was to establish strategies and lines of action for the prevention, early detection and timely management regarding mental health and addictions. Based on this, different actions have been carried out, for example, the identification of the material and human resources available at IMSS to meet the mental health issue; the training of healthcare professionals at the three levels of care; the integration of a census that has reported a prevalence of anxiety and depressive episodes in the users of 39.9 and 3%, respectively, as well as the evaluation of instruments for screening mental disorders. Therefore, this document describes what has been done at IMSS in relation to the user's mental health in the context of the COVID-19 pandemic.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Planeación e Innovación en Salud, Coordinación de Innovación en Salud, Área de Gestión de Proyectos 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, Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Atención Médica, Coordinación de Unidades de Primer Nivel. Ciudad de México, México
[4]Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Atención Médica, Coordinación Técnica de Enfermería. Ciudad de México, México
[5]Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada CDMX Sur, Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 8. Ciudad de México, México
[6]Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Área de Proyectos Estratégicos. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-5078-1114[a], 0000-0002-8252-3205[b], 0000-0002-8100-8295[c], 0000-0002-2565-7506[d], 0000-0002-1924-6401[e], 0000-0001-7842-0388[f]

Palabras clave
Trastornos Mentales
Trastorno Depresivo
Trastornos de Ansiedad
Cuestionario de Salud del Paciente
COVID-19

Keywords
Mental Disorders
Depressive Disorder
Anxiety Disorders
Patient Health Questionnaire
COVID-19

Comunicación con:
Antonio Reyna Sevilla
antonio.reyna@imss.gob.mx
55 5726 1700, extensión 10332

Cómo citar este artículo: Palacios-Jiménez NM, Duque-Molina C, Alarcón-López A, Zepeda-Arias FM, Martínez-Franco JD, Reyna-Sevilla A. ¿Qué se ha hecho en el IMSS en cuanto a la salud mental de los derechohabientes en la pandemia por COVID-19? Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):1-3.

Si bien la salud mental antes de la pandemia COVID-19 ya era un problema prioritario de salud pública, su impacto se acrecentó particularmente durante el 2021.[1] La depresión y la ansiedad, como los principales trastornos mentales reportados a nivel global, aumentaron hasta en 25%,[1] lo que impulsó, a su vez, una demanda de servicios de salud sin precedentes. La importancia de los trastornos mentales radica en el impacto negativo en aspectos tan esenciales como el funcionamiento de las personas en el entorno al que pertenecen, la calidad de vida, las muertes prematuras y los años perdidos por discapacidad;[1] tan solo en 2019, la depresión y la ansiedad representaron el 12.6 y 10.4%, respectivamente, del total de años vividos con discapacidad en mujeres y hombres del grupo de 15 a 49 años, que es la mayor magnitud, dicho sea de paso, en comparación con los demás.[2]

En consonancia con lo anterior, la salud mental representa también un tema prioritario de salud pública en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Según los principales motivos de consulta en unidades de medicina familiar (UMF) que se reportaron en el 2021, los trastornos mentales y del comportamiento se colocaron en el lugar 11 en población de 20 a 59 años, mientras que en adultos de 60 años o más ocuparon el lugar 9;[3] y fue en el primer nivel donde se registró hasta el 77% (n = 2,926,405) de la carga de atención de trastornos mentales y del comportamiento.[3]

En razón de ello, en el año 2021 se elaboró el Programa Integral de Salud Mental 2021-2024 (PISM),[4] con el propósito de establecer estrategias y líneas de acción para resolver las necesidades de la población derechohabiente con trastornos mentales y del comportamiento, ya sea preexistentes o de reciente diagnóstico como consecuencia de la pandemia COVID-19, y así garantizar el acceso a los servicios de salud mental.

Por lo tanto, dicho programa implicó cambios sustanciales no solo en los modelos de atención y servicios de salud del IMSS, sino también la ejecución de acciones de promoción de salud mental, intervenciones psicoeducativas, diseño e implementación de instrumentos de orientación y práctica médica, disponibilidad de tratamientos antidepresivos y ansiolíticos en los tres niveles de atención, mejoras en los sistemas de información, capacitación del personal de salud, entre otros más. Así, las estrategias en referencia han sido orientadas esencialmente a intervenciones tempranas, prevención y promoción de la salud en la población derechohabiente.

En este contexto, y a manera de ejemplo respecto a lo que se ha logrado y continúa realizándose desde la presentación del PISM,[4] podemos destacar que por primera vez se hizo un diagnóstico situacional de manera integral respecto a los recursos humanos, infraestructura y capacidad instalada para atender las necesidades de salud mental; se capacitó a personal de salud no especializado en la guía de intervención mhGAP para trastornos mentales, neurológicos y por consumo de sustancias, en colaboración con la Secretaría de Salud y el Centro Interamericano de Estudios de Seguridad Social (CIESS); se implementaron intervenciones educativas en los tres niveles de atención, pero con énfasis en personal del primer nivel, dada la mayor carga de atención de salud mental reportada en 2021; también se integró un censo de trastornos mentales y del comportamiento (2021),[5] cuyos resultados iniciales permitieron identificar que la prevalencia de ansiedad y episodio depresivo en la población derechohabiente del IMSS fue de 39.9 y 3%, respectivamente.

Al mismo tiempo, se evaluó la concordancia del instrumento conocido como *Patient Health Questionnaire* (PHQ) 4 + PHQ-TP,[6] con el propósito de aplicar tamizajes de trastornos mentales para favorecer no solo la atención médica oportuna, la prevención del deterioro funcional y de la discapacidad, sino también la identificación temprana de problemas de salud mental en un nivel más desagregado, esto es, por medio del Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada (OOAD) y la UMF. Así, mediante una muestra representativa de 749 derechohabientes de las OOAD Aguascalientes y Coahuila (región Norte), se encontró que los trastornos mentales con mayor frecuencia fueron ansiedad (14.6%), trastorno de pánico (12.9%) y depresión (11.9%), cuya edad promedio reportada fue 41.7, en tanto que el 8% de la población derechohabiente reportó que padecía ansiedad y depresión.

Esto resulta de especial importancia no solo porque coincide con la tendencia observada a nivel global, mencionada con antelación, sino porque recientemente la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) reportó una prevalencia de sintomatología depresiva de 16.1% en la población adulta, con valores superiores en mujeres en comparación con población masculina.[7] Más allá de que los resultados reportados en el IMSS y la ENSANUT son similares, resaltan, a su vez, la necesidad de atender la salud mental de uno de cada 10 mexicanos y, mejor aún, prevenir sus posibles repercusiones. Adicionalmente, en colaboración con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Secretaría de Salud y la Conferencia Interamericana de Seguridad Social (CISS) se desarrolló el Congreso Internacional de Salud Mental, cuyo lema fue “Plantar banderas y hacer aliados”, con el objetivo de coadyuvar en el proceso de implementación del PISM en el IMSS.

Por lo antes expuesto, queda claro que en el IMSS los esfuerzos y acciones están orientados a resolver los problemas emergentes de salud pública, algunos de los cuales

se incrementaron como consecuencia de la pandemia por COVID-19, pero también aquellos que requieren la implementación de nuevos instrumentos de planeación institucional, como es el caso de la salud mental, con el propósito de disminuir el estigma, la discriminación y el deterioro de las personas con trastornos mentales,[4] al igual que garantizar la oferta y acceso a los servicios de salud mental.

Agradecimientos

Sirva el presente artículo editorial para expresar nuestro agradecimiento por la invaluable colaboración del grupo técnico de trabajo conformado por doctora Yuribia Karina Millán Gámez, la doctora Eunice Itzel Valle Arteaga, el doctor Francisco Paredes Cruz, la maestra Sandra Beatriz González Mota, la doctora Martha Alicia López Jaime y la doctora Cristina Chávez González.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre salud mental: transformar la salud mental para todos. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/356118
2. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease. Washington: IMHE; 2019. Disponible en: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/
3. Instituto Mexicano del Seguro Social. 20 principales motivos de consultas de Medicina Familiar en adultos mayores en el IMSS (total nacional 2021). México: IMSS; 2021.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Programa Integral de Salud Mental 2021-2024. Ciudad de México: IMSS; 2021.
5. Instituto Mexicano del Seguro Social. Estadísticas de Censos de Pacientes con Trastornos Mentales 2021 (total nacional 2021). México: IMSS; 2021.
6. Diez-Quevedo C, Rangil T, Sanchez-Planell L, Kroenke K, Spitzer RL. Validation and utility of the patient health questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital Spanish inpatients. Psychosom Med. 2001;63(4):679-86.
7. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Cuernavaca, México: INSP; 2022. Disponible en: https://www.insp.mx/novedades-editoriales/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-2021-sobre-covid-19-resultados-nacionales

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

Comment on article "Variability of hemoglobin and hematocrit determined in blood gas equipment"

Esmeralda Campos-Aguirre[1a], Gamaliel Benítez-Arvizu[1b]

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad Complementaria Banco de Sangre. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-9013-4701[a], 0000-0001-6065-7176[b]

Comunicación con: Esmeralda Campos Aguirre
Teléfono: 222 325 7071
Correo electrónico: esmeralda.campos@imss.gob.mx

El análisis de muestras en diferentes equipos puede conllevar una variación entre los resultados; en el artículo "Variabilidad de la hemoglobina y hematocrito determinados en equipo de gases sanguíneos", sus autores hablan de la variabilidad de hemoglobina y hematocrito entre un analizador automatizado de hematología y un analizador de gases arteriales. Se solicita información sobre algunos aspectos considerados relevantes para mejorar la comprensión de las conclusiones.

Palabras clave: Hematocrito; Hemo; Análisis de Gases en Sangre

The analysis of samples on different equipment may lead to variation between results; in the article "Variability of hemoglobin and hematocrit determined in blood gas equipment", the authors talk about the variability of hemoglobin and hematocrit between an automated hematology analyzer and an arterial blood gas analyzer. Information is requested on some aspects considered relevant to improve the understanding of the conclusions.

Keywords: Hematocrit; Heme; Blood Gas Analysis

Estimados autores:

Hemos leído su artículo "Variabilidad de la hemoglobina y hematocrito determinados en equipo de gases sanguíneos", el cual tiene como objetivo conocer la variabilidad de la hemoglobina y el hematocrito de muestras sanguíneas arteriales procesadas en equipo de gases sanguíneos. Ustedes concluyen que la diferencia media y el sesgo de la hemoglobina fue cercana a 0; la del hematocrito fue mayor. La hemoglobina de muestras arteriales procesadas en equipos de gases sanguíneos es útil para tomar decisiones clínicas.[1] Lo consideramos un estudio importante; sin embargo, tenemos las siguientes observaciones:

El equipo Sismex XT-1800i obtiene el hematocrito como resultado directo de la altura de pulsos acumulados de los conteos de todos los eritrocitos. Para esto se basa en el principio de que el nivel de los pulsos (cambio de voltaje) producido por las células que pasan a través de la apertura es proporcional al volumen celular y no un producto del volumen corpuscular medio multiplicado por el conteo eritrocitario.[2]

En segundo lugar, para poder llevar sus resultados a poblaciones similares, sería necesario que nos presentaran las características basales de la población que ustedes estudiaron, junto con los resultados de las pruebas de normalidad, así como los resultados de la prueba *t* de Student (diferencia de medias/error estándar de la varianza) y no solo la diferencia de medias.[3]

Tercero, de acuerdo con el tipo de muestra y objetivo, parece que lo que realizaron fue una prueba de concordancia entre los equipos; en sus resultados hablan de que al comparar el HTO de la muestra arterial frente a la venosa, el CCI (coeficiente de correlación intraclase) disminuyó y que hubo mayor deterioro cuando las comparaciones de muestras sanguíneas y equipos se cruzaron; esto pudo deberse a que en el analizador de gases se utiliza el método de conductividad para la determinación del hematocrito y los cambios en los niveles de sodio, concentración de proteínas, uso de expansores de plasma o de anticoagulantes pueden interferir en los resultados, por lo que nos gustaría saber si consideraron estos valores como posibles variables confusoras en su estudio.[4]

Consideramos que, si bien una diferencia en el hematocrito de 5.7 puede ser estadísticamente significativa, no se considera con relevancia clínica, sobre todo en situaciones de emergencia. Recordemos que la gasometría arterial se ha convertido en una herramienta útil para determinar la condición metabólica y hemodinámica de la paciente como un instrumento individual o en conjunto con otras técnicas.[5] Gracias por la atención.

Referencias

1. Santos-Martínez LE, Cortés-Ruiz JR, Vázquez-Tecpanecatl O, Ordoñez-Reyna A, Quevedo-Paredes J. Variabilidad de la hemoglobina y hematocrito determinados en equipo de gases sanguíneos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(4):363-70. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/viewFile/4245/4396
2. Sysmex. XT-2000i™ y XT-1800i™ Analizadores automatizados de hematología. Mundelein, IL, USA: Sysmex; 2011. Disponible en: https://www.sysmex.com/la/es/Products/Documents/XT-1800i-XT-2000i-Espa%C3%B1ol.pdf
3. 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. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/es/system/files/recurso_diverso/rm-recop-caic-03-rm2013-3-11-xv.pdf

4. Myers GJ, Browne J. Point of care hematocrit and hemoglobin in cardiac surgery: a review. Perfusion. 2007;22(3):179-83. doi: 10.1177/0267659107080826
5. Vázquez-Rodríguez JG, Ortíz-Vargas VA, Díaz-Aguilar FA, Chablé-Chan FG, Serrano-Rodríguez J, Arredondo. Valores de la gasometría arterial en pacientes embarazadas con preeclampsia severa. Ginecol Obstet Mex 2022;90(8):639-46. Disponible en: https://ginecologiayobstetricia.org.mx/articulo/valores-de-la-gasometria-arterial-en-pacientes-embarazadas-con-preeclampsia-severa

Cómo citar este artículo: 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.

Complementos "herbolarios" expandiéndose maliciosamente de México para el mundo. Artriking y compañía

"Herbalist" supplements maliciously expanding from Mexico to the world. Artriking and company

Luis Del Carpio Orantes[1]

[1]Colegio de Medicina Interna del Estado de Veracruz. Veracruz, Veracruz, México

ORCID: 0000-0003-2436-5744

Comunicación con: Luis Del Carpio Orantes
Teléfono: 229 223 7032
Correo electrónico: neurona23@hotmail.com

La presente carta pretende informar a la comunidad médica sobre los complementos herbolarios que tienen de manera oculta en su formulación fármacos esteroideos y no esteroideos, lo cual conlleva riesgos a la salud de los consumidores, además de que no hay una regulación de los mismos a nivel local y quienes los producen buscan que se diseminen en forma global, lo cual traería consecuencias graves, dado que se convertiría en un problema de salud pública mundial; estos complementos han condicionado síndrome de Cushing, diabetes mellitus, sepsis, neumonitis y helmintiasis invasivas.

Palabras clave: Síndrome de Cushing; Suplementos Herbolarios; Artriking

This letter aims to inform the medical community about herbal supplements that have steroidal and non-steroidal drugs hidden in their formulation, entailing risks to the health of consumers, in addition to the fact that they are not regulated at the local level and the producers of these supplements try to sell them internationally, which would bring serious consequences, since it would become a serious global health problem; these supplements have provoked Cushing's syndrome, diabetes mellitus, sepsis, pneumonitis and invasive helminthiasis.

Keywords: Cushing's Syndrome; Herbal Supplements; Artriking

Señor editor:

Hay en México laboratorios ocultos (regidos por gente maliciosa), los cuales no tienen un sitio físico e intentan emplear direcciones de otros laboratorios de manera errónea para burlar las regulaciones sanitarias y fiscales que deben cumplir. Además, estos laboratorios han creado complementos o suplementos de supuesta herbolaria enfocada a pacientes con artritis, artrosis y otros padecimientos musculoesqueléticos. Algunos de los productos más sobresalientes son Artriking, Artri Ajo King, Ortiga Ajo Rey, Osteo Sin Max, Reumofan Plus, Reuma King, entre otros; sin embargo, se ha demostrado desde 2013 que muchos de estos productos, que, dicho sea de paso, no tienen un registro sanitario, no mencionan en su formulación la presencia de sustancias como dexametasona, diclofenaco, metocarbamol o fenilbutazona. Recientemente se ha visto un incremento desproporcionado de casos de síndrome de Cushing iatrógeno por la ingesta de estos suplementos en forma indiscriminada y sin control médico. Por fortuna, la autoridad regulatoria en México (COFEPRIS) está tomando cartas en el asunto y el Colegio de Medicina Interna del Estado de Veracruz ha iniciado una campaña de divulgación científica contra dichos suplementos; sin embargo, estos laboratorios de dudosa procedencia han hecho uso de canales de venta y distribución, como tiendas de autoservicio y venta en línea (Amazon, E-Bay, Walmart, Latin Foods Market, etcétera) con objeto de expandirse a otras latitudes como Estados Unidos, China y Japón.[1,2,3,4]

Empero, gracias a este intento fallido de distribución en los Estados Unidos y Asia, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha emitido alertas sanitarias contra estos productos y sus propios laboratorios han confirmado la presencia oculta de dexametasona, diclofenaco y metocarbamol, con lo que se ha impedido la distribución al menos en las grandes cadenas de autoservicio a las que pretendían que llegara el suplemento. De igual forma se ha extendido el reporte a zonas de Centroamérica, la región andina y el Caribe e incluso hay un reporte en Ucrania que alerta sobre estos productos.[5,6]

A este respecto, en tierras europeas se ha identificado que de igual manera se han intentado expandir por medio de canales de internet como Etsy.com, que tiene en su página la distribución de estos productos sin un control sanitario hasta ahora (Artriking, Ortiga Ajo Rey, Mariguanol, etcétera). Y es este punto en el que queremos incidir y alertar a la comunidad médica global sobre estos suplementos o complementos aparentemente herbolarios, pero de dudosa procedencia y que ocultan información de su contenido, el cual puede llegar a ser perjudicial en los consumidores y condicionar diversos cuadros, como el síndrome de Cushing, diabetes mellitus, dermatosis diversas, trastornos psiquiátricos, entre otros. Esperamos que, así como se encendieron alertas de la FDA, se puedan encender alertas de su contraparte europeo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y frenar la distribución de estos productos maliciosos y peligrosos para las poblaciones que padecen dolor crónico y son vulnerables.[7,8]

Por fortuna cada vez se suman más reportes de la peligrosidad de estos supuestos complementos o suplementos en la literatura médica global que alertan a los profesionales de la salud sobre ellos y los invitan a conocer sus efectos deletéreos, entre los que destacan síndrome de Cushing, estados de inmunosupresión que condicionan bacteriemias, neumonitis, sepsis e incluso helmintiasis invasiva.[9,10,11,12]

Referencias

1. Garza-Ocañas L, Badillo-Castañeda CT, Montoya-Eguía SL, Saenz-Chávez PL, Garza-Ulloa H. Confirmación de dexametasona y diclofenaco por

LC-MS-MS como adulterantes en un producto herbolario. Salud Publica Mex. 2013;55(5):498-504.
2. Del Carpio-Orantes L, Barrat-Hernández AQ, Salas-González A. Síndrome de Cushing iatrógeno por suplementos herbolarios falaces. El caso de Ortiga Ajo Rey y Artri King. Med Int Méx. 2021;37(4):599-602. doi: 10.24245/mim.v37i4.3912
3. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. COFEPRIS alerta sobre comercialización ilegal del producto "Artri Ajo King", el cual no cuenta con registro sanitario. Alerta Sanitaria 08/2021. México: COFEPRIS; 2021. Disponible en: https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-alerta-sobre-comercializacion-ilegal-del-producto-artri-ajo-king-el-cual-no-cuenta-con-registro-sanitario?state=published
4. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Cofepris alerta sobre tres productos engaño que utilizan ajo con supuestas cualidades curativas pero ponen en riesgo la salud. Alerta Sanitaria No. 19/2022. México: COFEPRIS; 2022. Disponible en: https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-alerta-sobre-tres-productos-engano-que-utilizan-ajo-con-supuestas-cualidades-curativas-pero-ponen-en-riesgo-la-salud
5. EnFarma. COFEPRIS crea instancia para fortalecer vigilancia sanitaria contra productos "milagro". México: EnFarma; 17 de agosto de 2021. Disponible en: https://enfarma.lat/index.php/noticias/3910-cofepris-crea-instancia-para-fortalecer-vigilancia-sanitaria-contra-productos-milagro
6. medicine.ukr [Information on the quality of medicines from international organizations and national regulatory bodies.] [sitio en ucraniano]. medicine.ukr; 5 de agosto de 2022. Disponible en: https://xn--h1adc2i.xn--j1amh/news/050822-1.html
7. US Food and Drug Administration. Public Notification: Artri King contains hidden drug ingredients. USA: FDA; 20 April, 2022. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/public-notification-artri-king-contains-hidden-drug-ingredients
8. US Food and Drug Administration. Company Announcement: Latin Foods Market Issues Voluntary Nationwide Recall of Artri King Reforzado Con Ortiga Y Omega 3 Due to the Presence of Undeclared Diclofenac and Dexamethasone. USA: FDA; June 14, 2022. Disponible en: https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/latin-foods-market-issues-voluntary-nationwide-recall-artri-king-reforzado-con-ortiga-y-omega-3-due
9. Artri King product recalled due to presence of undeclared drugs. Reactions Weekly. 2022;1913:2. doi: 10.1007/s40278-022-18152-8
10. Joint supplements recalled in USA due to unlisted diclofenac. Reactions Weekly. 2022;1911:4. doi: 10.1007/s40278-022-17301-z
11. Patel R, Sherf S, Lai NB, Yu R. Exogenous Cushing's Syndrome Caused by a "Herbal" Supplement. AACE Clinical Case Reports (2022), doi: 10.1016/j.aace.2022.08.001
12. Xiao EY, Pecha RL, Sargsyan Z. Bacteremia, liver injury, and pneumonitis: Strongyloides unleashed by a supplement. Am J Med. 2022:S0002-9343(22)00739-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2022. 09.033

Cómo citar este artículo: Del Carpio Orantes L. Complementos "herbolarios" expandiéndose maliciosamente de México para el mundo. Artriking y compañía. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):6-7.

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Efecto de la rehabilitación sobre funcionalidad/calidad de vida en *ictus* por COVID-19

Effect of rehabilitation on functionality/quality of life in stroke due to COVID-19

Ana Karen Herrera-Hernández[1a], Aidée Gibraltar-Conde[1b], Rubén Torres-González[2c], Daniel Martínez-Barro[3d]

Resumen

Introducción: la COVID-19 puede presentar complicaciones neurológicas del sistema nervioso central. Se han reportado *ictus* de tipo isquémico en esta población. La rehabilitación neurológica participa en la recuperación funcional y en la mejoría de la calidad de vida (CV) de estos pacientes.
Objetivo: medir el efecto de la rehabilitación neurológica en la funcionalidad y CV de los pacientes con evento vascular cerebral (EVC) isquémico por COVID-19.
Material y métodos: estudio observacional, prospectivo y longitudinal de los pacientes con EVC isquémico ingresados a un programa de rehabilitación neurológica (PRN). Se utilizaron el Índice de Barthel (IB), la Escala de Rankin (ER) modificada y el SF-12 para el seguimiento de funcionalidad y CV. Para comparar las proporciones de pacientes con independencia funcional, se utilizó la prueba de McNemar; para puntajes de la SF-12, *t* de Student para datos relacionados o prueba de Wilcoxon, dependiendo de su normalidad. Una $p < 0.05$ fue significativa.
Resultados: se incluyeron 21 pacientes; la media de edad fue de 53.57 ± 12.2 años; predominó el sexo masculino (66.7%). El porcentaje de pacientes con mayores grados de independencia en la vida diaria y funcional incrementó, tanto en el IB ($p < 0.01$) como en la ER modificada ($p < 0.01$), al tercer mes de seguimiento. Mejoró la CV en su componente físico ($p = 0.02$) y en las dimensiones de salud general ($p = 0.01$) y salud mental ($p = 0.04$).
Conclusiones: los pacientes con EVC por COVID-19 ingresados al PRN presentaron mejoría en la independencia funcional e incremento de la CV en su componente físico a tres meses de seguimiento.

Abstract

Background: COVID-19 can present neurological complications of the central nervous system. Ischemic-type strokes have been reported in this population. Neurological rehabilitation participates in the functional recovery and improvement of the quality of life of these patients.
Objective: To measure the functionality and quality of life of patients with ischemic stroke due to COVID-19.
Material and methods: An observational, prospective and longitudinal study of patients with ischemic stroke admitted to a neurological rehabilitation program was carried out. The Barthel index, the modified Rankin Scale and the SF-12 were used to monitor functionality and quality of life. To compare the proportions of patients with functional independence, the McNemar test was used; for SF-12 scores, Student's *t* test was used for related data or Wilcoxon test, depending on their normality. A $p < 0.05$ was significant.
Results: 21 patients were included; mean age was 53.57 ± 12.2 years; they were predominantly male (66.7%). The percentage of patients with higher degrees of independence in daily and functional life increased, both in the Barthel index ($p < 0.01$) and in the modified Rankin scale ($p < 0.01$) at the third month of follow-up. There was an improvement in the quality of life in its physical component ($p = 0.02$), as well as in the dimensions of general health ($p = 0.01$) and mental health ($p = 0.04$).
Conclusions: Patients with stroke due to COVID-19 admitted to the neurological rehabilitation program presented improvement in functional independence and increased their quality of life in their physical component at 3-month follow-up.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad de Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte, Servicio de Rehabilitación. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad de Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Hospital de Traumatología, División de Educación e Investigación. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 6, "Lic. Ignacio García Téllez", Servicio de Rehabilitación. Ciudad Madero, Tamaulipas, México

ORCID: 0000-0002-5386-4916[a], 0000-0002-3606-5899[b], 0000-0001-9098-2199[c], 0000-0002-7665-5349[d]

Palabras clave
Infecciones por Coronavirus
Infarto Cerebral
Rehabilitación Neurológica
Calidad de Vida
Actividades Cotidianas

Keywords
Coronavirus Infections
Cerebral Infarction
Neurological Rehabilitation
Quality of Life
Activities of Daily Living

Fecha de recibido: 03/02/2022

Fecha de aceptado: 01/08/2022

Comunicación con:
Daniel Martínez Barro
daniel.martinezba@imss.gob.mx
833 215 2220

Cómo citar este artículo: Herrera-Hernández AK, Gibraltar-Conde A, Torres-González R, Martínez-Barro D. Efecto de la rehabilitación sobre funcionalidad/calidad de vida en *ictus* por COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):8-14.

Introducción

La pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) es una contingencia sanitaria que está teniendo impacto en todos los sistemas de salud a nivel mundial y en México. Entre las manifestaciones extrapulmonares quienes la padecen pueden presentar complicaciones neurológicas del sistema nervioso central.[1] En estudios previos se ha reportado una alta prevalencia de eventos vasculares cerebrales (EVC) de tipo isquémico en pacientes que padecen COVID-19 en magnitudes de hasta el 9.6%.[1,2,3,4]

El EVC es un problema de grandes implicaciones sociales, económicas y de salud por la gran discapacidad que genera.[5] En el mundo, el accidente cerebrovascular es la segunda causa más común de discapacidad.[6] De la población que sufre EVC, del 15 al 30% resulta con un deterioro funcional severo a largo plazo, lo que implica tener un alto grado de dependencia en las actividades de la vida diaria.[7] La discapacidad generada por secuelas de EVC durante la COVID-19 no ha sido documentada; sin embargo, puede verse incrementada por otras alteraciones cardiopulmonares, musculoesqueléticas y del sistema nervioso periférico que genera el SARS-CoV-2.

Nuestro objetivo fue medir el efecto de la rehabilitación neurológica compuesto por terapia física, ocupacional y psicoterapia en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes con EVC isquémico por COVID-19 que fueron ingresados a un hospital de tercer nivel. La información obtenida podrá ser útil en el establecimiento de programas de rehabilitación específicos para esta población, con el fin de mejorar la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes, además de su posterior reintegración a las actividades de la vida diaria.

Material y métodos

Tipo de estudio

Se hizo un estudio observacional, prospectivo y longitudinal de pacientes que presentaron EVC isquémico por COVID-19, que fueron ingresados a un programa de rehabilitación en una unidad de tercer nivel de atención, de diciembre de 2020 a agosto de 2021. Fueron invitados pacientes del Servicio de Rehabilitación Neurológica con el diagnóstico de evento vascular cerebral con un puntaje mínimo de 58 puntos para miembros superiores y de 43 para miembros inferiores del Índice de control motor. Se excluyeron pacientes con alteraciones cognitivas que impidieran el seguimiento de órdenes sencillas, con convulsiones, enfermedades neuromusculares degenerativas, con alteraciones autonómicas cardiovasculares severas y encefalitis. Se firmó el consentimiento informado. Se eliminaron pacientes que solicitaron no continuar en el estudio, así como aquellos que se ausentaron a tres sesiones de terapia programada, además de los pacientes que no concluyeran las valoraciones clínicas. El cálculo de la muestra se realizó con la fórmula para diferencia de dos medias de la Escala de Barthel de pacientes con secuelas de EVC sometidos a un programa de rehabilitación, con diferencia de 8.6 puntos, una varianza de 171.61, poder estadístico de 80%, nivel de confianza del 95% y un porcentaje de pérdidas del 20%, lo cual dio como resultado 36 pacientes. Se obtuvo la aprobación del Comité Local de Investigación en Salud (R-2021-3401-008).

Intervención en los pacientes

Consistió en sesiones de terapia física, ocupacional y psicoterapia, en las que se utilizaron técnicas de facilitación neuromuscular propioceptiva, técnicas de la metodología de Brunnstrom orientadas a la disminución de la espasticidad, enseñanza de traslados y transferencias, movilizaciones a las cuatro extremidades, reeducación de la marcha y de las actividades de la vida diaria. Se llevó a cabo en sesiones programadas en el Servicio de Rehabilitación Neurológica con indicación de realizarlo también en casa; de forma habitual, se instruyó al cuidador primario y al paciente sobre la metodología de la terapia para lograr dicho objetivo. Esta intervención se consideró con riesgo mínimo, ya que formó parte del tratamiento de rehabilitación rutinario para los pacientes con EVC isquémico post-COVID-19.

Variables de respuesta

El Cuestionario SF-12 es un instrumento que proporciona un perfil del estado de salud y es una de las escalas genéricas más utilizadas en la evaluación de los resultados clínicos. Es un cuestionario autoadministrado. Consta de 12 ítems, que se agrupan en ocho dimensiones: función física (2), función social (1), rol físico (2), rol emocional (2), salud mental (2), vitalidad (1), dolor corporal (1), salud general (1). Estas se pueden agrupar en dos medidas principales: componente físico y componente mental. Las opciones de respuesta forman escalas de tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia. El número de opciones de respuesta oscila entre tres y seis, dependiendo del ítem. La interpretación para cada uno de los pacientes se estandariza con los valores de las normas poblacionales, de forma que 50 (desviación estándar de 10) es la media de la población general. Los valores superiores o inferiores a 50 deben interpretarse como mejores o peores, respectivamente, que la población de referencia.[8,9]

Escala de Rankin modificada: es una escala comúnmente utilizada para medir el grado de incapacidad o dependencia en las actividades diarias de personas que han padecido un accidente vascular u otras causas de discapacidad neurológica. Se puntúa desde 0 a 6 y a mayor puntuación existe mayor discapacidad física.[10]

Índice de Barthel: es un instrumento ampliamente utilizado para este propósito y mide la capacidad de la persona para la realización de 10 actividades básicas de la vida diaria, obteniéndose una estimación cuantitativa del grado de dependencia del sujeto. Las actividades se valoran de forma diferente, pudiéndose asignar 0, 5, 10 o 15 puntos. Acorde al puntaje, se puede clasificar en distintos grados; dependencia total (0-20); dependencia severa (21-60); dependencia moderada (61-90); dependencia escasa (91-99) e independencia (100).[11]

Análisis estadístico

En relación con la estadística descriptiva, las variables cualitativas se resumieron en frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas se describieron con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con su distribución, para lo cual se realizó la prueba de Shapiro-Wilk.

En cuanto a la estadística inferencial, para comparar la proporción de pacientes que alcanzaron una independencia total (Índice de Barthel) y de independencia funcional (Escala de Rankin modificada, estadios 1-2) del ingreso frente al seguimiento a un mes y a tres meses, se utilizó la prueba de McNemar. Para las dimensiones y componentes reportados por la SF-12 V2.2, se utilizó la prueba de *t* de Student para datos relacionados o la prueba de Wilcoxon, dependiendo de su distribución. Se consideró como significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron datos de 21 pacientes que estaban entre la cuarta y sexta década de la vida (53.57 ± 12.2 años); la mayoría fueron hombres (66.7%). Un 76.2% presentó cuadro de COVID-19 de moderado a severo. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial sistémica (47.6%) y la diabetes mellitus (23.8%); 33% de los pacientes requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos (cuadro I).

Los pacientes recibieron en promedio 13.47 ± 9.33 sesiones de terapia en el servicio, las cuales incluyeron terapia física y terapia ocupacional durante los tres meses de seguimiento. Además, se indicó continuar con programa de casa durante las terapias y después de recibirlas. El 61.9% de los pacientes recibió manejo por el Servicio de Psicología.

Durante el seguimiento de la independencia para las actividades de la vida diaria (Índice de Barthel), se observó diferencia estadísticamente significativa hasta el tercer mes de seguimiento (cuadro II); podemos observar que se evidenció un incremento de pacientes con independencia total ($p < 0.01$). La evolución de la capacidad funcional medida mediante la Escala de Rankin modificada presentó incremento del porcentaje de pacientes con grados de discapacidad leve y no significativa (estadios 1 y 2) a partir del tercer mes de seguimiento ($p < 0.01$).

La calidad de vida en su componente físico mejoró desde el primer mes de seguimiento ($p = 0.02$) (cuadro II). El componente mental no presentó mejoría significativa durante el seguimiento a tres meses de los pacientes con evento vascular cerebral posterior a COVID-19. Los componentes de función y rol físico presentaron mejoría desde el primer mes de seguimiento ($p < 0.01$); la salud general y la salud mental presentaron diferencia estadísticamente significativa a los tres meses de seguimiento.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad del cuadro agudo y el grado de dependencia medido con la Escala de Barthel a los tres meses de seguimiento; todos los pacientes con un cuadro agudo de COVID-19 ($n = 5$) presentaron una independencia total; en contraste, el 37.5% de los pacientes con cuadro severo ($n = 8$) alcanzó esta misma categoría ($p = 0.03$). El resto de las asociaciones entre las características demográ-

Cuadro I Características demográficas de pacientes con evento vascular cerebral por COVID-19

Característica	Media ± DE	
Edad (en años)*	53.57 ± 12.2	
Tiempo de inicio de rehabilitación (en meses)	2.6 ± 1.15	
	n	%
Hombres	14	66.7
Severidad de la COVID-19		
Leve	5	23.8
Moderada	8	38.1
Severa	8	38.1
Ingreso a cuidados intensivos	7	33
Comorbilidades		
Diabetes mellitus	5	23.8
Hipertensión arterial	10	47.6
Dislipidemia	3	14.3
Cardiopatía	2	9.5
Polineuropatía	13	61.9

*Distribución normal
COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019; DE: desviación estándar

Cuadro II Funcionalidad y calidad de vida en pacientes con evento vascular cerebral por COVID-19

	Inicial		1 mes		3 meses		*p*	
Escala de Barthel							Ingreso frente a primer mes	Ingreso frente a tercer mes
	n	%	*n*	%	*n*	%		
Independencia total	3	14.3	6	38.6	12	57.1	0.25	< 0.01
Escala de Rankin modificada								
Independiente para las funciones de la vida diaria (estadios 1-2)	4	19	7	33.3	13	61.9	0.25	< 0.01
	Media (± DE) o mediana (RIC)		Media (± DE) o mediana (RIC)		Media (± DE) o mediana (RIC)		*p*	
SF-12 V2.2								
Componente físico*	30.6 (6.86)		36.8 (7.97)		38.02 (9.53)		0.02	0.02
Componente mental*	48.15 (14.85)		48.73 (12.23)		53.97 (12.2)		0.8	0.15
Función física	0 (−37.5-37.5)		25 (−25-25)		50 (0-100)		< 0.01	< 0.01
Rol físico	0 (−25-25)		25 (−6.25-56.25)		50 (6.25-93.75)		< 0.01	< 0.01
Dolor corporal*	51.19 (27.92)		75 (37.5-112.5)		59.52 (25.58)		0.09	0.06
Salud general	25		25 (−22.5-72.5)		60 (25-95)		0.46	0.01
Vitalidad	50 (25-75)		50 (0-100)		50 (25-75)		0.59	0.2
Función social	75 (25-125)		75 (25-125)		75 (25-125)		0.49	0.68
Rol emocional*	51-19 (32.57)		61.9 (32.47)		79.76 (28.36)		0.1	0.36
Salud mental	50 (−37.5-137.5)		62.5 (18.75-106.25)		75 (43.75-106.25)		0.24	0.04

Seguimiento en un programa de rehabilitación en el Servicio de Rehabilitación de un hospital de tercer nivel (*n* = 21) de diciembre de 2020 a agosto de 2021

*Distribución normal. Para comparar la proporción de pacientes que alcanzaron una independencia total (Índice de Barthel) y de independencia funcional (Escala de Rankin modificada, estadios 0-2) del ingreso frente al seguimiento a un mes y a tres meses se utilizó la prueba de McNemar. Para comparar los componentes y dimensiones reportadas por el SF-12 del ingreso frente al primer y tercer mes se utilizó la prueba *t* de Student para datos relacionados o la prueba de Wilcoxon, dependiendo de su distribución. Se consideró como significativa una $p < 0.05$

COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico

ficas, antecedentes personales patológicos y la Escala de Barthel no fueron significativos. No se encontraron asociaciones significativas entre presentar independencia funcional, medida mediante la Escala de Rankin modificada a los tres meses de seguimiento, y las características demográficas y los antecedentes patológicos.

Discusión

Se realizó el seguimiento de la calidad de vida de 21 pacientes con evento vascular cerebral por COVID-19 en un programa de rehabilitación. En otro estudio se ha reportado una proporción de 0.7 a 5.8% de eventos cerebrovasculares en los pacientes hospitalizados por COVID-19 con predominio del tipo isquémico, similar a lo que reportamos en este estudio.[2] En seguimiento a las manifestaciones clínicas compatibles con daño al sistema nervioso,[1] se ha determinado que hasta el 56% de los casos corresponde a eventos cerebrovasculares isquémicos, por lo que la rehabilitación de este tipo de pacientes adquiere una gran relevancia. Se ha reportado que el mecanismo fisiopatológico mediante el cual la COVID-19 se relaciona con eventos vasculares isquémicos es por medio del daño vascular secundario a endotelitis por SARS-CoV-2.[1] La proporción de hombres (66.7%) es similar a lo que reportaron Tawakul *et al*.[3] en su reporte de pacientes recuperados de COVID-19 con evento vascular cerebral isquémico y hemorrágico. Se ha reportado que las mujeres presentan mejor evolución de la etapa aguda de la COVID-19 frente a los hombres[12] por un efecto de los estrógenos y su mediación en la expresión del receptor de angiotensina 2 (ACE2); sin embargo, no encontramos asociaciones significativas entre el sexo y una mayor independencia funcional o en la vida diaria medido mediante la Escala de Rankin modificada y la de Barthel a los tres meses de seguimiento.

Se ha informado que las complicaciones neurológicas se presentan en pacientes graves o críticos con comorbilidades.[4] Sin embargo, en nuestra población el EVC se presentó incluso en pacientes con cuadros leves. La hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus están reco-

nocidas como importantes factores de riesgo para presentar eventos cerebrovasculares.[13] Es posible que el estado inflamatorio crónico de bajo grado, característico de la diabetes mellitus,[14] y el daño vascular crónico, provocado por la hipertensión arterial, estuvieran relacionados con la presentación del evento vascular cerebral en la mayoría de los casos. Los pacientes con diabetes mellitus tuvieron cuatro veces más riesgo de presentar un evento cerebrovascular (razón de momios [RM] 3.76, intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1.1-29.9).[3] La alta frecuencia de factores de riesgo vascular fue similar a la reportada por la revisión sistemática realizada por Maury *et al.*,[2] quienes comentaron que el 77% de los pacientes con evento cerebrovascular asociado a COVID-19 tenían algún factor de riesgo vascular.

Se ha reportado que la diabetes y la hipertensión mejoran la expresión del ACE2 en el cerebro, con lo que incrementa el neurotropismo a este tejido y aumenta la frecuencia de eventos vasculares cerebrales. Otra posibilidad que se propone es el bloqueo competitivo de la señalización de la enzima convertidora de angiotensina 2, que de forma convencional reduce la presión arterial y provoca descontrol sobre esta.[1]

El presente estudio proporciona datos importantes que respaldan los beneficios de un programa de rehabilitación compuesto por terapia física, terapia ocupacional y psicoterapia en pacientes con EVC relacionados con la COVID-19. Los pacientes ingresados en este programa de rehabilitación presentaron mayor independencia funcional y en las actividades de la vida diaria a los tres meses de seguimiento, así como mejoría en la calidad de vida desde el primer mes. Hasta donde tenemos conocimiento, no se han reportado estudios clínicos similares. Por lo tanto, encontramos útil la comparación con reportes equivalentes que abordan la calidad de vida y la recuperación de la independencia de los pacientes con secuelas de EVC en programas de rehabilitación. Análogo a nuestros datos, en los estudios reportados por los grupos de Chaiyawat *et al.* y Rasmussen *et al.* se encontró mejoría en la funcionalidad posterior a una intervención de tratamiento con programas de rehabilitación dirigido a pacientes con evento vascular cerebral isquémico.[15,16]

De acuerdo con el índice de Barthel, el 57% de nuestros pacientes alcanzó una independencia total, resultado que difiere del reportado en un estudio realizado en el Hospital de la Universidad de Thammasat, donde se efectuó una intervención con un programa de rehabilitación en pacientes con secuelas de EVC y en el que el porcentaje de pacientes que lograron una independencia total fue del 96%.[15] De acuerdo con la Escala de Rankin modificada, en nuestro estudio el 62% de los pacientes obtuvo una independencia funcional (grados 1-2), de los cuales tres lograron el grado 1 (14% del total). En comparación con el estudio antes mencionado, este porcentaje es bajo, ya que en él se reportó que el 93%[15] logró un Rankin grado 1. Las alteraciones multiorgánicas por SARS-CoV-2, así como la severidad del cuadro agudo, pueden explicar la diferencia entre la recuperación funcional en los pacientes con EVC aislado y aquellos con EVC relacionado con COVID-19. Por otro lado, el número de pacientes y el tiempo de seguimiento fue mayor en dicho estudio. Es probable que a mayor seguimiento en el programa de rehabilitación de nuestros pacientes se logre una mayor independencia y funcionalidad.

En diferentes clínicas de rehabilitación ubicadas en Noruega, China, EUA, Rusia, Israel, Palestina y Suecia[17] se estudió la funcionalidad posterior a la aplicación de modelos multidisciplinarios de intervención de rehabilitación en pacientes con EVC y se hicieron varias mediciones: a los 18-22 días, a los seis meses y al año. Encontraron una mejoría significativa en la funcionalidad por medio de la Escala de Rankin modificada desde los 18-22 días. En nuestro estudio el cambio significativo de mejoría en la funcionalidad se observó en el tercer mes posterior al inicio de tratamiento. Posiblemente esta discrepancia sea debido al modelo multidisciplinario empleado, a diferentes tiempos de inicio de rehabilitación posterior al EVC y a la medición de la escala. Además, nuestra población presenta alteraciones cardiopulmonares, musculoesqueléticas, daño al sistema nervioso periférico, entre otras, lo que puede entorpecer la recuperación de la funcionalidad medida por medio de la Escala de Rankin modificada en pacientes con EVC por COVID-19, comparados con una población con EVC fuera del contexto de la COVID-19.

En el estudio realizado por Tollár *et al.*,[18] se obtuvo una mejoría significativa en la Escala de Rankin modificada en los grupos que recibieron intervención con ejercicios terapéuticos; las mejoras de acuerdo con el Índice de Barthel fueron variables; se presentó mayor mejoría en el grupo de pacientes que realizaron el doble de tiempo de ejercicio. Por último, en el mismo estudio de Tollár se evaluó la calidad de vida con EQ5-VAS, el cual mostró una mayor mejoría en el grupo de pacientes con mayor tiempo de terapia. Podríamos considerar que los resultados obtenidos en ese estudio pueden ser equiparables a los nuestros, ya que se presentó una mejoría en la cuestión funcional valorada por el Índice de Barthel y por la Escala de Rankin modificada, al igual que en la cuestión de calidad de vida; sin embargo, en el estudio mencionado se hace una comparación del tiempo en minutos de ejercicio y en nuestro estudio esto corresponde al número de sesiones por mes, lo que podría ser una limitante en la comparación de estos datos. La evaluación de la calidad de vida no se puede comparar, ya que la escala que se emplea en nuestro estudio corresponde al SF-12 V2.2, el cual cuenta con el componente físico y

mental; sin embargo, en ambos estudios podemos encontrar mejoría en este rubro posterior a una intervención terapéutica de rehabilitación.

En un estudio elaborado en Hamburgo,[19] se hizo una evaluación de funcionalidad y calidad de vida en pacientes con diagnóstico de EVC que recibieron tratamiento de rehabilitación en un periodo de tres y 12 meses. Se obtuvo una mejoría en el grado de discapacidad de acuerdo con la Escala de Rankin modificada, lo cual es un resultado similar al de nuestro estudio; de igual forma, se hizo una evaluación con el Índice de Barthel; sin embargo, se reportó una mejoría significativa posterior a un año, lo cual contrasta con nuestro estudio, ya que esta se observó a los tres meses de seguimiento. La calidad de vida fue evaluada con el Cuestionario SF-12 y no presentó un cambio significativo a lo largo del curso, resultado opuesto al de nuestro estudio, en el que sí se encontró una mejora, tanto en el componente físico como en el mental. Posiblemente un factor que generó discrepancia en nuestros valores se debió a que en el estudio de Hamburgo incluyeron únicamente pacientes con EVC severo.[19]

En un estudio realizado en España,[20] se centraron en evaluar la calidad de vida de los pacientes con EVC a partir de tres mediciones: antes del evento, basal y a los seis meses. Sus resultados reportaron una disminución significativa de cada dominio del SF-12 a los seis meses. Esta evolución de la calidad de vida nos permite inferir que un programa de rehabilitación multidisciplinario aplicado después de un EVC relacionado con COVID-19 modifica esta tendencia y se observa mejoría al mes de seguimiento en el rol físico ($p = 0.02$) y la función física ($p = 0.01$); y a los tres meses, en la salud general ($p = 0.01$) y la salud mental ($p = 0.04$).

Limitaciones y perspectivas

El presente escrito es resultado de la observación de la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes con EVC asociado a COVID-19, por lo que no existe un grupo de comparación que nos permita determinar la efectividad de esta intervención integral, o de cada uno de sus elementos. Como parte del programa de rehabilitación, se capacitó al paciente y al familiar para realizar ejercicios en casa, al tiempo que se ofrecieron las sesiones de terapia física y ocupacional; no hubo una medida objetiva de la calidad de esta intervención, por lo que representa un sesgo importante. Solo se incluyeron pacientes con EVC de tipo isquémico, por lo que desconocemos los resultados funcionales y de calidad de vida que puedan presentar los pacientes con EVC hemorrágico. En estudios futuros sería importante realizar regresiones logísticas, a fin de determinar antecedentes clínicos y condiciones relacionadas a la infección o evolución de la COVID-19 que puedan impactar sobre la funcionalidad y la calidad de vida a corto, mediano y largo plazo en los pacientes con EVC asociado a COVID-19. Otras limitaciones son el número reducido de pacientes y la distribución no paramétrica de los datos, así como el tiempo de seguimiento corto y que no todos los pacientes asistieron a psicoterapia. Dichas limitaciones son un área importante de oportunidad en el desarrollo de investigación en el campo de la rehabilitación y las secuelas neurológicas por COVID-19. Por lo tanto, los datos presentados dan pie a más investigaciones con el objetivo de comprobar el fenómeno clínico presentado y corroborar que esto ocurre en población general y con mayor tiempo de seguimiento.

Conclusiones

Los pacientes ingresados a un programa de rehabilitación neurológica compuesto por terapia física, terapia ocupacional y psicoterapia presentaron un incremento de la proporción de sujetos con independencia total para las actividades de la vida diaria, medida con el Índice de Barthel ($p < 0.01$), y mejoría de la funcionalidad, medida con la Escala de Rankin ($p < 0.01$) a los tres meses de seguimiento; además del incremento de la calidad de vida en su componente físico ($p = 0.02$), así como las dimensiones de función física ($p = 0.01$), rol físico ($p = 0.01$), salud general ($p = 0.01$) y salud mental ($p = 0.04$), de la escala SF-12 V2.2.

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. Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Deaf E, Hassan HM, Amin MT, Soliman RK, et al. Surveillance Study of Acute Neurological Manifestations among 439 Egyptian Patients with COVID-19 in Assiut and Aswan University Hospitals. Neuroepidemiology. 2021;55(2):109-18. doi: 10.1159/000513647
2. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. Rev Neurol (Paris). 2021;177(1-2):51-64. doi: 10.1016/J.NEUROL.2020.10.001
3. Tawakul AA, Alharbi AH, Basahal AM, Almalki AM, Alharbi B, Almaghrabi M, et al. Neurological Symptoms and Complications of COVID-19 Among Patients in a Tertiary Hospital in Saudi Arabia. Cureus. 2021;13(11). doi: 10.7759/cureus.19200

4. Garg R. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review. Neurol India. 2020;68(3):560. doi: 10.4103/0028-3886.289000
5. Instituto Mexicano del Seguro Social. Vigilancia y Prevención secundaria de la Enfermedad Vascular Cerebral en el primer nivel de atención. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2 de diciembre de 2015.
6. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(5): 459-80.
7. Govantes Y, Bravo T. Estado funcional en pacientes con ictus isquémico. Hospital "Julio Díaz González." Rev Cuba Med Física y Rehabil. 2014;6(2):149-58.
8. Park M, Ko MH, Oh SW, Lee JY, Ham Y, Yi H, et al. Effects of virtual reality-based planar motion exercises on upper extremity function, range of motion, and health-related quality of life: A multicenter, single-blinded, randomized, controlled pilot study. J Neuroeng Rehabil. 2019;16(1):1-13. doi: 10.1186/s12984-019-0595-8
9. Alonso J et al. Versión española del Cuestionario de Salud SF-12 adaptada por J. Alonso et al. Barcelona: Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-IMAS) Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios; 2003.
10. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad vascular cerebral isquémica en el segundo y tercer nivel de atención. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2017.
11. Cid-Ruzafa J. Valoración de la discapacidad física: El indice de Barthel. Rev Esp Salud Publica. 1997;71:127-37.
12. Mussini C, Cozzi-Lepri A, Menozzi M, Meschiari M, Franceschini E, Rogati C, et al. Better prognosis in females with severe COVID-19 pneumonia: possible role of inflammation as potential mediator. Clin Microbiol Infect. 2021;27(8):1137. doi: 10.1016/J.CMI.2020.12.010
13. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. Circ Res. 2017;120(3):472. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
14. Lima-Martínez MM, Carrera-Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. Clin E Investig En Arterioscler. 2021;33(3):151. doi: 10.1016/J.ARTERI.2020.10.001
15. Chaiyawat P, Kulkantrakorn K. Effectiveness of home rehabilitation program for ischemic stroke upon disability and quality of life: A randomized controlled trial. Clin Neurol Neurosurg. 2012;114(7):866-70. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.01.018
16. Rasmussen RS, Østergaard A, Kjær P, Skerris A, Skou C, Christoffersen J, et al. Stroke rehabilitation at home before and after discharge reduced disability and improved quality of life: a randomised controlled trial. Clin Rehabil. 2016;30(3):225-36. doi: 10.1177/0269215515575165
17. Langhammer B, Sunnerhagen KS, Lundgren-Nilsson Å, Sällström S, Becker F, Stanghelle JK. Factors enhancing activities of daily living after stroke in specialized rehabilitation: an observational multicenter study within the Sunnaas International Network. Eur J Phys Rehabil Med. 2017;53(5):725-34. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04489-6
18. Tollár J, Nagy F, Csutorás B, Prontvai N, Nagy Z, Török K, et al. High Frequency and Intensity Rehabilitation in 641 Subacute Ischemic Stroke Patients. Arch Phys Med Rehabil. 2021;102(1):9-18. doi: 10.1016/j.apmr.2020.07.012
19. Seidel G, Röttinger A, Lorenzen J, Kücken D, Majewski A, Klose K, et al. Lebensqualität und Behinderung nach schwerem Schlaganfall und neurologischer Frührehabilitation. Nervenarzt. 2019;90(10):1031-6. doi: 10.1007/s00115-019-0740-4
20. López-Espuela F, Zamorano JDP, Ramírez-Moreno JM, Jiménez-Caballero PE, Portilla-Cuenca JC, Lavado-García JM, et al. Determinants of Quality of Life in Stroke Survivors After 6 Months, from a Comprehensive Stroke Unit. Biol Res Nurs. 2015;17(5):461–8. doi 10.1177/1099800414553658

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Correlación entre el Índice predictivo de intubación difícil y el Cormack

Correlation between Predictive Index of Difficult Intubation and Cormack

Maritza Domínguez-Pérez,[1a] Roxana del Socorro González-Dzib[2b]

Resumen

Introducción: más de 600 personas mueren al año en los países desarrollados por complicaciones con la intubación orotraqueal. Estudios han demostrado que todos los predictores utilizados hasta el momento tienen baja capacidad para predecir la vía aérea difícil. Al analizar esta capacidad, tanto la sospecha clínica como la laringoscopía indirecta y los diferentes exámenes individuales mostraron valores predictivos superiores al 80%.
Objetivo: evaluar la concordancia entre el Índice predictivo de intubación difícil (IPID) y el Cormack respecto al diagnóstico de intubación difícil en pacientes intervenidos de colecistectomía abierta y laparoscópica bajo anestesia general balanceada.
Material y métodos: estudio observacional, prospectivo, transversal, analítico de concordancia, realizado en pacientes de 18 a 60 años intervenidos de colecistectomía abierta y laparoscópica. La muestra fue de tipo probabilístico, el análisis estadístico aplicado univariado y bivariado, específicamente el Índice de Kappa.
Resultados: se analizaron 96 pacientes; 77 fueron del sexo femenino, con una media de 40.4 años de edad. Se presentó un IPID de intubación fácil en 75%, dificultad discreta en 21.9% y dificultad franca en 3.1%. Posterior a la laringoscopía directa convencional, 75% presentó Cormack I, 16.7% Cormack II y 8.3% Cormack III. El análisis bivariado con el Índice de Kappa evidenció un valor de 0.242.
Conclusiones: se acepta la hipótesis alterna que demuestra que sí hay correlación entre el IPID y el Cormack respecto al diagnóstico de intubación difícil en pacientes intervenidos de colecistectomía abierta y laparoscópica bajo anestesia general balanceada.

Abstract

Background: More than 600 people die each year in developed countries from complications at the time of orotracheal intubation. Studies have shown that all predictors used so far have low ability to predict difficult airway. When analyzing this ability, both clinical suspicion, indirect laryngoscopy and even the different individual examinations showed predictive values higher than 80%.
Objective: To evaluate the concordance between the Predictive Index of Difficult Intubation (PIDI) and the Cormack regarding the diagnosis of difficult intubation in patients undergoing open and laparoscopic cholecystectomy under balanced general anesthesia.
Material and methods: Observational, prospective, cross-sectional, analytical concordance study, carried out in patients aged 18 to 60 who underwent open and laparoscopic cholecystectomy. The sample was probabilistic, the statistical analysis applied univariate and bivariate, specifically the Kappa index.
Results: A total of 96 patients were analyzed; 77 were female with a mean age of 40.4 years. Said sample presented a PIDI of easy intubation in 75%, discreet difficulty in 21.9% and frank difficulty in 3.1%. After conventional direct laryngoscopy, 75% presented Cormack I, 16.7% presented Cormack II, 8.3% presented Cormack III. The bivariate analysis with the Kappa index statistic showed a value of 0.242.
Conclusions: It is accepted the alternative hypothesis demonstrating that there is a correlation between the PIDI and the Cormack concerning the diagnosis of difficult intubation in patients undergoing open and laparoscopic cholecystectomy under balanced general anesthesia.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1, Servicio de Anestesiología. San Francisco de Campeche, Campeche, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1, Servicio de Investigación en Salud. San Francisco de Campeche, Campeche, México

ORCID: 0000-0001-7712-6662[a], 0000-0003-4635-9759[b]

Palabras clave
Índice Predictivo de Intubación Difícil
Cormack
IPID
Intubación
Colecistectomía

Keywords
Predictive Index of Difficult Intubation
Cormack
IPID
Intubation
Cholecystectomy

Fecha de recibido: 19/02/2022

Fecha de aceptado: 26/07/2022

Comunicación con:
Maritza Domínguez Pérez
mary_2591@live.com.mx
22 9264 6563

Cómo citar este artículo: Domínguez-Pérez M, González-Dzib RS. Correlación entre el Índice predictivo de intubación difícil y el Cormack. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):15-20.

Introducción

Hasta inicios del siglo XX, todas las técnicas de intubación se practicaban a ciegas y la guía era la palpación con los dedos.[1] En 1983 el doctor Mallampati propuso la falta de visualización de los arcos palatogloso y palatofaringeo[2] en un estudio prospectivo que fue diseñado y realizado para determinar la utilidad del signo en la predicción de la facilidad o dificultad de la intubación orotraqueal en la práctica clínica.[3] En 1987 Samsoon y Young realizaron modificaciones a la clasificación de Mallampati.[2] La escala de Cormack-Lehane (C-L) fue descrita en 1984 y clasifica la visión durante la laringoscopía en cuatro grados.[4] Otros factores predictores de intubación difícil son la apertura oral < 3 cm, el rango de movimiento cervical < 35°, la distancia tiromentoniana < 7 cm, incisivos prominentes, cuello corto, paladar estrecho, protrusión mandibular pobre, algunos de los cuales son descritos en la escala de Patil-Aldreti, que evalúa el espacio mandibular y, por ende, si el desplazamiento durante la laringoscopía será difícil.[5,6] El manejo de la vía aérea sigue siendo uno de los principales desafíos del anestesiólogo,[7] es decir, un tema crucial en la práctica de la anestesiología es el correcto manejo de la vía aérea. En cualquier procedimiento que requiera anestesia general, la principal función del anestesiólogo es obtener una adecuada ventilación-perfusión; un prerrequisito para esta ventilación adecuada es asegurar la vía aérea.[8]

A pesar de que existen múltiples factores predictivos de vía aérea difícil (VAD), ninguno de ellos es totalmente fiable, debido a su baja sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo. Por tanto, deben utilizarse combinaciones de *tests* para incrementar la fiabilidad.[6] La evaluación clínica de la vía aérea resulta ser una rutina fundamental previa a cualquier intervención anestésico-quirúrgica.[9] Un examen físico de vía aérea adecuado para los predictores que pueden advertir una posible VAD es muy útil en la evaluación preanestésica.[7] El modelo clinimétrico o Índice predictivo de intubación difícil (IPID) consta de la sumatoria de las escalas de Mallampati (EM), Patil-Aldrete (PA), distancia interincisivos (DII) y distancia esternomentoniana (DEM), las cuales arrojan un valor numérico.[8]

Los *tests* predictivos deberían poderse aplicar fácilmente en el preoperatorio y sin necesidad de tecnologías especiales y tienen que ser reproducibles, ya que uno de los aspectos más limitantes de las diferentes pruebas es la alta variabilidad entre los observadores.[10,11,12]

Índice predictivo de intubación difícil

El IPID es un instrumento de correlación y suma de las escalas de predicción de vía aérea difícil que lo conforman, cuya suma total, dependiendo de la clase o grado de las escalas, proporciona un puntaje de 5 a 18 puntos que se divide de la siguiente manera: 5-7 puntos intubación fácil, 8-10 puntos dificultad discreta, 11-13 puntos franca dificultad, 14-16 puntos gran dificultad y finalmente 17-18 puntos intubación difícil.[13,14,15] Las escalas que lo componen se exponen a continuación.

Mallampati modificada

En esta escala el paciente está sedente, con la cabeza en extensión completa, efectuando fonación y con la lengua afuera de la boca. Clase I: visibilidad del paladar blando, úvula y pilares amigdalinos. Clase II: visibilidad de paladar blando y úvula. Clase III: visibilidad del paladar blando y base de la úvula. Clase IV: imposibilidad para ver paladar blando.[5] Esta prueba tiene una sensibilidad de 60% y una especificidad de 70% con un valor predictivo positivo de 13%.[16]

Patil-Aldreti (distancia tiromentoniana)

Paciente sedente, cabeza extendida y boca cerrada. Se valora la distancia entre el cartílago tiroides (escotadura superior) y el borde inferior del mentón. Clase I: > 6.5 cm (laringoscopía e intubación endotraqueal sin dificultad). Clase II: 6 a 6.5 cm (laringoscopía e intubación con cierto grado de dificultad). Clase III: < 6 cm (laringoscopía e intubación muy difíciles).[5] Tiene una sensibilidad de 60%, una especificidad de 65% y un valor predictivo positivo de 15%.[16]

Distancia esternomentoniana

Paciente sedente, cabeza en completa extensión y boca cerrada. Se valora la longitud de una línea recta que va del borde superior del manubrio esternal a la punta del mentón. Clase I: > 13 cm; clase II: 12-13 cm; Clase III: 11-12 cm y Clase IV: < 11 cm.[5] Tiene una sensibilidad de 80%, una especificidad de 85% y un valor predictivo positivo de 27%.[16]

Distancia interincisivos

La distancia existente entre los incisivos superiores y los inferiores se valora con máxima apertura bucal y ligera extensión cefálica. Si el paciente presenta adoncia, se medirá la distancia entre la encía superior y la inferior al nivel de la línea media. Clase I: > 3; clase II: de 2.6 a 3; clase III: de 2 a 2.5 y clase IV: < 2. Tiene una sensibilidad de 40%, una especificidad de 90% y un valor predictivo positivo de 17%.[16]

Protrusión mandibular

Valora la capacidad de deslizar la mandíbula por delante del maxilar superior. Clase I: los incisivos inferiores se pueden colocar por delante de los superiores. Clase II: los incisivos inferiores, como máximo, se quedan a la altura de los superiores. Clase III: los incisivos inferiores quedan por detrás de los superiores. Tiene una sensibilidad de 30%, una especificidad de 85% y un valor predictivo positivo de 9%.[16]

Cormack y Lehane

Valora el grado de dificultad para la intubación endotraqueal al realizar la laringoscopía, directa según las estructuras anatómicas que se visualicen, y para tal efecto la dividieron en cuatro grados. Grado I: se observa el anillo glótico en su totalidad (intubación muy fácil). Grado II: solo se observa la comisura o la mitad posterior del anillo glótico (cierto grado de dificultad). Grado III: solo se observa la epiglotis sin visualizar el orificio glótico (intubación muy difícil, pero posible). Grado IV: imposibilidad de visualizar incluso la epiglotis (intubación solo posible con técnicas especiales).[16,17]

La evaluación de los pacientes antes de la cirugía es uno de los componentes críticos de la práctica anestésica. Debe ser realizada en cada paciente que va a ser sometido a un procedimiento anestésico/quirúrgico con el fin de asegurar un resultado satisfactorio.[18] Se ha reconocido una variedad de factores que, cuando están presentes, posiblemente dificulten la intubación.[19]

En la actualidad, las pruebas de detección disponibles para intubación difícil tienen un poder de discriminación solo de pobre a moderado cuando se usan solas. La combinación de las pruebas incrementa el valor diagnóstico de la intubación difícil.[16] Los casos más comunes se presentan en la vía aérea inesperada o imprevista, en la que ocurre una obstrucción aguda de la vía aérea debido a inexperiencia o a la ejecución de maniobras erróneas sobre ella.[20] La habilidad para asegurar la vía aérea en diversidad de pacientes y distintas circunstancias clínicas representa un dominio obligado para los responsables del cuidado de la salud.[21] El conocimiento de los factores de riesgo para varias técnicas de manejo de las vías respiratorias puede ayudar a diseñar un plan de manejo de estas.[22]

La falta de evaluación, capacitación y enseñanza de las vías aéreas parece ser motivo de preocupación. Según las intubaciones emergentes, el 10% de los pacientes tienen una vía aérea difícil, que es un predictor independiente de complicaciones de la vía aérea.[23,24] Para obtener los beneficios esperados, los *tests* usados deben tener una mayor sensibilidad, especificidad y ventilación con presión positiva (VPP). La aplicación de esos *tests* permitirá tener tiempo para los preparativos necesarios para las intubaciones potencialmente difíciles y evitará preparaciones innecesarias para intubaciones fáciles.[25]

Material y métodos

Se desarrolló un estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico de concordancia, realizado en 96 pacientes de 18 a 60 años, adscritos al Hospital General de Zona No. 1 del IMSS, en Campeche. En este hospital el 80% de los procedimientos quirúrgicos corresponden a colecistectomías, y estas, de acuerdo con el criterio, se realizan con técnica abierta o técnica laparoscópica. Por lo tanto, el objetivo de este proyecto fue evaluar la concordancia entre el IPID y el Cormack respecto al diagnóstico de intubación difícil (IPID > 8 puntos; Cormack III-IV) en pacientes intervenidos de colecistectomía abierta y laparoscópica bajo anestesia general balanceada; de los pacientes seleccionados, se excluyeron aquellos con secuelas de evento cerebral vascular, con cirugía de cuello, patología reumática diagnosticada, malformaciones en vía aérea, embarazadas y cirugías de urgencia.

Procedimiento

Previo consentimiento informado, en el Área de Recuperación se realizó una valoración preanestésica a los pacientes, incluida la valoración de la vía aérea con toma de medidas para mayor exactitud, lo cual quedó plasmado en el formato correspondiente. Estando en sala de quirófano y posterior a inducción, se realizó laringoscopía directa para visualizar el Cormack y anotar el resultado en la nota transanestésica. Posteriormente, se documentaron los datos obtenidos en la hoja de recolección para más tarde realizar la base de datos.

Análisis estadístico

La muestra fue de tipo probabilístico y, dado que no se contaba con el marco muestral, se consideró la prevalencia para el fenómeno en estudio del 10%, un nivel de confianza del 95% y un ± 6% de variación aceptada, por lo que se estableció una muestra de 96 unidades de estudio. El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia; para desarrollar la intención analítica, se aplicó un análisis univariado y bivariado basado en el índice de Kappa, mismo que se interpretó con base en la escala de Kappa de Fleiss.

Resultados

Análisis univariado

Se analizaron los datos de un total de 96 pacientes intervenidos para colecistectomía abierta o laparoscópica. Al analizar la edad, identificamos que la mediana para los hombres fue de 58, en tanto que, para las mujeres de 39. Con respecto al sexo, el 80% correspondió a las mujeres (cuadro I)

Es importante comentar que el 80% de los procedimientos quirúrgicos que se realizan en la unidad médica en la que se desarrolló este proyecto corresponde a colecistectomías. Para este estudio se analizaron 96 procedimientos y de estos 19 fueron realizados en pacientes del sexo masculino y 77 en pacientes del sexo femenino. Al analizar su distribución según la técnica aplicada, se identificó que el 73% correspondió a colecistectomías abiertas (figura 1).

Con respecto al IPID, destacó la intubación fácil con un 75% (figura 2).

En lo tocante al Cormack, se identificó que el tipo I fue el más frecuente con un 75%, mientras que el tipo III representó un 8.3% (figura 3).

Cuadro I Características de los pacientes en cuanto a sexo y edad

Sexo	*n*	%	% válido	% acumulado
Masculino	19	20	19	19
Femenino	77	80	80	100
Total	96	100	100	
Edad	**Mínimo**	**Máximo**	**Moda**	**Mediana**
Masculino	22	60	60	58
Femenino	18	60	31	39

Figura 1 Colecistectomía según el tipo de procedimiento

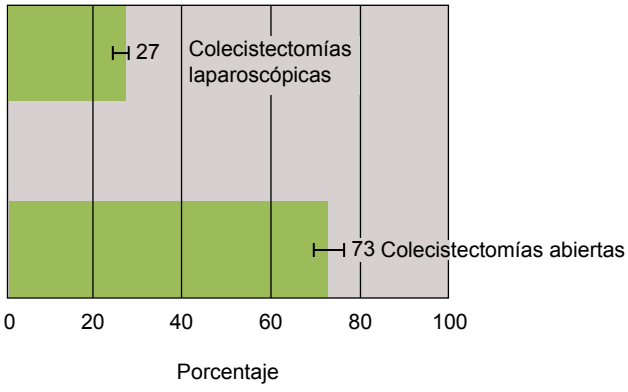
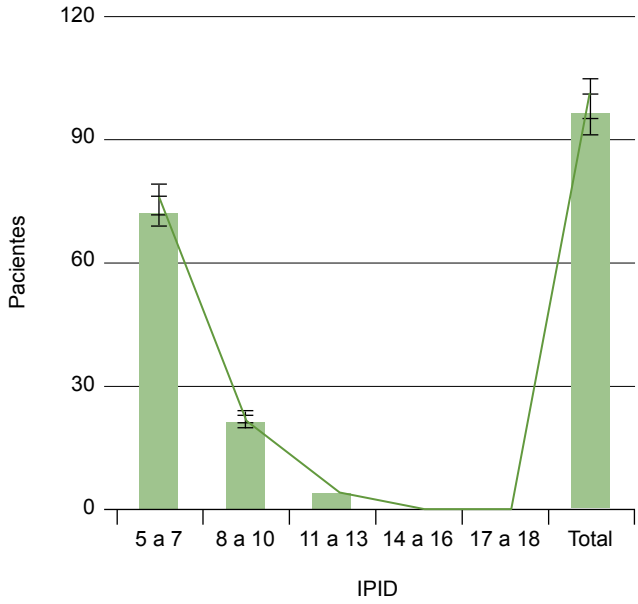
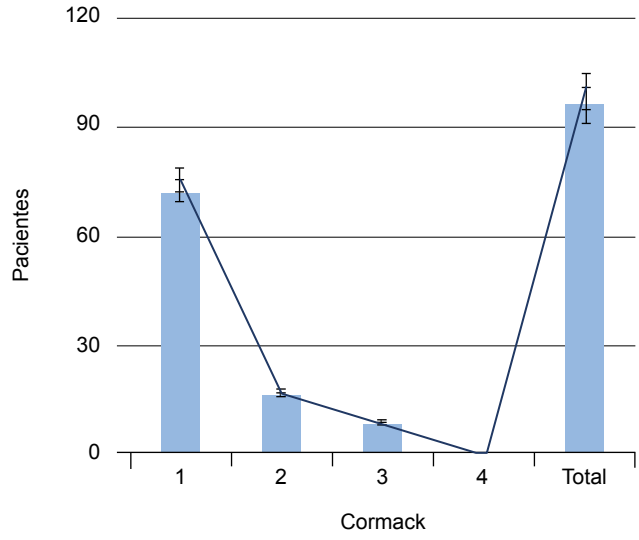


Figura 2 Frecuencias según los rangos del IPID



IPID: Índice predictivo de intubación difícil

Figura 3 Frecuencia de acuerdo con el tipo de Cormack



IPID: Índice predictivo de intubación difícil

Análisis bivariado

Para la contrastación de la hipótesis se aplicó el índice de Kappa, el cual evidenció un valor de 0.242, lo que corresponde a un grado de acuerdo mediano según la escala de Kappa de Fleiss. Por lo tanto, se acepta la hipótesis alterna y se demuestra una concordancia entre el IPID y el Cormack (cuadro II).

Cuadro II Concordancia entre el IPID y el Cormack

Índice de Kappa	Valor	Error tipo asint.*	T aproximada†	Sig. aproximada
Medidas de acuerdo	0.242	0.092	2.909	0.004
Total	96			

IPID: Índice predictivo de intubación difícil
*Si se asume la hipótesis alternativa
†Si se emplea el error típico asintótico basado en la hipótesis nula

Discusión

Los pacientes analizados en este estudio presentaron un rango de edad de 22 a 60 años, con una mediana para los hombres de 58 años y de 39 años para las mujeres. Con respecto al sexo, destacó el femenino en un 80% del total de la muestra. De igual forma se identificó que de los 96 pacientes intervenidos por colecistectomía, 75% presentaron un IPID de intubación fácil, mientras que un 25% presentó predictores de intubación difícil (21.9% dificultad discreta y 3.1% dificultad franca). Datos similares son comentados por Mendoza *et al.*, con los que refieren que la intubación difícil es una causa importante de morbilidad y mortalidad asociada a la anestesia; cuando la laringoscopía indirecta predice una intubación difícil, existe un 60% de probabilidad de que sea difícil y es la que tiene mayor significancia por sí sola, comparada con otras escalas de valoración; más de 600 personas mueren al año en los países desarrollados por complicaciones al momento de la intubación orotraqueal. La mayoría de los eventos son predecibles y en muchos casos evitables.[2]

De un total de 96 pacientes, a los cuales se le realizó laringoscopía directa convencional, el 75% presentó Cormack I, 16.7% presentó Cormack II, 8.3% presentó Cormack III, mientras que ningún paciente ingresado en este estudio presentó Cormack IV; por lo tanto, la incidencia de intubación fácil fue de 91.7%, mientras que la incidencia de intubación difícil fue de 8.3%. Roth *et al.* compararon formalmente tres pruebas de índice para intubación traqueal difícil y la prueba de Mallampati modificada tuvo la mayor sensibilidad. Fue significativamente mayor que la prueba de apertura de la boca ($p < 0.001$) y la distancia tiromental ($p < 0.001$). La sensibilidad no fue significativamente diferente entre la apertura de la boca y la distancia tiromental ($p = 0.07$). La prueba de apertura de la boca mostró la mayor especificidad, que fue mayor que la distancia tiromental y la prueba de Mallampati modificada. La especificidad fue significativamente diferente para todas las comparaciones de prueba ($p < 0.001$). No pudieron calcular las comparaciones para otras combinaciones de prueba, dada la falta de datos.[26]

Por otra parte, Montemayor *et al.* concluyeron que la distancia hiomental como predictor de intubación difícil tiene una razón ≤ 1.2, 60% de sensibilidad, 20% de especificidad, 5% de valor predictivo positivo, 86% de valor predictivo negativo, un cociente de probabilidad positivo de 0.75 y un cociente de probabilidad negativo de 2, por lo que tiene poca utilidad como predictor aislado.[27]

En un estudio descriptivo y observacional de 90 pacientes Ríos *et al.* encontraron una incidencia del 15% de vías aéreas difíciles, cuando a nivel internacional se registra entre 3 y 18% en una práctica rutinaria en anestesiología. De igual forma concluyeron que la mayor sensibilidad fue para Mallampati con 15.2%, seguido de distancia tiromentoniana con 9%, 4.3% para Bellhouse-Dore, con 2.8% para distancia esternomentoniana y por último la apertura bucal con solo 1.33%.[28]

En el mismo estudio, en el rango de la especificidad hubo 86.7% para la apertura bucal, seguida de la distancia esternomentoniana con 57% y con 55% para el Bellhouse-Dore, con menos valor el de Mallampati con 15.9% y el de la distancia tiromentoniana con 9%. Para el valor pronóstico, el resultado más alto fue para la apertura bucal con un 33.7%, seguido de la distancia esternomentoniana con 18.2%.[28]

Sierra-Parrales *et al.* concluyeron que la escala de Mallampati tuvo una sensibilidad de 62.5%, especificidad de 78.8%, valor predictivo positivo de 7.9% y valor predictivo negativo de 98.6%. La escala de Cormack-Lehane tuvo una sensibilidad de 80.3%, especificidad de 50%, valor predictivo positivo de 12% y valor predictivo negativo de 96.7%. Todos los pacientes que registraron grados III y IV en la clasificación de Cormack-Lehane tuvieron una intubación difícil. Al correlacionar ambas escalas se demostró una asociación significativa ($p < 0.01$) y una razón de momios de 4.8 (intervalo de confianza del 95% [IC] 2.00-11-95) para intubación difícil, cuando los pacientes entraron en las categorías III y IV de Cormack-Lehane y Mallampati, por lo que ambas escalas tienen una utilidad clínica como predictores de intubación difícil en su conjunto.[29]

Conclusión

En este estudio se demostró que sí existe correlación entre el IPID y el Cormack respecto al diagnóstico de intubación difícil en pacientes intervenidos de colecistectomía

abierta y laparoscópica bajo anestesia general balanceada en el Hospital General de Zona No. 1 de Campeche, por medio de la evidencia de un grado de acuerdo mediano según la escala de Kappa de Fleiss.[30]

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

Referencias

1. López ML, Lina MF. Manejo de vía aérea difícil no predecible durante colecistectomía, uso de mascarilla laríngea y revisión de la literatura. Revista Mexicana de Anestesiología. 2018;31(4):322-7.
2. Mendoza VE, Pardo RV. Clasificación de Mallampati y circunferencia del cuello en pacientes en trabajo de parto. Arch Inv Mat Inf 2015;7(1):10-5.
3. Mallampati SR, Gugino LD, Desai SP, Freiberger D. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. Can Anaesth Soc J. 1985;32(4):429–434.
4. Taboada M, Soto JR, Mirón P, Martínez S, Rey R, Ferreiroa E, et al. Evaluación de la escala modificada de Cormack-Lehane para visión laringoscópica durante la intubación orotraqueal en una unidad de cuidados críticos. Estudio prospectivo observacional. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2019;66(5):250-8.
5. Orozco-Díaz E, Álvarez-Ríos JJ, Arceo-Díaz JL, Ornelas-Aguirre JM. Predicción de intubación difícil mediante escalas de valoración de la vía aérea. Cir Cir 2010;78(5):393-9.
6. Gómez MA, Gaitini L, Materia I, Somri M. Guías y algoritmos para el manejo de la vía aérea difícil. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2018;65(1):41-8.
7. Andrade RG, Lima LS, Lopes DK, Couceiro RO, Lima LC, Couceiro TC de M. Dificuldade na laringoscopía e na intubacão orotraqueal: estudo observacional. Braz J Anesthesiol. 2018;68(2):168-73.
8. Romo-Gutiérrez DR, López Bascopé AJ. Utilidad de un modelo clinimétrico multivariable como predictor de intubación difícil. Acta Médica Grupo Ángeles. 2019;17(1):15-8.
9. Rojas-Peñaloza J, Zapién-Madrigal JM, Athié-García JM, Chávez-Ruíz I, Bañuelos-Díaz GE, López-Gómez LA et al. Manejo de la vía aérea. Revista Mexicana de Anestesiología. 2017;40(1):287-92.
10. Norskov AK, Rosenstock CV, Wetterslev J, Astrup G, Afshari A, Lundstrom LH. Diagnostic accuracy of anaesthesiologists prediction of difficult airway management in daily clinical practice: a cohort study of 188064 patients registered in the Danish Anaesthesia Database. Anaesthesia. 2015;70:272-81.
11. Granell M, Parra MJ, Jiménez MJ, Gallart L, Villalonga A, Valencia O, et al. Revisión del manejo de la vía aérea díficil en cirugía torácica. Rev Esp Anestesiología Reanimación. 2018; 65(1):31-40.
12. Belda I, Ayuso MA, Sala BX, Luis M, Bergé R. Test predictivo de intubación difícil en microcirugía de laringe. Estudio de validación. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2017;64(2):71-8.
13. Gómez MG, Míguez MR, Jiménez JR, González MD, Marmesat I, Garnacho MJ. Encuesta nacional sobre el manejo de la vía aérea y la vía aérea difícil en las unidades de cuidados intensivos. Med Intensiva. 2018;42(9):519-26.
14. Saavedra MÁ, Almarales JR, Becerra E. Predecir la vía aérea difícil en sala de urgencias. Rev Repert Med Cir. 2019;24(3): 173-81.
15. Lundstrøm LH, Vester AM, Møller AM, Charuluxananan S, L'hermite J, Wetterslev J, et al. Poor prognostic value of the modified Mallampati score: a meta-analysis involving 177 088 patients. Br J Anaesth. 2019;107(5):659-67.
16. Ramírez-Acosta JA, Torrico-Lara GG, Encinas-Pórcel CM. Índices predictores de vía aérea en pacientes obesos. Revista Mexicana de Anestesiología. 2019;36(3):193–201.
17. O'Dell K. Predictors of difficult intubation and the otolaryngology perioperative consult. Anesthesiol Clin. 2019;33(2):279-90.
18. Escobar DJ. ¿Cuánto podemos predecir la vía aérea difícil? Rev Chil Anest. 2019;38(1):84-90.
19. Honarmand A, Safavi M, Ansari N. A comparison of between hyomental distance ratios, ratio of height to thyromental, modified Mallamapati classification test and upper lip bite test in predicting difficult laryngoscopy of patients undergoing general anesthesia. Adv Biomed Res. 2018;3(1):166-71.
20. Echeverry PC, Engelhardt T. Algoritmo para el manejo de la vía aérea difícil en pediatría. Colomb J Anesthesiol. 2019;42 (4):325-34.
21. Oriol LS, Hernández MM. Valoración, predicción y presencia de intubación difícil. Revista Mexicana de Anestesiología. 2018:(32):41-9
22. Baker P. Assessment before airway management. Anesthesiol Clin. 2015;33(2):257-78.
23. Abdulla S, Abdulla S, Schwemm K-P, Eckhardt R, Abdulla W. Making endotracheal intubation easy and successful, particularly in unexpected difficult airway. Int J Crit Illn Inj Sci. 2018; 4(1):24-8.
24. Andrade RGA, Lima LS, Lopes DK, Filho OC, Lima LC, Couceiro TC. Difficult laryngoscopy and tracheal intubation: observational study. Braz J Anesthesiol. 2018;68(2):168-73.
25. Karakus O, Kaya C, Ustun FE, Koksal E, Ustun YB. Predictive value of preoperative tests in estimating difficult intubation in patients who underwent direct laryngoscopy in ear, nose, and throat surgery. Braz J Anesthesiol. 2019;65(2):85-91.
26. Roth D, Pace NL, Lee A, Hovhannisyan K, Warenits AM, Arrich J, et al. Airway physical examination tests for detection of difficult airway management in apparently normal adult patients. Cochrane Libr. 2018;1-262.
27. Montemayor-Cruz JM, Guerrero-Ledezma RM. Utilidad diagnóstica de la razón de distancia hiomental como predictor de intubación difícil en UMAE 25. Gac Med Mex. 2015;151(5): 599-607.
28. Ríos GE, Reyes JL. Valor predictivo de las evaluaciones de la vía aérea difícil. Trauma. 2019;8(3):63-70.
29. Sierra-Parrales KV, Miñaca-Rea DE. Comparison of Cormack-Lehane and Mallampati scores to predict difficult intubation in patients undergoing emergency surgery under general anesthesia. Revista Medica-Cientifica CAMbios HCAM. 2020;17(1):30-5.
30. Abraira V. El índice kappa. Semergen. 2018;27(5):247-9.

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Evolución clínica de 31 pacientes adultos con trombocitopenia inmune tratados con rituximab

Clinical evolution of 31 adult patients with immune thrombocytopenia treated with rituximab

Guillermo Rodolfo Gutiérrez-Espíndola[1a], Jesús Medrano-Contreras[1b], Dafne Itzel Campa-Monroy[1c], Elizabeth Sabbagh-Sánchez[2d], Raúl Martínez-Castro[1e]

Resumen

Introducción: la trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad autoinmune que puede causar hemorragias de diferente intensidad, las cuales llegan a poner en peligro la vida y alteran la calidad de vida de los pacientes. Puede ser tratada con rituximab como primera o segunda línea y la respuesta global es de 60%. Los mejores resultados se han observado en mujeres jóvenes con tiempo breve de evolución.
Objetivo: reportar la respuesta y la evolución clínica con el tratamiento de rituximab usado como un rescate en pacientes adultos con TIP en fase crónica o persistente de la enfermedad.
Material y métodos: se le administró rituximab de forma semanal por cuatro dosis a 31 pacientes adultos y se les hizo seguimiento durante un año.
Resultados: de los 31 pacientes adultos, se observó respuesta completa (RC, plaquetas ≥ 100 x 10^9/L) en 22 pacientes (71%) y respuesta parcial (RP, plaquetas ≥ 30 y ≤ 99x 10^9/L) en 5 pacientes (16%); la respuesta global fue de 87%. Tres pacientes recayeron durante el seguimiento y la respuesta sostenida (≥ 12 meses) se mantuvo en 24 pacientes, 21 (67%) con RC y 3 (10%) con RP. Los efectos secundarios fueron de leves a moderados en 13% de los pacientes.
Conclusiones: el rituximab demostró su utilidad en pacientes con TIP como tratamiento de rescate en las fases crónica y persistente. La respuesta sostenida ≥ 12 meses fue de 77%, con buena tolerancia y toxicidad aceptable.

Abstract

Background: Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease that could cause different grades of bleeding, which could even threat the patients' life or make them experience poor quality of life. ITP can be treated with rituximab either as a first or second-line therapy option, resulting in an overall response of 60%. The best results have been observed on young women with a short time of disease evolution.
Objective: To report the response and clinical evolution by providing therapy with rituximab, which was used as a rescue in adult patients with either persistent or chronical ITP.
Material and methods: 4 weekly doses of rituximab were administered to 31 adult patients and it was made a follow-up with them for a year.
Results: Out of the 31 patients, a complete response was observed (CR, platelets ≥ 100 x 10^9/L) in 22 patients (71%), and a partial response (PR, platelets ≥ 30 and ≤ 99 x 10^9/L) in 5 patients (16%); the global response was of 87%. 3 patients relapsed during follow-up and sustained response after rituximab (≥ 12 months) was held in 24 patients, 21 (67%) with CR and 3 (10%) with PR. Side effects were from low to moderate in 13% of patients.
Conclusions: Rituximab showed its effectiveness in patients with ITP as a rescue therapy in both chronical and persistent phases. Sustained response ≥ 12 months was of 77%, with good tolerance and acceptable toxicity.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Hematología. Ciudad de México, México
[2]Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Carrera de Química Farmacéutico Biológica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-8574-3062[a], 0000-0002-9782-9135[b], 0000-0002-3849-4064[c], 0000-0002-9446-4476[d], 0000-0003-2682-019X[e]

Palabras clave
Trombocitopenia Autoinmune
Rituximab

Keywords
Immune Thrombocytopenia
Rituximab

Fecha de recibido: 28/02/2022

Fecha de aceptado: 25/07/2022

Comunicación con:
Guillermo Rodolfo Gutiérrez Espíndola
gmogutes@hotmail.com
55 5627 6900, extensión 21406

Cómo citar este artículo: Gutiérrez-Espíndola GR, Medrano-Contreras J, Campa-Monroy DI, Sabbagh-Sánchez E, Martínez-Castro R. Evolución clínica de 31 pacientes adultos con trombocitopenia inmune tratados con rituximab. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):21-32.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad adquirida, la cual se define por una cuenta de plaquetas < 100 x 10^9 /L en forma transitoria o persistente y dependiendo del grado de trombocitopenia, hay el riesgo de hemorragia.[1,2] Se combinan de forma variable: 1) la aparición de autoanticuerpos antiplaquetarios; 2) la remoción de plaquetas sensibilizadas por el sistema retículo-endotelial; 3) la megacariopoyesis disminuida por la acción de los autoanticuerpos y 4) la destrucción de plaquetas mediada por células T.[2,3] La formación de autoanticuerpos antiplaquetarios es favorecida por la pérdida de tolerancia inmune con disminución de linfocitos T reguladores (T-reg).[4] La enfermedad en los adultos tiene prevalencia en mujeres jóvenes, pero en los adultos > 65 años es muy semejante entre hombres y mujeres.[3] En cuanto al tiempo de evolución con la enfermedad, se encuentra la fase de reciente diagnóstico, con menos de tres meses de evolución; la fase persistente, de los tres a los 12 meses, y la fase crónica, con más de 12 meses de evolución.[1,2,3]

La primera línea de tratamiento en pacientes con TIP de reciente diagnóstico incluye los corticosteroides, como la prednisona por vía oral, o las dosis altas de dexametasona, sola o combinada con otros fármacos como rituximab y agentes trombopoyéticos.[5,6,7,8] La segunda línea de tratamiento incluye la esplenectomía, con respuesta del 60-70% a cinco años, y el rituximab, con respuesta global de 60%, respuesta completa de 40% y respuesta sostenida de 15-20% en un lapso de 3 a 5 años.[2] Los agonistas de los receptores de trombopoyetina (AR-TPO), con respuesta > 80%, también son otro tratamiento de primera o segunda linea.[2,3]

El rituximab reduce las células B y la producción de autoanticuerpos en forma reversible, regula también el comportamiento de los linfocitos T y es utilizado en el tratamiento de la TIP solo o combinado con otros fármacos, que es cuando demuestra su eficacia y baja toxicidad.[4]

El objetivo de este estudio fue presentar los resultados con el tratamiento de rituximab usado como un rescate y el seguimiento durante 12 meses en pacientes con TIP en diferentes fases de la enfermedad, que tuvieran recaída y tratamientos de primera y segunda línea o subsecuentes. Se mencionará la respuesta clínica y la modificación de la cifra de plaquetas de los pacientes, posterior al tratamiento con rituximab.

Material y métodos

El presente estudio derivó de una investigación previa en nuestro hospital, en el año 2013, aprobada por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, con número de registro: R-2012-3601-57.

El presente estudio es retrospectivo y se hizo con la captación de pacientes con diagnóstico de TIP que recibieron tratamiento con rituximab durante los años 2017 y 2018, en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Después del tratamiento con rituximab, los pacientes tuvieron seguimiento por medio de la consulta externa y su expediente clínico durante 12 meses, a fin de informar los resultados del tratamiento y la evolución clínica de los pacientes.

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio pacientes adultos con TIP, de cualquier género, que estuvieran en la fase persistente o crónica de la enfermedad, que no tuvieran contraindicaciones para rituximab, que se encontraran en recaída de la enfermedad, que tuvieran trombocitopenia con o sin hemorragia asociada y que fueran dependientes de los corticosteroides.

A todos los pacientes se les solicitó su consentimiento informado para que participaran en el estudio.

Inmunización

De forma profiláctica, todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rituximab, recibieron vacuna antineumocóccica y debían contar con serología negativa para hepatitis B, como ha sido recomendado en otros estudios.[9]

Administración del rituximab

Se aplicaron cuatro dosis, cada una de forma semanal. Tomando en cuenta que hasta la fecha no hay un consenso internacional en la dosis de rituximab para esta enfermedad, las dosis se administraron con base en las siguientes modalidades:

a) Una dosis fija de 250 mg en los pacientes mayores de 75 años para, con ello, disminuir el riesgo de toxicidad.

b) Una dosis fija de 500 mg de acuerdo con la presentación farmacéutica de rituximab (frasco ámpula de 500 mg/10 mL), con lo cual se utilizó la totalidad de la dosis del vial y se evitó desechar parte del fármaco.

c) Las dosis calculadas a razón de 375 mg/m^2 de superficie corporal fueron asignadas a criterio del médico tratante

del paciente. Esta dosis es considerada como estándar en los pacientes con linfomas.

El rituximab se administró por vía intravenosa (IV) y fue diluido en solución salina fisiológica al 0.9%, a razón de 1 mg/mL y se administró en infusión de seis horas. Todos los pacientes fueron premedicados con metilprednisolona 150 mg IV, paracetamol 1 g vía oral y difenhidramina 25 mg IV. En la primera infusión, los pacientes fueron hospitalizados para vigilancia del tratamiento y las siguientes tres dosis se aplicaron de forma ambulatoria. Los pacientes recibieron tratamiento profiláctico a base de fluconazol 100 mg por día vía oral y aciclovir 200 mg cada 12 horas vía oral, después del tratamiento con rituximab, durante ocho semanas.

Tratamiento concomitante con rituximab

Al iniciar el tratamiento con rituximab, el tratamiento para la TIP que los pacientes se encontraban utilizando en ese momento se mantuvo con su administración y posteriormente fue reducido, modificado e incluso se suspendió según la evolución de cada paciente y a criterio de los médicos tratantes.

Criterios de respuesta

De acuerdo con la evolución clínica y la cifra de plaquetas obtenida después de la administración del rituximab, se consideraron los siguientes criterios de respuesta:

a) Respuesta completa (RC): si se alcanzaban plaquetas ≥ 100 x10^9/L, al menos durante seis meses, si había ausencia de hemorragias.

b) Respuesta parcial (RP): con plaquetas ≥ 30 x 109/L y ≤ 99 x 10^9/L, al menos durante seis meses y sin evidencia de hemorragias.

c) Respuesta global o general: se consideró a la suma de pacientes con RC y RP.

d) No respuesta (NR): si las plaquetas basales no aumentaban y eran < 30 x 10^9/L, con o sin hemorragias.

e) Recaída: si durante el seguimiento los pacientes presentaban disminución de sus plaquetas < 100 x 10^9/L, o < 30 x 10^9/L, en los pacientes con RC o RP, respectivamente, con o sin hemorragias.

f) Respuesta sostenida: si los pacientes permanecían ≥ 12 meses con RC o RP después del tratamiento.

Efectos secundarios y seguimiento

Los pacientes fueron seguidos mediante la consulta externa, con estudios periódicos de laboratorio, durante 12 meses y se reportaron los efectos secundarios relacionados con el tratamiento con rituximab.

Análisis estadístico

Se hizo el análisis descriptivo estratificado por fase de la enfermedad y posteriormente se evaluó la respuesta al tratamiento. Todas las variables se contrastaron con la prueba de hipótesis que correspondiera: prueba exacta de Fisher, chi cuadrada o *t* de Student.

Resultados

Se estudiaron un total 31 pacientes adultos, con una mediana de edad de 51 años, siete se encontraban en fase persistente y 24 en fase crónica, con una mediana de tiempo de evolución de 10 y 56 meses, respectivamente. La mediana de plaquetas basales fue de 26 x 10^9/L. Todos habían recibido tratamientos previos de primera y segunda línea, incluidos rituximab y esplenectomía. Los tratamientos previos fueron aplicados a lo largo de la evolución de la enfermedad de los pacientes y se dieron al diagnosticarse esta y cuando los pacientes tuvieron recaída con trombocitopenia grave, con la presencia o no de hemorragias, y fueron asignados a criterio de los diferentes médicos tratantes en cada ocasión. Algunos pacientes fueron tratados en otros hospitales antes de ser enviados a nuestro servicio. Los tratamientos previos se pueden usar solos o combinados por tiempo variable hasta que las cifras plaquetarias se normalizan o mejoran, tras lo cual dichos tratamientos pueden ser modificados o retirados. Cuando se decidió comenzar a usar rituximab en nuestros pacientes, se encontraban recibiendo algún tratamiento y se decidió continuar con dicho tratamiento de forma concomitante con rituximab; posteriormente, según la evolución, los tratamientos concomitantes fueron reducidos, modificados o retirados de acuerdo con la respuesta observada con rituximab. En el cuadro I se anotan los tratamientos registrados en los expedientes de los pacientes.

No se observaron diferencias entre el género, la edad y los tratamientos previos cuando se compararon los pacientes de las fases persistente y crónica de la TIP (cuadro II).

Al comenzar el tratamiento con el rituximab, las cifras de hemoglobina y leucocitos de todos los pacientes se encontraron dentro de los límites normales y durante el seguimiento no se observó anemia, neutropenia o linfocito-

Cuadro I Tratamientos previos y tratamientos concomitantes con rituximab

Paciente	Tratamiento		
	Previo	Concomitante con rituximab	Concomitante después del rituximab
1	PDN, AP, DXM, IgG, AZA	PDN + AZA	No se suspendió y se hizo ESPL en el mes 6
2	IgG, HDC, PDN, MF, RTX, DAN	DAN	Se suspendió en el mes 6
3	PDN, DAN	PDN + MF	No se suspendió
4	PDN, DAN, AZA	PDN + DAN	No se suspendió
5	PDN, IgG, CPA, DXM, RTX	IgG + DXM	Se suspendió en el mes 1 y se usó MF en el mes 8
6	PDN, AZA, AP, IgG, DXM, HDC	PDN + AZA	No se suspendió y se realizó ESPL en el mes 8
7	PDN, AZA, DAN, IgG, ESPL, CPA, DXM, RTX	DXM + IgG + AZA	DXM e IgG se suspendieron en el mes 1 y AZA en el mes 6
8	PDN, DAN, CPA, AZA, IgG, AP, DXM, MF, ESPL, RTX	PDN + AZA	Se suspendió en el mes 3
9	DXM, IgG, RTX, PDN, DAN, AP	IgG + PDN + AZA	Se suspendió en el mes 1, excepto AZA
10	PDN, MF, AZA	Ninguno	Solo siguió en vigilancia
11	MPD, PDN, IgG, AZA	PDN + AZA + DXM	No se suspendió y se realizó ESPL en el mes 6
12	AP, MPD, DXM, ETP, PDN, DAN, MF	PDN + MF	No se suspendió
13	PDN, DAN, AZA, DXM, IgG	PDN	Se suspendió en el mes 8
14	PDN, MF, DXM, IgG	PDN + AZA	Se suspendió en el mes 6
15	IgG, ESPL, PDN, DAN, AZA, VCR, CPA, MF, GROPS, RTX, COL	PDN + MF	No se suspendió
16	DXM, PDN, AZA	PDN + AZA	Se suspendió en el mes 3, excepto AZA
17	PDN, DAN, IgG, AZA, MF	PDN, MF	PDN se suspendió en el mes 7 y MF en el mes 11
18	PDN, AZA, DAN	PDN, AZA, DAN	Se suspendió en el mes 3
19	PDN, IgG, ESPL, DXM, DAN	PDN, DAN	Se suspendió en el mes 10, excepto DAN
20	PDN, DXM, IgG	PDN	Se suspendió en el mes 7
21	HDC, PDN, DXM, DAN	PDN, DAN	Se suspendió en el mes 2
22	PDN, DAN, IgG	PDN	Se suspendió en el mes 1
23	HDC, PDN, IgG, DXM, DAN	PDN	Se suspendió en el mes 2
24	HDC, IgG, PDN, AZA, DAN, ESPL, DXM	PDN, DAN	Se suspendió en el mes 6
25	HDC, PDN, DAN	PDN, DAN	Se suspendió PDN en el mes 6 y DAN en el mes 9
26	HDC, PDN, DAN, IgG	DAN	Se suspendió en el mes 6
27	PDN, DAN, COL, DXM	PDN	Se agregó MF del mes 1 al 4 y se suspendió PDN en el mes 12
28	PDN, DAN	DAN	No se suspendió
29	PDN, DAN, AZA, MF	MF	Se suspendió en el mes 1
30	IgG, AP, DXM, HDC, PDN, DAN	DAN	Se suspendió en el mes 8
31	PDN, DAN, AZA, ESPL	PDN	Se suspendió en el mes 2

PDN: prednisona; AP: aféresis de plaquetas; DXM: dexametasona; IgG: inmunoglobulina G; AZA: azatioprina; HDC: hidrocortisona; MF: micofenolato; RTX: rituximab; DAN: danazol; CPA: ciclosporina; ESPL: esplenectomía; VCR: vincristina; GROPS: glóbulos rojos opsonizados; COL: colchicina; MPD: metilprednisolona; ETP: eltrombopag

penia en ningún paciente. No fueron evaluados los niveles de inmunoglobulinas. Al iniciar el tratamiento con rituximab, solo 10 pacientes (32%) tenían algún tipo de hemorragia, como equimosis, menorragia, epistaxis y gingivorragia, las cuales se controlaron después del tratamiento con rituximab en los pacientes con RC y RP, cuestión que coincidió con el aumento de sus plaquetas (cuadro III).

En cuatro pacientes (número 6, 8, 12 y 25) se presentaron efectos secundarios (13%) durante la primera infusión de rituximab, como erupción cutánea, hipertensión arterial, dolor torácico, náuseas y disnea; todas estas alteraciones fueron controladas y no fue necesario suspender el tratamiento. Una paciente (la número 12) presentó neumonía de etiología bacteriana después de la primera dosis de rituximab, pero fue controlada y se completó su tratamiento. Otra paciente (la número 25) presentó otitis media aguda y herpes zóster, los cuales se controlaron y se completó el tratamiento.

Durante el seguimiento fue necesario realizar esplenectomía a tres pacientes (los número 1, 6 y 11): en el sexto mes a los pacientes 1 y 11, los cuales no tuvieron respuesta con rituximab, y con la esplenectomía el paciente 1 alcanzó RC y se mantuvo hasta finalizar el seguimiento; la paciente 11 alcanzó RC con la esplenectomía, pero solo por un mes; y la paciente 6 alcanzó respuesta parcial con rituximab, fue intervenida en el mes 8 y alcanzó RC durante dos meses. Se observó trombosis venosa profunda en un paciente (el número 5), en el mes 4 de seguimiento y recibió tratamiento con anticoagulante oral y también se consideró necesario agregar micofenolato ante el riesgo de presentar recaída con trombocitopenia grave y estar en tratamiento anticoagulante. Los tratamientos concomitantes con rituximab fueron reducidos, modificados e incluso se pudieron suspender en la mitad de pacientes (cuadro I).

Del total de pacientes, 22 (71%) tuvieron RC, cinco (16%) tuvieron RP y cuatro pacientes no respondieron. Durante el seguimiento, tres pacientes (el 4, 6 y 9) presentaron recaída (11%), en los meses 8, 7 y 11 respectivamente y al finalizar el seguimiento, 24 pacientes mantuvieron una respuesta sostenida ≥ 12 meses, 21 (67%) con RC y tres (10%) con RP, de los cuales 20 estaban en fase crónica y cuatro en la fase persistente (cuadro IV).

Cuadro II Características descriptivas de la población estratificada por fases de la enfermedad (*n* = 31)

Variable	Persistente (*n* = 7)	Crónica (*n* = 24)	*p*
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad†	52 ± 18	49 ± 15	0.636
	%	%	
Masculino*	43%	13%	0.110
Tratamiento previo			
Prednisona‡	100%	100%	1.000
Aféresis plaquetaria*	14%	13%	1.000
Dexametasona*	43%	59%	0.671
Inmunoglobulina G IV*	43%	71%	0.210
Azatioprina*	57%	46%	0.685
Hidrocortisona*	29%	29%	1.000
Micofenolato*	-	33%	0.146
Rituximab*	-	29%	0.161
Danazol*	57%	79%	0.335
Ciclosporina*	-	17%	0.550
Esplenectomía*	-	29%	0.161
Metilprednisolona*	14%	4%	0.406
Eltrombopag*	-	4%	1.000
Vincristina*	-	4%	1.000
Eritrocitos opsonizados*	-	4%	1.000
Colchicina*	-	8%	1.000

DE: desviación estándar; IV: intravenosa
*Prueba exacta de Fisher
†*t* de Student
‡Chi cuadrada

Cuadro III Datos clínicos de los pacientes, dosis de rituximab, respuesta y duración de la respuesta

No. de Paciente	Género/ edad	Meses de evolución de TIP	Síntomas pretratamiento	Dosis (mg)	Respuesta	Duración de respuesta (meses)
1	M/21	4	A	500	NR	
2	F/55	108	Petequias	500	RC	≥ 12
3	F/58	28	A	700	RP	9
4	F/77	12	A	250	RP	8
5	M/69	54	Gingivorragia	700	RC	≥ 12
6	F/50	14	A	500	RP	7
7	M/56	162	Equimosis	600	RC	≥ 12
8	F/48	180	A	500	RC	≥ 12
9	F/55	204	Menorragia	600	RC	11
10	F/53	240	A	500	NR	
11	F/46	6	Menorragia	500	NR	
12	F/68	17	A	500	RP	≥ 12
13	F/74	21	A	600	RC	≥ 12
14	F/35	59	Epistaxis	500	RC	≥ 12
15	M/34	264	Equimosis	600	NR	
16	F/51	10	A	500	RP	≥ 12
17	F/59	27	Equimosis	500	RC	≥ 12
18	F/47	20	A	500	RC	≥ 12
19	F/49	84	A	500	RC	≥ 12
20	F/32	36	A	500	RC	≥ 12
21	F/17	15	Menorragia	500	RC	≥ 12
22	F/65	75	A	500	RC	≥ 12
23	M/66	11	Epistaxis	600	RC	≥ 12
24	F/41	22	A	500	RC	≥ 12
25	F/48	9	A	500	RC	≥ 12
26	F/55	72	A	500	RC	≥ 12
27	F/71	96	A	500	RC	≥ 12
28	M/58	11	A	750	RC	≥ 12
29	F/32	107	A	500	RC	≥ 12
30	F/25	36	A	500	RC	≥ 12
31	F/32	29	A	500	RC	≥ 12

En el cuadro se indican algunos datos clínicos de los pacientes: la dosis de rituximab administrada, la respuesta observada y la duración de la respuesta
A: asintomático; NR: no respuesta; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa

No se observaron diferencias en la respuesta entre las diferentes dosis de rituximab y tampoco se observaron diferencias entre las fases crónica y persistente, ni con los tratamientos concomitantes de la TIP (cuadro V).

Asimismo, no hubo diferencias en la RC o RP entre los pacientes en fase crónica o persistente, pero es importante señalar que con el tratamiento de rituximab, 92 y 71% de pacientes en fase crónica y persistente, respectivamente, lograron algún tipo de respuesta.

Durante el seguimiento después del tratamiento, se observó que los pacientes respondedores y que estaban en fase crónica tuvieron un aumento significativo de plaquetas al quinto mes, en comparación con los pacientes en fase persistente; este comportamiento puede deberse a que los pacientes respondedores con RC aumentaron sus plaquetas de forma más temprana que los pacientes con RP, pero además es probable que los pacientes con RC y en fase crónica también aumentaran sus plaquetas más tempranamente que los pacientes con RC pero en fase persistente (cuadro VI).

Otra diferencia estadística observada se notó al comparar la cifra de plaquetas al inicio del tratamiento con rituximab y al final del seguimiento; se observó un incremento de plaquetas independiente del tiempo de evolución con la enfermedad y esto es debido al tratamiento con rituximab (figura 1).

Cuando se comparan los pacientes con RC y RP, se observa un aumento de plaquetas de forma más rápida en los pacientes con RC (figura 2).

Discusión

Entre los mejores tratamientos de segunda línea para la TIP con respuesta sostenida se encuentra la esplenectomía;

Cuadro IV Respuestas observadas con el tratamiento de rituximab estratificado por las fases de la TIP

	n	%	Respuesta	
			Persistente	Crónica
Total	31	100	7	24
Respuesta completa	22	71	3	19
Respuesta parcial	5	16	2	3
No respuesta	4		2	2
Respuesta global	27	87		
Recaída	3	10	1	2
Respuesta global sostenida	24	77	4	20

Son señaladas las respuestas con rituximab que presentaron los pacientes con TIP y se dividen a partir de las fases de la enfermedad

Cuadro V Comparación de las dosis de rituximab y el tratamiento concomitante, estratificado por las fases de la enfermedad

Variable	Respuesta		*p*
	Persistente (*n* = 7)	Crónica (*n* = 24)	
	%		
Dosis de rituximab (mg)*			0.145
250	14	-	
500	58	75	
600	14	17	
700	-	9	
750	14	-	
Tratamiento concomitante con rituximab			
Prednisona*	86	71	0.642
Dexametasona*	14	9	0.550
Inmunoglobulina G IV*	-	13	1.000
Azatioprina*	43	25	0.384
Micofenolato*	-	21	0.562
Danazol*	43	30	0.652

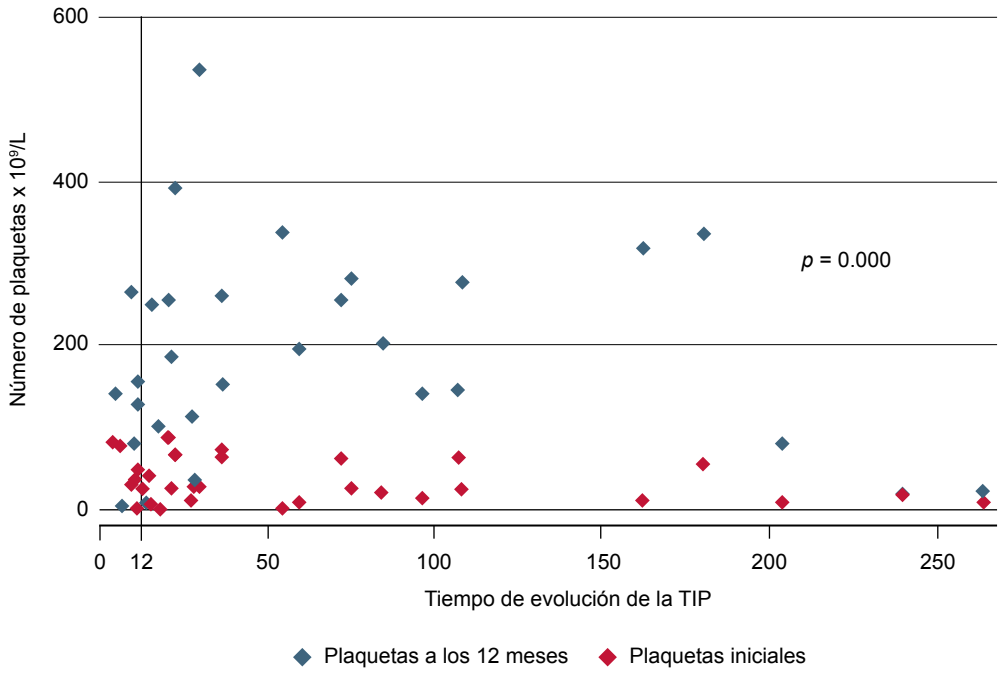
*Prueba exacta de Fisher
IV: intravenosa
Se comparan las diferentes dosis de rituximab y el tratamiento concomitante, estratificado a partir de la fase de la enfermedad, sin que se observaran diferencias estadísticas significativas

Cuadro VI Características de la población posterior al tratamiento de rituximab estratificado por la fase de la enfermedad (*n* = 31)

Variable	Respuesta				*p*
	Persistente (*n* = 7)		Crónica (*n* = 24)		
	n	%	*n*	%	
Respuesta al tratamiento*					0.125
No respuesta	2	29	2	8	
Completa	3	42	19	79	
Parcial	2	29	3	13	
	Media ± DE		Media ± DE		
Plaquetas (x 10^9/L)					
Basal†	43	29	32	26	0.332
5 meses†	39	11	135	23	0.037
10 meses†	102	31	228	122	0.066
Final†	115	88	205	131	0.098

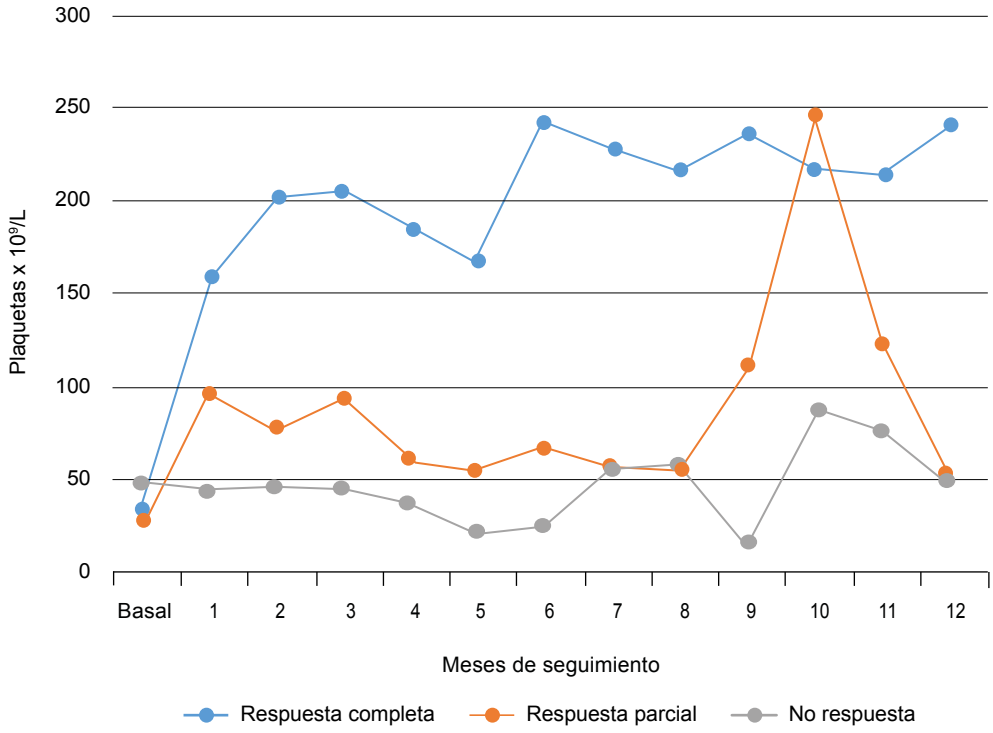
*Prueba exacta de Fisher
†Prueba *t* de Student

Figura 1 Relación entre la cifra de plaquetas y el tiempo de evolución de la trombocitopenia inmune primaria, antes y después del rituximab



Se muestra la cifra de plaquetas de todos los pacientes al iniciar el tratamiento con rituximab y al finalizar el seguimiento, independientemente del tiempo de evolución

Figura 2 Comparación de los pacientes con respuesta completa, respuesta parcial y no respuesta



Evolución de las cifras plaquetarias durante el seguimiento, según la respuesta obtenida con rituximab. En la curva de respuesta parcial hay una elevación entre el mes 9 y 11, que corresponde al paciente 6, a quien se le realizó esplenectomía y presentó respuesta completa, con recaída a los dos meses

no obstante, actualmente esta se trata de evitar y menos de 25% de pacientes son intervenidos por los riesgos de infecciones, trombosis o complicaciones postoperatorias inmediatas.[2,3] Los AR-TPO son muy efectivos y seguros, con algunos inconvenientes, como, por ejemplo, su costo y una respuesta dependiente de la administración continua de estos medicamentos.[2,10] Sin embargo, otros estudios han observado que una tercera parte de pacientes tratados con romiplostim, un AR-TPO, mantuvieron plaquetas ≥ 50 x 10^9/L por más de seis meses después de suspender la administración del fármaco.[7]

Las guías de tratamiento de la Sociedad Americana de Hematología (ASH, por sus siglas en inglés) recomendaron el uso de rituximab en pacientes adultos con TIP y riesgo de hemorragias, quienes habían fallado a otros tratamientos, como los corticosteroides, la IgG-IV o la esplenectomía.[11] Posteriormente, estas guías de tratamiento recomendaron el rituximab como un tratamiento de segunda línea para adultos con tres o más meses de evolución que no respondieran a corticosteroides o fueran dependientes de los mismos; también se consideró como una alternativa a la esplenectomía, por las complicaciones potenciales con el procedimiento quirúrgico.[12]

El rituximab se ha usado como tratamiento de primera línea, combinado con dexametasona (respuesta sostenida > seis meses de 63% frente a dexametasona sola 36%)[5] y AR-TPO, pero las guías internacionales recomiendan solamente los corticosteroides como primera línea de tratamiento y en algunos pacientes especiales, la terapia combinada.[12] El rituximab también constituye un tratamiento de segunda línea y su respuesta es de 40 a 60%, pero la respuesta sostenida de tres a cinco años solo es de 15-20%, de acuerdo con diferentes reportes.[2,3,9,13,14,15,16,17]

En un estudio en el que se compararon adultos y niños con TIP > seis meses de evolución, los cuales recibieron dosis de 375 mg/m^2 de rituximab, se observó una respuesta de 57% en ambos grupos y la respuesta libre de tratamiento, estimada a cinco años fue de 21 y 26%, respectivamente, sin mayor toxicidad.[18]

Una revisión sistemática que incluyó a 313 pacientes con TIP que fueron tratados con rituximab reportó una tasa de respuesta global (plaquetas > 50 x 10^9/L) de 62.5% y una respuesta completa (plaquetas > 150 x 10^9/L) de 46%. La respuesta se presentó entre dos y 48 meses, con duración promedio de 10.5 meses y la mediana del tiempo de respuesta fue de 5.5 semanas. La limitación de este informe fue la falta de estudios controlados.[9,19] Este tratamiento también se aplicó a 26 pacientes con TIP que se encontraban en recaída o refractarios, y se reportó RC en 54% y RP en 15%; el 35% mantuvo la respuesta con una mediana de seguimiento de 57 meses, con un buen perfil de seguridad.[10] Otro metaanálisis señaló que la RC fue más probable en pacientes que recibieron rituximab, comparado con el tratamiento de TIP estándar; en 376 pacientes adultos, 38% lograron RC y 19% RP, y mantuvieron la remisión por un año el 38% y por cinco años solo 21%. Los pacientes esplenectomizados tuvieron una tendencia a recaer más tempranamente que los pacientes no esplenectomizados.[20]

En nuestro estudio con el tratamiento de rituximab se observó RC en 71% y RP en 16%; de los pacientes que estaban en la fase crónica y persistente, el 92 y 71%, respectivamente, tuvieron respuesta al tratamiento. Todos los pacientes con RC y RP que presentaban hemorragias al inicio del tratamiento se controlaron después del tratamiento con rituximab, lo cual coincidió con el incremento de sus plaquetas. De acuerdo con otros estudios, la tasa más alta de pacientes respondedores con rituximab se observa en aquellos con una enfermedad entre 12 y 24 meses de evolución,[9] pero en otros estudios solo se menciona como indicador de mejor respuesta un intervalo corto entre el diagnóstico y el comienzo del uso de rituximab.[10] En el presente estudio, estar en fase persistente o crónica de la enfermedad no fue una limitante para alcanzar algún tipo de respuesta con rituximab y algunos de nuestros pacientes con una evolución de su enfermedad tan prolongada (de seis a 15 años) alcanzaron RC (cuadro II).

Un estudio con rituximab realizado en nuestro país, en pacientes adultos con TIP crónica y refractaria, reportó una RC (plaquetas > 100 x 109/L) de 28% y una RP (plaquetas > 50 x 10^9/L) de 28%. En ese mismo estudio, la probabilidad de alcanzar una respuesta de plaquetas > 50 x 10^9/L en promedio se observó a los cinco meses y la respuesta sostenida a seis meses fue de 67%.[21] A diferencia del estudio antes mencionado, en la mayoría de nuestros pacientes respondedores el aumento de plaquetas se observó en las primeras cuatro a ocho semanas después del tratamiento y cuando se compararon los pacientes, hubo un aumento significativo de plaquetas al quinto mes en los pacientes de la fase crónica frente a la fase persistente. No tenemos por ahora una explicación del porqué los pacientes en fase crónica aumentaron sus plaquetas más rápidamente que los pacientes en fase persistente. En respondedores, el aumento de plaquetas es observado rápidamente, usualmente una semana después de la primera dosis de rituximab.[22] De acuerdo con estos datos, se puede asumir que es posible que los pacientes que aumentan sus plaquetas de forma temprana logren la RC y de manera sostenida. En algunos estudios se comenta que la intensidad de la respuesta se relaciona directamente con su duración;[13,23] en otros, se ha encontrado que en los pacientes con un año o más de respuesta, la recaída se presentó en 53 y 31% de pacientes con RP y RC, respectivamente.[20]

De acuerdo con la velocidad de respuesta con la aplicación de rituximab, se describen tres tipos: rápida, dentro del primer mes; intermedia, hasta los dos meses, y tardía, después de tres meses.[23] Según esta observación, la mayoría de nuestros pacientes con respuesta global tuvieron un patrón de respuesta rápida e intermedia.

En cuanto a las dosis de rituximab en esta enfermedad, se han utilizado dosis de 100 mg, dosis estándar de 375 mg/m^2, la cual está recomendada en el tratamiento de linfomas, e incluso dosis altas de 1000 mg (dosis utilizadas en pacientes con artritis reumatoide). Zaja *et al.*[24] informaron que la respuesta general fue de 60% y la RC de 29% en pacientes con TIP que recibieron cuatro dosis de 100 mg por semana; sin embargo, la duración de su efecto fue corta.[24] Otros autores no han encontrado diferencias significativas entre las dosis bajas y las estándar en cuanto a la respuesta general (62 frente a 64% a los seis meses) y la duración de la respuesta; algunas potenciales ventajas con las dosis bajas serían disminuir los efectos adversos y los costos, así como administrar cursos repetidos.[4]

En este estudio, la dosis de rituximab en la mayoría de pacientes fue de 500 mg, esto con base en la presentación del producto que se dispone en nuestro hospital. Con esta dosis de 500 mg, se evita desechar rituximab, lo que sucede cuando se utilizan dos viales para completar una dosis más alta; también se evita desechar el medicamento cuando se llegan a emplear dosis más bajas. La dosis de 250 mg se administró solo a una paciente (la 4), ya que tenía 77 años y las dosis de 600, 700 y 750 mg fueron calculadas como dosis estándar de 375 mg/m^2 por decisión de los médicos tratantes en ese momento; no se observaron diferencias en la respuesta entre las diferentes dosis; sin embargo, el número de pacientes estudiado es bajo y no se observaron diferencias en la respuesta, entre las dosis y las fases de la enfermedad (cuadros V y VI).

Entre los factores predictivos de respuesta a rituximab, se ha informado que hay mejor respuesta en pacientes jóvenes,[10] en especial en mujeres menores de 40 años, con una evolución de la enfermedad entre 12 y 24 meses.[4,9,15,22,25,26] En este estudio, la mediana de la edad de nuestros pacientes con respuesta global, fuera que se encontraran en fase crónica o persistente, fue de 51 años y es probable que en nuestros pacientes la edad no fuera una limitante para obtener respuesta con este tratamiento.

El informe de Stasi *et al.*[22] reportó que en cuatro pacientes con respuesta a rituximab y recaída subsecuente, al recibir un nuevo tratamiento con la misma dosis de rituximab dos de ellos nuevamente presentaron respuesta. Posteriormente, en un estudio de 20 pacientes en retratamiento con rituximab a dosis estándar, se observó una respuesta similar al primer tratamiento con rituximab en 75% de los pacientes. En general, la duración de respuesta con el primer y segundo tratamiento de rituximab fueron similares en aquellos pacientes que tuvieron categorías idénticas de respuesta a ambos tratamientos.[27] En el presente estudio, observamos que seis/siete pacientes con antecedente de haber recibido tratamiento con rituximab lograron una nueva RC con el retratamiento. Por otro lado, en este estudio seis/siete pacientes que tenían esplenectomía lograron RC con rituximab; no obstante, otros estudios refieren que la esplenectomía no influye en la respuesta a rituximab.[9,23]

Sobre los efectos adversos con rituximab, su frecuencia está en ~ 19%, de los cuales el más frecuente es la intolerancia a rituximab durante la infusión en 15%, que ocurre principalmente durante la primera dosis, y son menores, como en el caso de la presencia de *rash*, náuseas, fiebre y escalofríos, entre otros. Las infecciones solo son observadas en 3%, entre dos y 18 meses después de la primera infusión de rituximab.[28] En este estudio, solo cuatro pacientes (13%) presentaron reacciones adversas, principalmente durante la primera infusión de rituximab y todas fueron controladas. Con relación a la predisposición de infecciones, se observan con más frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, con otras comorbilidades y relacionadas con el uso crónico de corticosteroides.[2,28,29] En este estudio, solo dos pacientes (6.4%) presentaron infecciones, pero también fueron controladas; por lo tanto, en nuestro estudio los efectos indeseables, como la intolerancia, fueron parecidos a lo informado en la literatura, aunque la tasa de infecciones fue más alta.

Otros factores relacionados con la respuesta sostenida son la administración de rituximab en la fase persistente de la enfermedad y haber tenido RC con la administración de corticosteroides.[28] En este estudio, de 27 pacientes con respuesta global, 24 tuvieron una respuesta sostenida hasta el final de la observación (12 meses), 21 estaban en RC (67%), tres estaban en RP (10%), 20 eran de fase crónica (64%) y cuatro de fase persistente (13%); de acuerdo con lo anterior, nuestros resultados mostraron que a pesar de estar en fase crónica, una buena cantidad de pacientes tuvieron una respuesta sostenida.

Mantenerse con respuesta sostenida permitió la modificación y el retiro de tratamientos concomitantes que eran usados como mantenimiento en los pacientes, lo cual fue muy bueno para ellos, ya que se redujeron los efectos secundarios de diferentes fármacos inmunosupresores y esto mejoró su calidad de vida. El rituximab puede considerarse como una opción terapéutica previa a la esplenectomía[9] y en este estudio se pudo comprobar esto, ya que solo en tres pacientes (el 1 y el 11 con NR y el 6 con RP) fue necesario realizar dicha intervención, pero en otros

21 pacientes (68%), 16 en fase crónica y 5 en fase persistente, no fue necesario realizar la esplenectomía, por lo menos hasta la finalización de este estudio. En otros estudios ha sido necesaria la esplenectomía al año siguiente, después de la falta de respuesta al rituximab en un mayor número de pacientes, mientras que una buena respuesta al tratamiento evitó la esplenectomía durante dos años en 33% de pacientes.[13]

La diferencia de las cifras de plaquetas basales y al final del seguimiento fue muy significativa debido al tratamiento con rituximab, independientemente del tiempo de evolución de la TIP, lo cual refleja la utilidad de este tratamiento (figura 1).

Finalmente, y a propósito de la pandemia de COVID-19, una de nuestras pacientes, diagnosticada en marzo de 2020 (no incluida en este estudio), con TIP de reciente diagnóstico, tenía 54 años de edad, diabetes e hipertensión arterial; no tuvo respuesta al tratamiento de primera línea, por lo que se le empezó a administrar rituximab de forma semanal, cuatro dosis, y se logró la RC, pero dos semanas después de la última dosis de rituximab, tuvo infección por COVID-19, presentó neumonía y falleció. En pacientes con TIP negativos a COVID-19 y que se encuentren recibiendo AR-TPO, como primera línea de tratamiento, puede ser la opción preferida en lugar de los corticosteroides y si es urgente la elevación de plaquetas, la IgG IV, puede ser requerida,[30] pero la utilización de AR-TPO en pacientes con TIP positivos a COVID-19 puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad y tromboembolismo, por lo que el tratamiento estándar con corticosteroides puede ser la opción preferida para el tratamiento inicial. Los corticosteroides en pacientes con TIP positivos a COVID-19, ya sea nuevos o en recaída, pueden ser la mejor opción.[30]

Con el tratamiento de rituximab existe el riesgo de inmunosupresión con la reactivación de algunos virus y también empeora la respuesta inmune humoral secundaria a la vacunación, por ejemplo anti-SARS-CoV-2; por otro lado, los pacientes con TIP también necesitan estar vacunados contra COVID-19; por lo tanto, se recomienda esperar al menos seis meses, después de recibir rituximab, para tener una vacunación efectiva y, si es posible, se debe diferir la terapia con rituximab durante la pandemia, dentro de lo razonable, y utilizarse de preferencia después de que los pacientes con TIP hayan sido vacunados contra COVID-19.[30,31]

Conclusiones

Nuestros resultados mostraron la utilidad del rituximab utilizado como rescate en pacientes adultos con TIP en fase persistente o crónica, que se encontraban en recaída y con el uso de corticosteroides y otros inmunosupresores. Se observó una respuesta favorable en la mayoría de los pacientes, con diferentes dosis del fármaco. La respuesta favorable con rituximab también se observó en pacientes de diferentes edades y tiempos de evolución de la enfermedad. El tratamiento con rituximab mostró una toxicidad aceptable y controlable; también fue de ayuda para evitar la esplenectomía en la mayoría de los pacientes durante todo el seguimiento. Consideramos que el rituximab usado como rescate es una buena alternativa de tratamiento en pacientes con TIP en fase persistente y crónica, y en los pacientes respondedores fue posible el retiro de tratamientos concomitantes, con sus efectos secundarios potenciales, lo cual mejoró su calidad de vida. En este estudio con pocos pacientes, se observó que el rituximab fue útil como retratamiento, igual a lo mencionado en otros reportes. Es difícil asegurar que la respuesta previa a la esplenectomía también pueda ser un indicador de nueva respuesta con el uso del rituximab, para lo cual se requieren más estudios al respecto. Finalmente, es necesario hacer más estudios controlados con rituximab para conocer las dosis más apropiadas para esta enfermedad y también su posible uso como mantenimiento.

Agradecimientos

A los doctores Natividad Neri y Alejandro Moctezuma por su apoyo en la realización de este trabajo.

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. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-93.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-86.
3. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood. 2017;129(21):2829-35.
4. Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the Treatment of Immune Thrombocytopenia: What Is the Role of This Agent in 2019? Hematologica. 2019;104(6):1124-35.

5. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010; 115(14):2755-62.
6. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. Blood. 2013;121(11): 1976-81.
7. Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard JF, López Fernández MF, Orejudos A, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. Br J Haematol. 2016;172(2): 262-73.
8. Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Jaime-Pérez JC, Gómez-De León A, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, et al. Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults. Blood. 2014;123(25):3906-8.
9. Cuker A, Neunert C. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood 2016;128(12):1547-54.
10. Medeot M, Zaja F, Vianelli N, Battista M, Baccarani M, Patriarca F, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. Eur J Haematol. 2008;81(3):165-9.
11. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117(16):4190-207.
12. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
13. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood. 2008;112 (4):999-1004.
14. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhanet NB, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9978):1653-61.
15. Marangon M, Vianelli N, Palandri F, Mazzucconi MG, Santoro C, Barcelliniet W, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. Eur J Haematol. 2017;98(4):371-7.
16. Zaja F, Vianelli N, Battista M, Sperotto A, Patriarca F, Tomadini V, et al. Earlier administration of rituximab allows higher rate of long-lasting response in adult patients with autoimmune thrombocytopenia. Exp Hematol. 2006;34(5):571-2.
17. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. Blood. 2014;124(22):3228-36.
18. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood. 2012; 119(25):5989-95.
19. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007;146(1):25-33.
20. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Update international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Advances 2019; 3 (22): 3780-817. DOI 10.1182/bloodadvances.2019000812.
21. Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, Esparza MG, Vela-Ojeda J. Rituximab therapy for chonic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. Ann Hematol. 2007;86(12):871-7.
22. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2001;98(4):952-7.
23. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2004;125(2):232-9.
24. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, Battista ML, Defina M, Palmieri S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2010;85(4):329-34. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01486.x
25. Bussel JB, Lee CS, Seery C, Imahiyerobo AA, Thompson MV, Catellier D, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. Haematologica. 2014;99(7):1264-71.
26. Chapin J, Lee CS, Zhang H, Zehnder JL, Bussel JB. Gender and duration of disease differentiate responses to rituximab–dexamethasone therapy in adults with immune thrombocytopenia. Am J Hematol. (2016);91(9):907-11.
27. Hasan A, Michel M, Patel V, Cunningham-Rundles S, Leonard JP, Bussel J. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: three different regimens. Am J Hematol. 2009;84(10):661-5.
28. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. Blood. 2014;124(22):3228-36.
29. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2015;2(2):e75-81.
30. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. Br J Haematol 2020. doi: 10.1111/bjh.16775
31. Houot R, Levy R, Cartron G, Armand P. Could anti-CD20 therapy jeopardise the efficacy of a SARS-CoV-2 vaccine? Eur J Cancer. 2020;136:4 6. doi: 10.1016/j.ejca.2020.06.017

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Certeza diagnóstica del instrumento FINDRISC para identificar resistencia a la insulina en adultos

Diagnostic performance of the FINDRISC questionnaire to identify insulin resistance in adults

Yuline Varela-Vega[1a], Ivonne Analí Roy-García[2b], Marcela Pérez-Rodríguez[2c], Lubia Velázquez-López[3d]

Resumen

Introducción: la resistencia a la insulina (RI) es un estado previo al desarrollo de diabetes tipo 2 (DT2) y es reversible con modificación en el estilo de vida. Sin embargo, este estado se encuentra subdiagnosticado por la dificultad en su medición.
Objetivo: evaluar el desempeño diagnóstico del cuestionario FINDRISC para identificar RI.
Material y métodos: se realizó un estudio transversal analítico en adultos de 20 a 60 años sin diagnóstico previo de DT2. Fueron excluidos quienes utilizaran esteroides y mujeres embarazadas. La RI fue diagnosticada mediante el índice triglicéridos/glucosa. Una curva ROC fue utilizada para establecer el punto de corte para el diagnóstico de RI. Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud. La medición del riesgo para RI se realizó con el instrumento FINDRISC.
Resultados: se incluyeron 253 participantes, con una prevalencia de RI de 60.8%. El área bajo la curva del instrumento FINDRISC fue de 0.813 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0.759-0.865), con un punto de corte de 8. La sensibilidad fue de 94.8%, con una especificidad de 48.5%, valor predictivo positivo de 74% y negativo de 86%, con una razón de verosimilitud positiva de 1.84 y una negativa de 0.11.
Conclusiones: el instrumento FINDRISC puede ser una herramienta útil para identificar a sujetos con resistencia a la insulina en el primer nivel de atención. Un puntaje ≥ 8 identifica a sujetos con RI.

Abstract

Background: Insulin resistance (IR) is a state prior to the development of type 2 diabetes (T2D) and it is reversible with lifestyle modification. However, it is underdiagnosed due to the difficulty in its measurement.
Objective: To evaluate the diagnostic performance of the FINDRISC questionnaire to identify IR.
Material and methods: An analytical cross-sectional study was performed in adults aged 20 to 60 years without previous diagnosis of T2D. Those using steroids and pregnant women were excluded. IR was diagnosed through the Triglycerides/glucose index. A ROC curve was used to establish the cut-off point for the diagnosis of IR. Sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios were calculated. Risk measurement for IR was performed with the FINDRISC instrument.
Results: A total of 253 participants were included, with a prevalence of IR of 60.8%. The area under the curve of the FINDRISC instrument was 0.813 (95% confidence interval [95% CI] 0.759-0.865), with a cut-off point of 8. Sensitivity was 94.8% and specificity was 48.5%, positive predictive value was 74% and negative 86%, with a positive likelihood ratio of 1.84 and a negative of 0.11.
Conclusions: The FINDRISC instrument is a useful screening tool to identify subjects with IR at the first level of care. A score ≥ 8 identifies subjects with IR.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 28, Servicio de Consulta Externa. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Coordinación de Investigación en Salud, División de Investigación Clínica. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, Unidad de Investigación. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-0426-763X[a], 0000-0002-1859-3866[b], 0000-0003-3417-3201[c], 0000-0002-1189-3399[d]

Palabras clave
Resistencia a la Insulina
Índice Triglicéridos Glucosa
FINDRISC
Sensibilidad y Especificidad

Keywords
Insulin Resistance
Triglyceride Glucose Index
FINDRISC
Sensitivity and Specificity

Fecha de recibido: 10/03/2022

Fecha de aceptado: 01/08/2022

Comunicación con:
Ivonne Analí Roy García
ivonne3316@gmail.com
55 2270 4760

Cómo citar este artículo: Varela-Vega Y, Roy-García IA, Pérez-Rodríguez M, Velázquez-López L. Certeza diagnóstica del instrumento FINDRISC para identificar resistencia a la insulina en adultos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):33-41.

Introducción

La resistencia a la insulina (RI) es una condición metabólica previa al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DT2), la cual se presenta diez años antes de su aparición clínica y puede ser reversible.[1] Se caracteriza por un déficit funcional de insulina a pesar de los niveles plasmáticos elevados, que conduce a alteraciones en la coagulación, en la función endotelial y resistencia vascular, que condicionan un mayor riesgo cardiovascular.[2,3]

El diagnóstico de resistencia a la insulina se realiza por métodos directos, como el *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico, o por métodos indirectos, como el *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), medición de insulinemia en ayuno y la prueba de tolerancia a la glucosa oral. El estándar de oro para el diagnóstico es el *clamp*, pero su determinación es compleja, de alto costo y no se encuentra disponible en el primer nivel de atención.[4]

Ante la dificultad de tener disponible el estándar de oro, se han diseñado pruebas diagnósticas más accesibles. Simental-Mendía *et al.* propusieron estimar la RI a partir del Índice de triglicéridos/glucosa (TyG), el cual se basa en el producto del logaritmo natural entre TG y FG dividido entre 2, cuya fórmula es TyG = [(Ln TG (mg/dL) FG (mg/dL))/2]. Esta fórmula fue validada contra el *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico, y obtuvo una sensibilidad del 96.5% y una especificidad del 85%, y utilizó un punto de corte de 4.68.[5]

Además de la medición de la RI por medio de paraclínicos, la Federación Internacional de la Diabetes ha propuesto como primer paso en la prevención de la DT2 tamizar a personas en riesgo. Para ello se sugiere utilizar instrumentos de escrutinio y en aquellos identificados con alto riesgo, hacer análisis de sangre.[6] Entre los cuestionarios que cumplen este propósito se encuentra el Instrumento finlandés de evaluación del riesgo de diabetes tipo 2 (FINDRISC), el cual está validado y se ha utilizado como instrumento de tamizaje para evaluación de riesgo para desarrollo de diabetes y prediabetes. Esta validación se llevó a cabo en población finlandesa adulta con una incidencia baja de la enfermedad y a 10 años se encontró una incidencia de DT2 de 4%.[7,8,9] Arellano-Campos *et al.* utilizaron el instrumento FINDRISC para determinar un modelo predictivo para diabetes incidente, comparado con diferentes marcadores clínicos y de laboratorio, pero no se evalúa su utilidad para RI.[10] Sin embargo, en México, no ha habido una validación externa del FINDRISC para su uso para RI en una población con alta prevalencia de la enfermedad, ni se ha evaluado el punto de corte para hacer diagnóstico de resistencia a la insulina. Su uso en esta etapa permitiría la identificación de sujetos de alto riesgo para ofrecer estrategias de tratamiento que reviertan la condición y disminuyan el riesgo de desarrollar DT2.[11] Además de proporcionar información sobre el riesgo de DT2, permite identificar factores de riesgo ambientales que son modificables para la enfermedad.[12,13,14]

Con base en lo anterior, el presente estudio tuvo dos propósitos: 1) evaluar el desempeño diagnóstico del cuestionario FINDRISC para medir resistencia a la insulina mediante el Índice triglicéridos/glucosa y 2) estudiar la fuerza de la asociación entre los factores de riesgo que componen el cuestionario FINDRISC y la resistencia a la insulina.

Material y métodos

Población

Se realizó un estudio transversal analítico en adultos de 20 a 60 años, adscritos a la Unidad de Medicina Familiar No. 28 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), sin diagnóstico previo de DT2. Una vez que se les explicó la naturaleza del estudio, aceptaron su participación con la firma del consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Etica e Investigación del IMSS, con número de registro institucional R-2021-3703-043.

Fueron excluidos los participantes con uso de glucocorticoides o cualquier fármaco que pudiera elevar la glucemia, pacientes en tratamiento con hipolipemiantes y pacientes embarazadas.

Resistencia a la insulina

Se realizó la determinación de resistencia a la insulina a través del Índice triglicéridos/glucosa y se consideró como punto de corte para diagnosticar resistencia a la insulina un valor de 4.68. Este indicador fue validado previamente en población mexicana.[15]

Las concentraciones de glucosa y triglicéridos se obtuvieron en muestra de sangre venosa, con el paciente en ayuno ≥ 8 horas. El análisis de glucosa se hizo con el método enzimático de hexoquinasa y el de los triglicéridos con el método enzimático colorimétrico, en un equipo COBAS Integra Plus.

Cuestionario FINDRISC

El instrumento de evaluación de riesgo FINDRISC evalúa ocho indicadores, con un puntaje posible entre 0-21 puntos, e incluye: edad, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC), actividad física > 30 minutos al día,

frecuencia de consumo de frutas o verduras, medicamentos para el tratamiento para hipertensión, antecedentes de glucosa alterada en ayuno y antecedentes familiares para DT2 en familiares de primer o segundo grado.[6] El nivel de riesgo para diabetes se evalúa en cinco categorías: riesgo bajo (puntaje < 7 puntos), ligeramente elevado (7-11 puntos), moderado (12-14 puntos), riesgo alto (15-20 puntos) y riesgo muy alto (> 20 puntos). Este instrumento ha sido utilizado en población mexicana.

Medición de antropometría

El peso se midió con una báscula calibrada marca Biomédica Flores. La medición se llevó a cabo con el participante usando la menor cantidad de ropa. La estatura se midió con un estadímetro, sin zapatos y con los talones totalmente pegados al piso, brazos a los lados en posición anatómica, hombros relajados y cabeza recta en posición horizontal. La CC se obtuvo en la zona media entre el margen lateral inferior de la cresta ilíaca y el borde inferior de la última costilla en posición vertical y después de que el participante expulsara el aire, empleando para ello una cinta métrica flexible no distensible.

Análisis estadístico

Para conocer la distribución de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Aquellas variables que tuvieran un valor de $p < 0.05$ se consideraron de libre distribución, las cuales se presentaron con mediana y rango intercuartil. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes. Se realizó una curva ROC para estimar el área bajo la curva y el puntaje del instrumento FINDRISC para hacer el diagnóstico de RI. Se utilizó el Índice de Youden para establecer el mejor punto de corte predictor de RI, se calculó la sensibilidad y la especificidad, el valor predictivo positivo y el negativo (VP+ y VP−) y razones de verosimilitud (RV). Para identificar las diferencias entre los pacientes con y sin resistencia a la insulina se utilizó la prueba de chi cuadrada para variables cualitativas, mientras que en las cuantitativas de libre distribución se utilizó la prueba *U* de Mann Whitney. Para conocer los factores de riesgo para RI se calcularon razones de momios (RM) con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se realizó un modelo multivariado de regresión logística ajustado por los factores de riesgo que resultaron significativos en el modelo sin ajuste.

Resultados

El cuadro I muestra las características de la población de acuerdo con la presencia de RI. Fueron incluidos 253 participantes en el estudio. La mediana de edad fue de 43 años (31-53). El 87.4% no realizaba actividad física (más de 30 min/día), el 17.4% consumía frutas y verduras diario, el 14.2% tomaba antihipertensivos y el 9.1% tenía antecedente de glucosa alterada en ayuno. Un 43.1% tenía sobrepeso y el 29.2% obesidad. La mediana de glucosa fue de 97 (89-105) mg/dL. El índice T/G, tuvo una mediana de 4.7. Al analizar el nivel de riesgo para desarrollar DT2 encontramos que el 15.4% de los participantes presentaron riesgo bajo, el 35.2% riesgo ligeramente elevado, el 34% riesgo moderado, el 14.2% riesgo alto y el 1.2% tuvieron riesgo muy alto. Al contrastar las diferencias entre los grupos con y sin resistencia a la insulina es posible observar una mayor edad, mayor frecuencia de antecedentes familiares de DT2, menor actividad física y consumo de frutas y verduras, mayor frecuencia de consumo de antihipertensivos, mayores valores de IMC, glucosa y triglicéridos en aquellos con diagnóstico de resistencia a la insulina (cuadro I).

Para determinar el puntaje predictor de RI del instrumento FINDRISC, se realizó una curva ROC, con un área bajo la curva de 0.813 (IC 95% 0.759-0.865); se obtuvo como mejor punto de corte un puntaje de 8 (figura 1, cuadro II).

En el cuadro III se muestra el rendimiento del instrumento FINDRISC para el diagnóstico de resistencia a la insulina. La sensibilidad fue del 94.8%, la especificidad de 48.5%, el VP+ de 74%, el VP− de 86%, una RV positiva de 1.84 y una RV negativa de 0.11. La prevalencia de RI fue de 60.8%.

En el cuadro IV se muestran los factores asociados a resistencia a la insulina, a partir de los indicadores del instrumento FINDRISC. En el modelo de regresión no ajustado se encontró asociación de riesgo para la RI la edad > 45 años, IMC > 25 kg/m^2, sedentarismo, antecedente de hipertensión arterial y glucosa de ayuno alterada y el antecedente familiar de diabetes.

En el cuadro V se muestra un modelo de regresión logística múltiple para identificar el riesgo de RI con las variables sociododemográficas y clínicas. Se identificó una asociación siginificativa para las variables de edad > 45 años, IMC > 25, sedentarismo, tener antecedente personal de glucosa alterada en ayuno y antecedentes familiares de diabetes.

Discusión

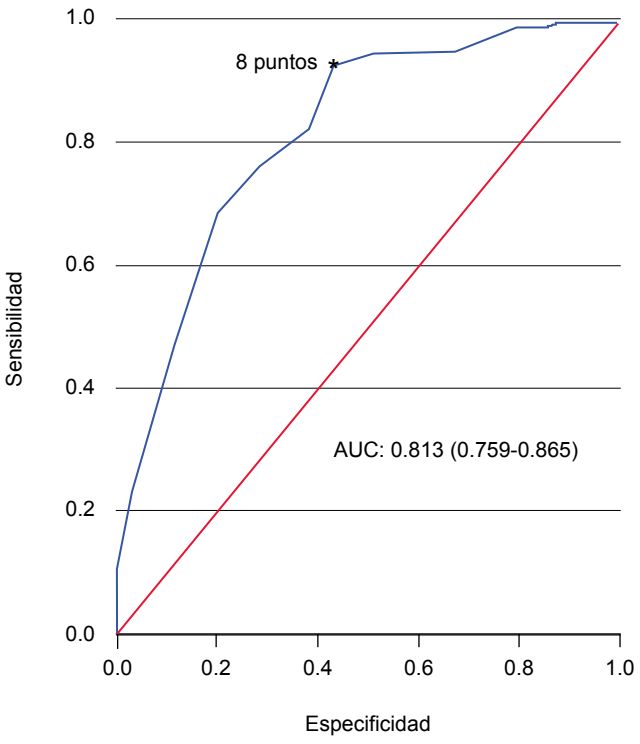
Los resultados de este estudio muestran el desempeño diagnóstico de FINDRISC para la identificación de RI. El área bajo la curva es de 0.813 (IC 95% 0.759-0.865) y logra una clasificación correcta en el 81.3% de los casos, con lo que se obtiene como mejor punto de corte un puntaje

Cuadro I Características sociodemográficas, clínicas y antropométricas según la presencia de resistencia a la insulina

Variable	Total *n* = 253 (%)	Con resistencia a la insulina (*n* = 154)	Sin resistencia a la insulina (*n* = 99)	*p*
Sexo				
Femenino*	130 (51.4)	75 (48.7)	55 (55.6)	0.287
Masculino*	123 (48.6)	79 (51.3)	44 (44.4)	
Edad (años)†	43 (31, 53)	49 (34.7, 55)	35 (29, 49)	< 0.001
< 45*	138 (54.5)	70 (45.5)	68 (68.7)	
45-54*	64 (25.3)	43 (27.9)	21 (21.2)	< 0.001
55-64*	51 (20.2)	41 (26.6)	10 (10.1)	
Escolaridad				
Nivel básico*	11 (4.3)	7 (4.5)	4 (4.0)	
Nivel medio superior*	58 (22.9)	31 (20.1)	27 (27.3)	0.388
Nivel superior*	184 (72.8)	116 (75.3)	68 (68.7)	
Antecedentes familiares de DT2*				
No	68 (26.9)	29 (18.8)	39 (39.4)	
Sí: abuelos, tíos, primos	116 (45.8)	69 (44.8)	47 (47.5)	
Sí: padres, hermanos o hijos	69 (27.3)	56 (36.4)	13 (13.1)	< 0.001
Actividad física (30 minutos/día)*	32 (12.6)	12 (7.8)	20 (20.2)	0.004
Frecuencia de consumo de fruta o verduras*				
Todos los días	44 (17.4)	21 (13.6)	23 (23.2)	
Algunos días	209 (82.6)	133 (86.4)	76 (76.8)	0.049
Medicamento para la HAS*	36 (14.2)	28 (18.2)	8 (8.1)	0.025
Antecedente de glucosa alterada en ayuno*	23 (9.1)	21 (13.6)	2 (2.0)	0.002
IMC (kg/m^2)†	27.1 (24.6, 31.0)	28 (25.7, 32.5)	25.2 (22.6, 28)	< 0.001
< 25 kg/m^2	70 (27.7)	23 (14.9)	47 (47.5)	
25-30 kg/m^2	109 (43.1)	72 (46.8)	37 (37.4)	< 0.001
> 30 kg/m^2	74 (29.2)	59 (38.3)	15 (15.2)	
Circunferencia de cintura (cm)†	93 (83.5, 102)	94.2 (88, 111.7)	89 (80, 94)	< 0.001
Glucosa (mg/dL)†	97 (89, 105)	101 (94, 108.2)	95 (75, 107)	< 0.001
Triglicéridos (mg/dL)†	134 (100.0, 176.5)	158.5 (140, 220)	95 (75, 107)	< 0.001
Nivel de riesgo para desarrollar DT2*‡				
Bajo	39 (15.4)	7 (4.5)	32 (32.3)	
Ligeramente alto	89 (35.2)	42 (27.3)	47 (47.5)	
Moderado	86 (34.0)	69 (44.8)	17 (17.2)	
Alto	36 (14.2)	33 (21.4)	3 (3.0)	< 0.001
Muy alto	3 (1.2)	3 (1.9	0 (0.0)	

*Los valores se presentan en frecuencias y porcentajes, y en chi cuadrada
†Los valores son presentados como mediana y rango intercuartil (RIC)
HAS: hipertensión arterial sistémica: Índice T/G: Índice triglicéridos/glucosa; DT2: diabetes tipo 2; IMC: índice de masa corporal
‡La categoría de nivel de riesgo para desarrollar DT2 fue establecida en función del puntaje del cuestionario FINDRISC

Figura 1 Curva de ROC: puntaje FINDRISC y resistencia a la insulina



FINDRISC: Instrumento finlandés de evaluación del riesgo de diabetes tipo 2

Cuadro II Rendimiento diagnóstico de diferentes puntos de corte del instrumento FINDRISC

Puntaje FINDRISC	Sensibilidad	1-Especificidad (falsos positivos)
3	1.00	1.00
4	1.00	0.87
5	0.99	0.85
6	0.99	0.79
7	0.95	0.67
8	0.94	0.51
9	0.85	0.43
10	0.82	0.38
11	0.76	0.28
12	0.68	0.20
13	0.49	0.12
14	0.34	0.07
15	0.23	0.03
16	0.14	0.01
17	0.11	0.00
18	0.06	0.00
19	0.04	0.00
20	0.01	0.00
22	0.01	0.00
24	0.0	0.00

FINDRISC: Instrumento finlandés de evaluación del riesgo de diabetes tipo 2

Cuadro III Rendimiento del instrumento FINDRISC para el diagnóstico de resistencia a la insulina mediante el índice TG/G

Diagnóstico de resistencia a la insulina IT/G				Rendimiento diagnóstico	
FINDRISC	Positivo	Negativo	Total	Sensibilidad	94.8 (90.8-97.3)
8 o más puntos	146	51	197	Especificidad	48.5 (38.8-58.2)
< 8 puntos	8	48	56	Valor predictivo positivo	74.0 (67.5-79.7)
Total	154	99	253	Valor predictivo negativo	86.0 (74.2-92.5)
				Razón de verosimilitud +	1.84 (1.77-1.94)
				Razón de verosimilitud −	0.11 (0.08-0.14)
				Prevalencia	60.8
				Certeza diagnóstica	76.6
				Probabilidad post-test (+)	74.0 (70.0-78.0)
				Probabilidad post-test (−)	15.0 (7.0-25.0)

FINDRISC: Instrumento finlandés de evaluación del riesgo de diabetes tipo 2; Índice IT/G: Índice triglicéridos/glucosa

de 8. Al analizar el rendimiento diagnóstico del instrumento, encontramos una sensibilidad de la prueba de 94.8%, con especificidad de 48.5%, valor predictivo positivo de 74%, valor predictivo negativo de 86%, con 5.2% de falsos negativos y un 51.5% de resultados falsos positivos. Estos resultados son similares al desempeño que muestra FINDRISC para la identificación del riesgo para desarrollar DT2, con un área bajo la curva de 0.845.[16] Por otra parte, nuestro punto de corte se contrasta con los resultados obtenidos por Fizelova *et al.*, quienes mencionan un puntaje de FINDRISC ≥ 12 con asociacion de resistencia a la insulina.[17]

La prevalencia de RI es de 60.8%, lo cual corresponde a la probabilidad previa al *test* y es mayor que lo reportado en otras poblaciones.[18] En estudiantes universitarios brasileños se encontró una prevalencia de 7.3% de resistencia a la insulina, diferencia que puede explicarse por la menor edad y el uso de HOMA-IR para llevar a cabo el diagnóstico de RI.[19] En

Cuadro IV Factores de riesgo para resistencia a la insulina en los pacientes estudiados. RM sin ajuste

	RM (IC 95%) sin ajuste	*p*	R^2
Edad (años)			
< 45 años	1	Referencia	
45-54 años	1.98 (1.071-3.695)	0.030	8.3
55-64 años	3.98 (1.849-8.581)	< 0.001	
Índice de masa corporal (kg/m^2)			
Menos de 25 kg/m^2	1	Referencia	
25-30 kg/m^2	3.97 (2.103-7.520)	< 0.001	17.9
Mayor de 30 kg/m^2	8.03 (3.778-17.10)	< 0.001	
Ejercicio (30 minutos/día)			
Sí	1	Referencia	4.3
No (sedentarios)	2.99 (1.392-6.449)	0.005	
Frecuencia de consumo de frutas y verduras			
Todos los días	1	Referencia	2
No todos los días	1.917 (.995-3.691)	0.052	
Toma de medicación para HAS			
No	1	Referencia	2.9
Sí	2.52 (1.101-5.801)	0.029	
Antecedente de glucosa alterada en ayuno			
No	1	Referencia	6.2
Sí	7.65 (1.754-33.433)	0.007	
Antecedente familiar de DT2			
No	1	Referencia	11.5
Sí: abuelos, tíos, primos	1.97 (1.076-3.622)	0.028	
Sí: padres, hermanos, hijos	5.79 (2.679-12.529)	< 0.001	

DT2: diabetes tipo 2; RM: razón de momios; R2: R cuadrada de Nagelkerke

Cuadro V Factores de riesgo para resistencia a la insulina. Regresión logística múltiple

	RM (IC 95%)	*p*
Edad (años)		
< 45 años	1 Referencia	
45-54 años	1.42 (0.67-3.01)	0.353
55-64 años	4.39 (1.77-10.8)	0.001
Índice de masa corporal (kg/m^2)		
< 25 kg/m^2	1 Referencia	
25-30 kg/m^2	2.95 (1.39-6.27)	< 0.001
> 30 kg/m^2	6.22 (2.58-14.99)	< 0.001
Ejercicio (30 minutos/día) No (sedentarismo)	3.80 (1.21-11.90)	0.004
Frecuencia de consumo de frutas y verduras		
No todos los días	1.29 (0.47-3.54)	0.611
Toma de medicación para HAS		
Sí	1.38 (0.49-3.84)	0.532
Antecedente de glucosa alterada en ayuno		
Sí	9.18 (1.73-48.5)	0.001
Antecedente familiar de DT2		
Sin antecedente	1 Referencia	
Sí: abuelos, tíos, primos	2.66 (1.28-5.50)	< 0.001
Sí: padres, hermanos, hijos	7.32 (2.93-18.3)	< 0.001

R^2 = 38.2

DT2: diabetes tipo 2; RM: razón de momios; R2: R cuadrada de Nagelkerke

población adulta en Asia, se encontró resistencia a la insulina en el 25.1% de las mujeres y en el 21.5% de los hombres, la cual es menor que la nuestra y esto puede ser atribuido a la menor frecuencia de obesidad y sobrepeso; el 36.6% de esa población mostró un IMC > 25, en comparación con nuestra población, en la que el 72.3% presentó IMC > 25 kg/m^2.[20]

Un puntaje de 8 o más en el instrumento FINDRISC se asocia a una probabilidad posterior a la prueba de RI de 74%, mientras que un puntaje < 8 se asocia una probabilidad posterior a la prueba de 15% de tener RI. La principal utilidad de este instrumento es el poder descartar RI en pacientes con bajo riesgo, con lo que de esta manera se evita la toma de paraclínicos adicionales. En un paciente con un puntaje < 8 puntos podemos descartar el diagnóstico de RI sin requerir más laboratorios. Sin embargo, en pacientes con puntajes ≥ 8, se deberá realizar la determinación de glucosa y triglicéridos para evaluar la presencia de RI y en caso necesario otorgar tratamiento no farmacológico, mientras que el instrumento original para evaluar el riesgo de DT2 sugiere la toma de paraclínicos a partir de un puntaje > 15, que corresponde a las categorías de riesgo alto y muy alto, lo cual implicaría no detectar a los pacientes con RI. De acuerdo con lo reportado por Makrilakis *et al.*, con un punto de corte de 15 el cuestionario es capaz de identintificar al 81.1% de los casos con DT2 y solo un 67.7% de prediabetes, por lo que elegir un punto de corte ≥ 8 permitiría identificar a aquellos sujetos con resistencia a la insulina en los que se pueden llevar a cabo estrategias preventivas para evitar la progresión a DT2, que a largo plazo disminuiría el gasto en salud invertido en el tratamiento de la DT2 y sus complicaciones.[9]

La DT2 es una enfermedad progresiva que va desde la RI, la alteración en la glucosa y termina con el desarrollo de DT2. Al ser la RI una etapa asintomática de la enfermedad, no se realiza el diagnóstico ni se ofrece tratamiento oportuno, a pesar de su alta prevalencia en la población mexicana, lo cual condiciona un progreso de la enfermedad que culmina con el desarrollo de DT2. Para evitar la progresión y el desarrollo de esta enfermedad, es necesario un diagnóstico oportuno desde las etapas tempranas en las que es posible encontrar RI y revertirla a partir de la modificación de los diferentes componentes del estilo de vida.[21] Estos resultados muestran que el instrumento FINDRISC es una herramienta de fácil acceso en el primer nivel de atención, la cual podría ser utilizada en los módulos de medicina preventiva para identificar pacientes adultos con alto riesgo de RI y que, por lo tanto, requerirán de una evaluación adicional y tratamiento no farmacológico.

En este estudio también encontramos que los factores de riesgo no modificables para RI son: una edad > 55 años, antecedente heredofamiliar de DT2. Los factores de riesgo modificables encontrados en este estudio son el IMC > 25 kg/m^2, el sedentarismo, así como tener obesidad abdominal > 80 cm en mujeres y > 94 cm en hombres. El consumo de frutas y verduras, y el antecedente de hipertensión no resultaron factores asociados a RI. Nuestros resultados coinciden con lo reportado por Villalpando *et al.*, quienes reportan un aumento en el riesgo para progresión a diabetes en aquellos con mayor peso, antecedente de alteración en la glucosa y tabaquismo; sin embargo, este factor de riesgo no fue evaluado en este estudio, pero puede ser reflejo de un estilo de vida no saludable.[1]

Nuestros resultados resaltan la importancia de la prevención primaria, la cual es necesaria para identificar sujetos de alto riesgo cuando todavía están en un estado normoglucémico y tratarlos mediante intervenciones que impidan su transición de la normoglucemia a una tolerancia disminuida a la glucosa y a la diabetes. Las personas con alto riesgo de DT2 pueden reducir su riesgo de diabetes en un 30-60% a partir de una intervención intensiva enfocada a la modificación del estilo de vida.[22,23,24,25] Los tratamientos enfocados a una reducción en 5% o más de peso, incremento en el consumo de fibra (15 g/1000 kcal), consumo de grasas saturadas < 10% del consumo energético y ejercicio moderado de al menos 30 minutos al día han mostrado una reducción relativa de riesgo del 58%.[11,12]

Otros estudios muestran que la sensibilidad a la insulina puede mejorar con la pérdida de peso del 5% en un año o al incrementar la actividad física, lo que se asoció con una disminución del riesgo de desarrollar diabetes.[7,26]

Por otra parte, el HOMA-IR es el índice más utilizado para evaluar la RI; sin embargo, este no se encuentra disponible en el primer nivel de atención. Guerrero-Romero *et al.* encontraron que el índice triglicéridos/glucosa puede ser un indicador indirecto de resistencia a la insulina al ser contrastado con HOMA-IR.[15]

Las limitaciones de este estudio se deben a su diseño transversal, que no permite evaluar la causalidad y la temporalidad de los componentes del estilo de vida y el desarrollo de RI. Esta fue evaluada mediante el índice TG, que no se considera el estándar de oro, pero que muestra un área bajo la curva de 0.863 en hombres y 0.867 en mujeres.[27] Esta herramienta es accesible en el primer nivel de atención y puede diagnosticar no solo casos de DT2 sino pacientes con resistencia a la insulina, lo cual permitirá poder implementar estrategias de prevención para el desarrollo de DT2. En caso de no haber modificaciones en el estilo de vida, el riesgo para desarrollar DT2 a 10 años es de 9.6 (IC 95% 6.3-14.6).[1,11,28]

En este estudio no se evaluaron otros componentes del estilo de vida que pueden impactar en el riesgo para el

desarrollo de RI, tales como ingesta de fibra, bebidas azucaradas, omisión de alimentos y otros parámetros antropométricos (circunferencia de cadera, relación cintura/cadera, pliegues de la piel subescapular y tricipital, etcétera).[29]

Las fortalezas del estudio resultan de la calidad de las mediciones y la estandarización de procedimientos para la determinación de las medidas antropométricas. Además de la evaluación de la RI mediante un marcador de fácil acceso en el primer nivel de atención, se realizó un cálculo de tamaño de muestra de acuerdo con los objetivos del proyecto de investigación.

Conclusiones

El instrumento FINDRISC es una herramienta útil para identificar a sujetos con RI en el primer nivel de atención. Un puntaje < 8 descarta la presencia de RI y evita la toma de exámenes clínicos no necesarios. Un puntaje ≥ 8 requiere de laboratorios complementarios (TG y glucosa) para diagnóstico de resistencia a la insulina. Es primordial que, una vez realizado el diagnóstico, se inicie con la modificación del estilo de vida, enfocada en la reducción de peso, perímetro de cintura e incremento de la actividad física, lo cual mejorará la resistencia a la insulina y disminuirá el riesgo a largo plazo para desarrollar diabetes.

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

Referencias

1. González Villalpando C. Dávila Cervantes CA. Zamora Macorra M. Trejo Valdivia B. González Villalpando ME. Risk factors associated to diabetes in Mexican population and phenotype of the individuals who will convert to diabetes. Salud Publica Mex. 2014;56(4):317-22.
2. Fragoso A, Mendes F, Silva AP, Neves PL. Insulin resistance as a predictor of cardiovascular morbidity and end-stage renal disease. J Diabetes Complications. 2015;39(8):1098-104.
3. Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(2):1449-55.
4. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. Diabetes Metab J. 2021;45(5):641-54.
5. Espinel Bermúdez MC, Robles Cervantes JA, Villarreal Hernández LS, Villaseñor-Romero JP, Hernández-González SO, González-Ortiz M, et al. Insulin Resistance in adult primary care patients with a surrogate index, Guadalajara, México. 2012. J Investig Med. 2015;63(2):247-50. doi: 10.1097/JIM.0000000000000130
6. García-Alcalá H, Genestier-Tamborero CN, Hirales-Tamez O, Salinas-Palma J, Soto-Vega E. Frequency of diabetes, impaired fasting glucose, and glucose intolerance in high-risk groups identified by a FINDRISC survey in Puebla City, Mexico. Diabetes Metab Syndr Obes. 2012;5:403-6. doi: 10.2147/DMSO.S35545
7. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001; 344(18):1343-50.
8. Atayoglu AT, Inanc N, Başmisirli E, Çapar AG. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) for diabetes screening in Kayseri, Turkey. Prim Care Diabetes. 2020;14 (5):488-93.
9. Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligros P, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. Diabetes Metab. 2011;37(2):144-51.
10. Arellano Campos O, Gómez Velasco D, Bello Chavolla OY, Cruz Bautista I, Melgarejo Hernandez MA. Development and validation of a predictive model for incident type diabetes in middle-aged Mexican adults: the metabolic syndrome cohort. BMC Endocrine Disorders. 2019;19(41):1-10.
11. Lindström J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care. 2003; 26(3):725-31.
12. Carrillo-Larco RM, Aparcana-Granda DJ, Mejia JR, Barengo NC, Bernabe-Ortiz A. Risk scores for type 2 diabetes mellitus in Latin America: a systematic review of population-based studies. Diabet Med. 2019;36(12):1573-84.
13. Volaco A, Martins CM, Soares JQ, Cavalcanti AM, Moyses ST, Filho RP, et al. Neck Circumference and its Correlation to Other Anthropometric Parameters and Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC). Curr Diabetes Rev. 2018;14(5):464-71.
14. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S39-45.
15. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(7):3347-51.
16. Avilés AGP, Rosas ERP, Bellot FT, Giles OA, Mendoza RD. Cuestionario FINDRISC FINnish Diabetes Risk Score para la detección de diabetes no diagnosticada y prediabetes. Archivos en Medicina Familiar. 2018;30(1):5-13.
17. Fizelova M, Jauhiainen R, Stančáková A, Kuusisto J, Laakso M. Finnish Diabetes Risk Score Is Associated with Impaired Insulin Secretion and Insulin Sensitivity, Drug-Treated Hypertension and Cardiovascular Disease: A Follow-Up Study of the METSIM Cohort. PLoS One. 2016;11(11):e0166584. doi: 10.1371/journal.pone.0166584

18. Parcha V, Heindl B, Kalra R, Li P, Gower B, Arora G, et al. Insulin resistance and cardiometabolic risk profile among nondiabetic American young adults: insights from NHANES. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(1):e25-37.
19. Barbosa JB, dos Santos AM, Barbosa MM, Barbosa MM, de Carvalho CA, Fonseca PC, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and other cardiovascular risk factors in university students. Cien Saude Colet. 2016;21(4):1123-36.
20. Do HD, Lohsoonthorn V, Jiamjarasrangsi W, Lertmaharit S, Williams MA. Prevalence of insulin resistance and its relationship with cardiovascular disease risk factors among Thai adults over 35 years old. Diabetes Res Clin Pract. 2010;89 (3):303-8.
21. Brodovicz KG, Dekker JM, Rijkelijkhuizen JM, Rhodes T, Mari A, Alssema M, et al. The Finnish Diabetes Risk Score is associated with insulin resistance but not reduced β-cell function, by classical and model-based estimates. Diabet Med. 2011; 28(9):1078-81.
22. Li G, Zhang P, Wang J Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20 year follow-up study. Lancet. 2008;371:1783-9.
23. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the diabetes prevention program outcomes study. Lancet. 2009;374:1677-86.
24. Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, Kowalski AJ, Magee MJ, Weber MB, et al. Long-term sustainability of diabetes prevention approaches: a tematic review and meta-analysis of randomized Clinical trials. JAMA Intern Med. 2017;177(12):1808-17.
25. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and diabetes study. Diabetes Care. 1997;20(4):537-44. doi: 10.2337/diacare.20.4.537
26. Kitabchi AE, Temprosa M, Knowler WC, Kahn SE, Fowler SE, Haffner SM, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Diabetes Prevention Program Research Group. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. Diabetes. 2005;54(8):2404-14. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2404
27. Yu X, Wang L, Zhang W, Ming J, Jia A, Xu S, et al. Fasting triglycerides and glucose index is more suitable for the identification of metabolically unhealthy individuals in the Chinese adult population: A nationwide study. J Diabetes Investig. 2019;10(4):1050-8.
28. Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE, et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2012;379(9833):2243-51.
29. Jurkovičová J, Hirošová K, Vondrová D, Samohýl M, Štefániková Z, Filová A, et al. The Prevalence of Insulin Resistance and the Associated Risk Factors in a Sample of 14-18-Year-Old Slovak Adolescents. Int J Environ Res Public Health. 2021:18(3):909.

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Clasificación de triage respiratorio en hospital reconvertido para atender la pandemia por COVID-19

Respiratory triage classification in a hospital converted to attend COVID-19 pandemic

Nora Mercedes Sánchez-Parada[1a], Jorge Ayón-Aguilar[2b], Israel Aguilar-Cózatl[3c]

Resumen

Introducción: la clasificación de triage respiratorio es importante, pues tiene el objetivo de reducir el riesgo de contagio e identificar al paciente con síntomas respiratorios.
Objetivo: comparar la clasificación de triage respiratorio al ingreso de pacientes con COVID-19 y con la escala *National Early Warning Score* (NEWS) 2.
Material y métodos: estudio observacional, comparativo, transversal, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron 398 expedientes de pacientes que ingresaron al Área de Triage Respiratorio de un hospital de segundo nivel. Se comparó el color del triage al ingreso con el color en la reclasificación utilizando la escala NEWS 2. Para el análisis estadístico, se usaron porcentajes y frecuencias; para variables cualitativas se usó chi cuadrada con un valor de $p < 0.05$.
Resultados: la edad promedio fue de 57 años. Predominaron los hombres, con 60.3% y sus principales signos y síntomas fueron disnea 45.7%, tos 41.3% y fiebre 32.7%; hubo 39.7% de mujeres y sus síntomas fueron disnea 32.2%, tos 26.5% y cefalea 23.9%. Las comorbilidades más frecuentes en hombres y mujeres fueron: enfermedad cardiovascular 20.3 y 19.7%; diabetes tipo 2, 17.9 y 14.5%; enfermedad renal crónica, 5.2 y 4.7%, respectivamente. El color clasificado en triage respiratorio con mayor porcentaje a su ingreso fue amarillo con 64.6%; sin embargo, con la reclasificación de NEWS 2 el color con mayor porcentaje fue el rojo, con 50.8%.
Conclusión: la clasificación del color se realizó de forma inadecuada, pues solo el 21.8% fueron compatibles con ambas clasificaciones.

Abstract

Background: The classification of respiratory triage is important, since its objective is reducing the risk of contagion and identifying the patient with respiratory symptoms.
Objective: To compare the respiratory triage classification at admission of patients with COVID-19 and with the National Early Warning Score (NEWS) 2 scale.
Material and methods: Observational, comparative, cross-sectional, retrospective study. 398 records of patients admitted to Respiratory Triage of a second level hospital were included. The triage color at admission was compared with the color in the re-classification with NEWS 2 scale. For the statistical analysis, percentages and frequencies were used; for qualitative variables, it was used chi-squared with a p value < 0.05.
Results: The average age was 57 years. The most frequent gender was male with 60.3%, and their main signs and symptoms were dyspnea 45.7%, coughing 41.3% and fever 32.7%; for women, the frequency was 39.7% and the main symptoms were dyspnea 32.2%, coughing 26.5% and headache 23.9%. The most frequent comorbidities in male and female were, respectively, cardiovascular disease in 20.3% and 19.7%, type 2 diabetes in 17.9% and 14.5%, and chronic kidney disease in 5.2% and 4.7%. The classified color in Respiratory Triage with the highest percentaje at admission was yellow with 64.%; however, with the NEWS 2 reclassification the color with the highest percentage was red, with 50.8%.
Conclusion: The classification was performed inadequately, since only 21.8% were compatible with both classifications.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20 “La Margarita”, Servicio de Urgencias. Puebla, Puebla, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 36, Coordinación Auxiliar Médica de Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 36, Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0000-0002-4730-9772[a], 0000-0001-9704-8032[b], 0000-0002-5184-0523[c]

Palabras clave
COVID-19
Clasificación
Signos y Síntomas
Triage

Keywords
COVID-19
Classification
Signs and Symptoms
Triage

Fecha de recibido: 22/03/2022

Fecha de aceptado:26/07/2022

Comunicación con:
Nora Mercedes Sánchez Parada
nicky_280692@hotmail.com
222 469 9046

Cómo citar este artículo: Sánchez-Parada NM, Ayón-Aguilar J, Aguilar-Cózatl I. Clasificación de triage respiratorio en hospital reconvertido para atender la pandemia por COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):42-6.

Introducción

La pandemia global inició el 31 de diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan, China y se relacionó con un tipo de coronavirus conocido como SARS-CoV-2, causante de COVID-19.[1,2]

Los viriones tienen un diámetro de 80 a 120 nanómetros y tienen cuatro proteínas esenciales para su replicación. La proteína S constituye la proteína de espiga en la superficie.[3,4] La proteína M se localiza en la envoltura del virión y da lugar al ensamblaje y produce nuevos viriones.[5,6] La proteína E facilita el ensamblaje, libera el virus e infecta a las nuevas células[7] y la proteína N es la única que se encuentra en la nucleocápside y es mediadora de la unión al receptor, expresa la proteína hemaglutina-esterasa, se une a los eritrocitos y los aglutina.[8,9]

El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró como emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) la pandemia por COVID-19.[10] El primer caso de COVID-19 en México se reportó el 27 de febrero del 2020 y para el 30 de abril se habían reportado 19,244 casos confirmados y 1859 fallecidos.[11]

El sistema nacional de salud tuvo la necesidad de garantizar la organización de la atención médica con base en los principios de eficiencia y calidad de los recursos, por medio de una reconversión hospitalaria cuyo objetivo fue establecer una área exclusiva denominada Área de Triage Respiratorio, el cual se ubicó en lugares alternos, a fin de permitir una separación de pacientes y de esa manera determinar un acceso oportuno para prevenir y controlar la infección.[12]

En las áreas de urgencias se implementó el triage respiratorio, cuyos objetivos fueron reducir el riesgo de contagio o transmisión, disminuir la sobrecarga en las instituciones de salud, además de recopilar información para la identificación y localización del paciente.[13]

Debido a la variedad de los síntomas en las infecciones del tracto respiratorio, se implementó un plan de atención médica en los diferentes niveles de atención. La Secretaría de Salud estableció los lineamientos para la atención de pacientes por COVID-19 el 14 de febrero del 2020.[14] Durante la evaluación clínica si el paciente presentó algún dato de alarma: disnea, saturación de oxígeno < 92% al aire ambiente, abundantes secreciones, taquipnea, síndrome pleuropulmonar, hipotensión arterial, exacerbación de síntomas respiratorios o cardiovasculares, trastorno del estado de conciencia, vómito o diarrea, entonces se debía considerar su traslado a un centro hospitalario de segundo o tercer nivel de atención.[15,16]

La decisión de hospitalización se debía basar en escalas como SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) para identificar de forma temprana a los pacientes criticos,[17] y para identificar el riesgo de mortalidad dentro de las primeras 24 horas, el NEWS (*National Early Warning Score*).[18]

En el año 2012, el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (*National Health Systems, NHS*) publicó la escala NEWS, la cual fue desarrollada por el *Royal College of Physicians* (RCP) para usarla en mayores de 16 años; para establecer dicha escala, el RCP se basó en un sistema de calificación con parámetros como frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, temperatura, tensión arterial sistólica, frecuencia cardiaca y estado de alerta.[19]

En el 2017 la RCP publicó una actualización denominada NEWS 2, que se caracteriza por cambios en la variable de registro de la saturación en pacientes con falla respiratoria hipercápnica, reconocimiento de los cambios en estado de alerta, como confusión, desorientación o delírium con datos potenciales de deterioro clínico y la detección de sepsis, a partir de la utilización de la escala SOFA con una puntuacion de 5 o más.[20,21]

Existen muy pocos estudios sobre NEWS 2 y COVID-19. Smith *et al.* hicieron en 2021 un estudio comparativo que evaluó 33 escalas; la escala NEWS 2 discriminó el riesgo de eventos adversos dentro de las primeras 24 horas de la toma de los signos vitales. Los resultados expresaron que esta escala fue mejor que el resto con una relación directamente proporcional con la calificación y el riesgo de eventos adversos.[22]

Si dicha clasificación se hace de forma errónea, se puede subdiagnosticar la enfermedad, con lo que se egresan pacientes sospechosos y se propaga la enfermedad o, de forma contraria, se ingresan pacientes que no cumplen con los criterios de caso sospechoso o confirmado, lo cual aumenta el riesgo de contagio y la transmisión de la enfermedad.

Material y métodos

Estudio comparativo, observacional, retrospectivo, transversal y unicéntrico. Se seleccionaron 385 expedientes clínicos de pacientes que ingresaron al Área de Triage Respiratorio del Hospital General de Zona No. 20 “La Margarita”.

Debido a que no se tiene ningún estudio previo para obtener la prevalencia, se empleó la fórmula para obtener la muestra para población infinita de tipo cualitativo con un nivel de confianza del 95%, un margen de error del 5% y

con la probabilidad de que ocurriera el evento de 0.5, con un valor de 0.5 para la proporción de la población que no lo presentó.

La selección de los expedientes fue a conveniencia del investigador. Se obtuvo el número de registro institucional R-2020-2108-021, otorgado por los comités de ética e investigación locales.

En cuanto a criterios de inclusión, exclusión y eliminación, se incluyeron en el estudio expedientes clínicos de pacientes atendidos en el Área de Triage Respiratorio del hospital mencionado, sin distinción de género; se excluyeron menores de 18 años, y se eliminaron pacientes que no terminaron el triage respiratorio por cualquier razón, además de expedientes incompletos.

Se hizo una base de datos en el programa Excel con las variables determinadas y se analizaron los datos con el programa de IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) II, versión 25. Se utilizó chi cuadrada con un valor de $p \leq 0.05$; se permitió rechazar la hipótesis nula y aceptar la alternativa; para la estadística descriptiva se utilizaron frecuencias y porcentajes, promedios, rangos, desviaciones y, finalmente, con los resultados se elaboró la discusión y la conclusión.

Resultados

El presente estudio se realizó en el Hospital General de Zona número 20, se incluyeron 398 pacientes que ingresaron al Área de Triage respiratorio en el periodo de junio de 2020 a febrero de 2021, los cuales cumplieron los criterios de inclusión establecidos.

Se observó que el género más frecuente fue el masculino con 60.3% (*n* = 240); el femenino tuvo el 39.7% (*n* = 157)

La edad promedio de los pacientes fue de 57 ± 15.6 años (rango mínimo 20, rango máximo 93). Los principales signos y síntomas en el género femenino fueron disnea con 32.2% (*n* = 124), tos con 26.5% (*n* = 102) y cefalea con 23.9% (*n* = 92), en comparación con el género masculino que presentó disnea en 45.7% (*n* = 176), tos en 41.3 (*n* = 159) y fiebre en 32.7% (*n* = 126) (cuadro I).

Las comorbilidades más frecuentes en el género femenino y masculino, respectivamente, fueron enfermedad cardiovascular en 19.7% (*n* = 76) y 20.3% (*n* = 78), diabetes mellitus tipo 2 en 14.5% (*n* = 56) y 17.9% (*n* = 69), y enfermedad renal crónica en 4.7% (*n* = 18) y 5.2% (*n* = 20) (cuadro II).

Cuadro I Distribución de signos y síntomas en mujeres y hombres

	Mujeres		Hombres	
Variable	*n*	%	*n*	%
Disnea	124	32.2	176	45.7
Tos	102	26.5	159	41.3
Cefalea	92	23.9	114	29.6
Fiebre	81	21	126	32.7
Fatiga/debilidad	78	20.3	116	30.1
Dolor muscular	56	14.5	108	28.1
Dolor torácico	51	13.2	83	21.6
Dolor de articulaciones	51	13.2	96	24.9
Dolor de garganta	50	13	88	22.9
Escalofríos	46	11.9	84	21.8
Sudoración	35	9.1	58	15.1
Diarrea	32	8.3	44	11.4
Náuseas	32	8.3	41	10.6
Congestión nasal	31	8.1	49	12.7
Vómito	17	4.4	25	6.5
Conjuntivitis	4	1	7	1.8

Cuadro II Distribución de comorbilidades en mujeres y hombres

	Mujeres		Hombres	
Variable	*n*	%	*n*	%
Enfermedad cardiovascular	76	19.7	78	20.3
Diabetes mellitus tipo 2	56	14.5	69	17.9
Enfermedad renal	18	4.7	20	5.2
Obesidad	15	3.9	10	2.6
Enfermedad pulmonar	10	2.6	6	1.3
Enfermedad neurológica	7	1.8	8	2.1
Enfermedad hepática	3	0.8	4	1
Enfermedad hematológica	2	0.5	1	0.3
Cáncer	1	0.3	1	0.3
Tratamiento inmunosupresor	1	0.3	0	0
Diabetes gestacional	0	0	0	0
Embarazo	0	0	-	-
VIH	0	0	2	0.5

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

El promedio de días entre el inicio de los síntomas y el momento en que los pacientes acudieron al hospital fue 7 ± 5 días (mínimo 1, máximo 32).

El color que tuvo el mayor porcentaje con respecto a la clasificación de triage al ingreso de los pacientes fue el amarillo con 64.6% (*n* = 257). Sin embargo, con la reclasificación que se hizo con base en el NEWS 2 el color con

mayor frecuencia fue el rojo con 50.8% (*n* = 202) como se observa en el cuadro III.

Debido a la diferencia estadística significativa entre el color registrado en la clasificación al ingreso y el color con la reclasificación utilizando la escala NEWS 2, se determinó que las principales variables en las cuales se encontró mayor diferencia tanto en el color amarillo como en el rojo fueron: tension arterial sistólica, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria, como se observa en el cuadro IV.

Discusión

El objetivo de este estudio fue determinar si la manera de clasificar a los pacientes que ingresaron al Área de Triage Respiratorio para recibir atención médica fue la adecuada, lo cual conlleva un riesgo mayor en caso de egresar a su domicilio a pacientes que necesitaban atención médica hospitalaria.

Se observó que la edad promedio fue de 57 ± 15.6 años (mínimo 20, máximo 93); sin embargo, en otros estudios el periodo de edad osciló entre 35 y 59 años.[18] En México se demostró que el promedio de edad fue de 49 años.[19]

Cuadro III Distribución de color del triage al ingreso de los pacientes y con NEWS 2

	Ingreso		NEWS 2	
Color	*n*	%	*n*	%
Amarillo	257	64.6	35	8.8
Azul	14	3.3	6	1.3
Naranja	71	18.1	103	25.9
Rojo	15	3.8	202	50.8
Verde	41	10.2	52	13.2
Total	398	100	398	100

NEWS 2: *National Early Warning Score 2*

Cuadro IV Distribución de color de triage al ingreso de los pacientes y con NEWS 2

	Triage amarillo al ingreso		Triage amarillo NEWS 2	
	n	%	*n*	%
Tensión arterial sistólica	257	100	35	100
Frecuencia cardiaca	257	100	35	100
Frecuencia respiratoria	257	100	35	100

NEWS 2: *National Early Warning Score 2*

Los principales signos y síntomas que se observaron en el estudio de Vargas *et al.*, llevado a cabo en México en el 2020, fueron fiebre, tos y disnea,[23] lo cual fue un resultado similar al de esta investigación. Sin embargo, en otros estudios se observó que los signos y síntomas principales fueron astenia, malestar general y mioartralgias.[20]

Las principales comorbilidades que se reportaron en otras investigaciones fueron hipertensión, enfermedad renal crónica y diabetes, con distinto orden de frecuencia al que presentamos en este estudio.[23,24]

La mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la búsqueda de atención médica fue de 7 días, mismo resultado al reportado en esta investigación.[25]

No se encontraron estudios que evaluaran si se hace de manera adecuada la clasificación de triage respiratorio utilizando la escala de NEWS 2.

Conclusiones

La manera como se clasificó a los pacientes que ingresaron al Área de Triage Respiratorio no fue la adecuada, pues se admitieron pacientes que ameritaban atención inmediata como pacientes que podían ser valorados en un lapso de 60 minutos, además de ingresar a pacientes que podían haber sido egresados y tratados en su domicilio, por lo que fue mayor el riesgo de exposición y complicaciones.

Los principales signos a partir de los que se observó diferencia en la clasificación al ingreso y con la escala NEWS 2 fueron tensión arterial sistolica, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria.

Por esa razón es de vital importancia capacitar al personal de triage respiratorio y tener un adecuado sistema de clasificación.

Agradecimientos

Agradecemos al personal administrativo del hospital, que nos permitió realizar esta investigación.

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 Mundial de la Salud. Coronavirus. Panorama general. Ginebra, Suiza: OMS; 2019. Disponible: https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. Gobierno de México. Aviso epidemiológico de enfermedad COVID-19 por SARS-CoV-2. México: Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE); 2020; Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/545445/AE_Enfermedad_COVID-19_SARS-CoV-2_2020.04.06.pdf
3. Godeke GJ, de Haan CA, Rossen JW, Vennema H, Rottier PJ. Assembly of spikes into coronavirus particles is mediated by the carboxy-terminal domain of the spike protein. J Virol. 2000;74(3):1566-71.
4. Beniac DR, Andonov A, Grudeski E, Booth TF. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. Nat Struct Mol Biol. 2006;13(8):751-2.
5. Arndt AL, Larson BJ, Hogue BG. A conserved domain in the coronavirus membrane protein tail is important for virus assembly. J Virol. 2010;84(21):11418-28.
6. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. J Struct Biol. 2011;174(1):11-22.
7. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla- Nava JA, Fernandez-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. PLoS Pathog. 2014;10(5):e1004077
8. Li W, Hulswit RJG, Widjaja I, Raj VS, McBride R, Peng W, et al. Identification of sialic acid-binding function for the Middle East respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(40): E8508-17.
9. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. Virus Res. 2015;202:120-34.
10. Organización Mundial de la Salud. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV). Ginebra, Suiza: OMS; 30 de enero de 2020. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)
11. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo de Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en Mexico: del 27 de febrero al 30 de abril del 2020. Rev Clin Esp (Barc). 2020;220(8):463-71.
12. Secretaría de Salud. Lineamiento de Reconversión Hospitalaria. México: Secretaría de Salud; 6 de abril de 2020. 27 pp. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/07/Lineamientos-Reconversion-Hospitalaria_05042020_2.pdf
13. Instituto Mexicano del Seguro Social. Algoritmos internos para la atención del COVID-19. Ciudad de México: IMSS; 2020. 33 pp. Disponible en http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf
14. Secretaría de Salud. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiologica y por laboratorio de COVID-19. México: Secretaría de Salud; 2020. 80 pp.
15. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JE, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. Clin Infect Dis. 2019;68(6):e1-e47. doi: 10.1093/cid/ciy866
16. Romero-Hernández S, Saavedra Uribe J, Zamarrón-López EI, Pérez-Nieto OR, Figueroa-Uribe AF, Guerrero-Gutiérrez MA et al. Protocolo de atención para COVID -19 (SARS-COV-2) de la Sociedad Mexicana de Medicina en Urgencias. Sociedad de Medicina de Emergencias A.C. 2020; 1-74. doi: 10.13140/RG.2.2.16460.97922
17. Lane DJ, Lin S, Scales DC. Classification versus Prediction of Mortality Risk using the SIRS and qSOFA Scores in Patients with Infection Transported by Paramedics. Prehosp Emerg Care. 2020;24(2):282-9. doi: 10.1080/10903127.2019.1624901
18. Usman OA, Usman AA, Ward MA. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. Am J Emerg Med. 2019;37(8):1490-1497. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.058
19. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute illness severity inthe NHS. Report of a working party. London: RCP; 2012.
20. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Update report of a working party. London: RCP; 2017.
21. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. Standardising the assesment of acute illness severity in the NHS. Update report of a work party. London: RCP; 2017. 77 pp.
22. Smith GB, Prytherch D, Kostakis I, Meredith P, Chauhan A, Price C. Reply to: Performance of the National Early Warning Score in hospitalised patients infected by Covid-19. European Resucitation Control. 2021;162:443-4. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.019
23. Vargas-Lara AK, Schreiber-Vellnagel V, Ochoa-Hein E, López-Ávila A. SARS-CoV-2: Una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento medico sobre la enfermedad. Neumol Cir Torax. 2020;73(3):185-96. doi: 10.35366/96655
24. Plaza Zamora J, Estrada Riolobos G, Gómez Martínez JC, Baixauli Fernández VJ, Molinero Crespo A, Satué de Velasco E, et al; SEFAC. Síntomas menores y COVID-19. Madrid: SEFAC; 2020:4-30. Disponible en: https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/mo-resources/SPAIN_SEFAC_Action%20protocol.pdf
25. Meléndez A, Segovia MG, Stefanis C, Hernandez M, Martinez A, Magallanes A, et al. Características y evolución clínico-epidemiológica según su gravedad en pacientes ingresados con la COVID-19 confirmado. Bol Venez Infectol. 2021;32(1):27-42.

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Puntos críticos para implementar un formulario de antibióticos para el manejo de infección de herida quirúrgica

Critical points to implement an antibiotic form for management of surgical wound infection

Andrea Socorro Álvarez-Villaseñor[1a], Diana Florencia Zeceña-Uribe[2b], Jorge Isaac Morales-Alvarado[1c], Jesús Alberto Castorena-Pérez[1d], Clotilde Fuentes-Orozco[3e], Alejandro González-Ojeda[3f]

Resumen

Introducción: las infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) son una complicación importante de los procedimientos quirúrgicos y contribuyen a la morbilidad, la mortalidad y los costos sanitarios. Comúnmente son causadas por bacterias Gram-negativas y deben ser monitoreadas en las unidades hospitalarias.
Objetivo: identificar puntos críticos para implementar un formulario de antibióticos para el manejo de infección de herida quirúrgica.
Material y métodos: estudio observacional descriptivo en 100 cultivos de heridas con ISQ. Se identificó el diagnóstico más común, el microorganismo involucrado, la sensibilidad a los antibióticos y la congruencia de la prescripción. Además, se evaluaron variables demográficas y se aplicó un cuestionario a cirujanos para identificar los puntos críticos para implementar un formulario local de antibióticos.
Resultados: el 37% de los cultivos procedieron de pacientes mujeres. El diagnóstico más común fue perforación de víscera hueca en el 31%. El microrganismo más común fue *Escherichia coli* BLEE en el 20% y el 55% de estos fueron sensibles a imipenem. Los puntos críticos observados fueron la congruencia en la prescripción de antimicrobianos que alcanzó solo 29% y que los cirujanos no participaron activamente en las estrategias del uso razonado de antibióticos.
Conclusiones: como punto crítico para implementar el formulario de antibióticos se encontró poca participación de los cirujanos con el equipo hospitalario de control de infecciones. La incidencia de ISQ fue del 2.4% y preedominaron en la cirugía de urgencia. La presencia de *E. coli* BLEE es frecuente, con resistencia en antimicrobianos de amplio espectro.

Abstract

Background: Surgical site infection (SSI) is a major complication of surgical procedures and contributes to morbidity, mortality, and healthcare costs. It is commonly caused by Gram-negative bacteria and should be monitored in hospital units.
Objective: To identify critical points to implement an antibiotic form for surgical wound infection management.
Material and methods: Descriptive observational study in 100 cultures of wounds with SSI. The most common diagnosis, the microorganism involved, sensitivity to antibiotics and prescription consistency were identified. In addition, demographic variables were assessed and a questionnaire was applied to surgeons in order to identify the critical points to implement a local formulary of antibiotics.
Results: 37% of cultures came from female patients. The most common diagnosis was hollow viscus perforation in 31%. The most common microorganism was *Escherichia coli* ESBL in 20% and 55% of these were sensitive to imipenem. The critical points observed were consistency in the prescription of antimicrobials, which reached only 29%, and that surgeons did not actively participate in strategies for the rational use of antibiotics.
Conclusions: As a critical point to implement the antibiotic form, little involvement of surgeons with the hospital infection control team was found. The incidence of SSI was 2.4%, predominantly in emergency surgery. The presence of *E. coli* ESBL is frequent, with resistance to broad-spectrum antimicrobials.

[1]Secretaría de Salud, Hospital General Juan María de Salvatierra, Servicio de Cirugía General. La Paz, Baja California Sur, México
[2]Secretaría de Salud, Instituto de Cirugía Reconstructiva de Jalisco. Guadalajara, Jalisco, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades «Lic. Ignacio García Téllez», Unidad de Investigación Biomédica 02. Guadalajara, Jalisco, México

ORCID: 0000-0003-1857-4267[a], 0000-0003-1099-5155[b], 0000-0001-5243-0553[c], 0000-0002-8417-4715[d], 0000-0001-6230-8359[e], 0000-0003-2935-8703[f]

Palabras clave
Infección de la Herida Quirúrgica
Antibióticos

Keywords
Surgical Wound Infection
Antibiotics

Fecha de recibido: 08/04/2022

Fecha de aceptado:15/08/2022

Comunicación con:
Alejandro González Ojeda
avygail5@gmail.com
333 618 9538

Cómo citar este artículo: Álvarez-Villaseñor AS, Zeceña-Uribe DF, Morales-Alvarado JI, Castorena-Pérez JA, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A. Puntos críticos para implementar un formulario de antibióticos para el manejo de infección de herida quirúrgica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):47-54.

Introducción

La infección del sitio quirúrgico (ISQ) es una complicación importante de los procedimientos quirúrgicos y contribuye a la morbilidad, la mortalidad y los costos sanitarios. Por lo general, en este tipo de infección se encuentran involucrados organismos Gram-negativos y de estos *E. coli, Klebsiella spp., P. aeruginosa* y *A. baumannii* son los más comunes y su presencia ha mostrado un aumento a los largo de los años, por lo que deben ser monitoreados en las unidades hospitalarias. Tal es el caso de las tasas de *E. coli* BLEE y *Klebsiella spp*., que representan alrededor del 70% del total de infecciones. Una solución para prevenir las ISQ es la profilaxis antibiótica si se administra la dosis, duración y espectro que cubra los posibles patógenos. Estudios previos han mostrado una amplia variación en la selección, el momento y la duración de los antimicrobianos.[1] Es fundamental que en cada hospital se conozca la incidencia y el perfil clínico de los patógenos, así como la susceptibilidad a los antimicrobianos. La terapia antimicrobiana empírica debe ser lo suficientemente amplia para cubrir todos los organismos probables, ya que la elección del antimicrobiano inicial se asocia con malos resultados en los pacientes y el desarrollo de resistencia bacteriana. Esta última es causada algunas veces por la inactivación o modificación del antibiótico; otras, por alteración o protección del sitio objetivo que reduce su capacidad de unión, y varias más por la modificación de las vías metabólicas para eludirlo. Además, se ha observado la reducción de la acumulación intracelular para disminuir la permeabilidad o aumentar la actividad de salida del antibiótico.[2]

La creciente aparición de organismos resistentes a múltiples fármacos y la limitación en el desarrollo de nuevos agentes disponibles para contrarrestarlos ha provocado una crisis, en específico con respecto a las bacterias Gram-negativas. Estas observaciones han permitido que se realicen esfuerzos para mejorar este proceso. Un ejemplo de ello es la creación del proyecto AGORA (*Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections*), cuya tarea es sensibilizar activamente a los trabajadores sanitarios y mejorar el comportamiento de prescripción en el tratamiento de estas infecciones.[2,3]

En varios hospitales del mundo, los cirujanos no participan en los programas de administración de antimicrobianos a pesar de que son prescriptores frecuentes tanto para la profilaxis como para la terapia. Los cirujanos somos los principales responsables de la prevención de infecciones adquiridas en el hospital, particularmente quirúrgicas.[4,5] En este contexto, el liderazgo directo de los cirujanos como responsables de sus pacientes es de suma importancia en la prevención y el manejo de infecciones. Excluir a los cirujanos ha incrementado las barreras para aplicar las mejores prácticas. Por el contrario, deben integrarse al equipo multidisciplinario de prevención de infecciones.[6,7,8]

El uso común de fármacos antimicrobianos empíricos dentro de los hospitales debe basarse en estudios epidemiológicos locales y datos previos de susceptibilidad a los antimicrobianos, tal y como se lleva a cabo en los estudios epidemiológicos tradicionales, en los que primero se describen las cepas de bacterias locales aisladas, luego se informa sobre las correspondientes susceptibilidades a los medicamentos.[9]

El objetivo del presente estudio fue identificar puntos críticos para implementar un formulario de antibióticos para el manejo de la infección de herida quirúrgica en el Servicio de Cirugía General del Benemérito Hospital General Juan María de Salvatierra, en La Paz, Baja California Sur, México.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo con el que se buscó identificar los puntos críticos en la implementación del formulario local de antibióticos para el manejo de infección de herida quirúrgica en el Servicio de Cirugía General del citado hospital.

Se incluyeron el total de infecciones de sitio quirúrgico superficial en cirugía abdominal electiva o de urgencia. Los cultivos de herida se tomaron con hisopo estéril de la zona profunda de la herida, previa limpieza de la piel con solución salina. Se excluyeron aquellas infecciones en las que el cultivo no desarrolló microorganismo o se reportó el cultivo como contaminado. Se definió el *cultivo positivo* como el recuento de bacterias de 105 ufc/mL (unidades formadoras de colonias por mililitro). El tipo de abordaje quirúrgico fue cirugía abierta.

Fases del estudio

Identificación de cultivos de heridas

En esta fase se identificaron los cultivos de heridas que presentaron infección del sitio quirúrgico según los criterios de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de un universo de 4097 cirugías abdominales realizadas de enero de 2015 a diciembre de 2017.

Reconocimiento del microrganismo en la infección

Se reconoció el microorganismo involucrado en la infección y el resultado del antibiograma se clasificó como sen-

sible, intermedio, resistente e indeterminado, realizado bajo la técnica de concentración mínima inhibitoria (CMI), según lo emitido por el Área de Bacteriología del hospital y los estándares del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI).

Congruencia en prescripción de indicaciones vs. antibiograma

Para la identificación de la congruencia de indicaciones médicas frente al antibiograma, se utilizó como fuente primaria de información el expediente electrónico (SIGHO) para el registro de las siguientes variables demográficas y clínicas: sexo, edad, cirugía realizada, días de estancia hospitalaria, congruencia clínico-terapéutica, mortalidad asociada a la infección de sitio quirúrgico. Los resultados de los cultivos se obtuvieron del reporte institucional del Departamento de Microbiología, perteneciente al laboratorio clínico del hospital. Para la congruencia clínico-terapéutica, se analizó el tipo de antibiótico, la dosis y la duración con respecto a lo recomendado en la Guía de práctica clínica "Prevención diagnóstico y tratamiento de infección de sitio quirúrgico superficial en cirugía abdominal"

Cuestionario de puntos críticos para formulario

En esta fase se hizo un cuestionario de los puntos críticos para implementar un formulario local de antibióticos que incluyó lo siguiente:

1. Tasa de incidencia de infecciones reportadas.
2. Existencia de un comité de infecciones nosocomiales.
3. Existencia de un comité de antimicrobianos activo.
4. Participación de los cirujanos como vocales del comité.
5. Conocimiento de las resistencias bacterianas locales.
6. Porcentaje de toma de cultivos en sospecha de infección del sitio quirúrgico.
7. Conocimiento del cuadro básico de antibióticos hospitalarios.

El cuestionario se basó en las recomendaciones de la GPC "Prevención, diagnóstico y tratamiento de infección de sitio quirúrgico superficial en cirugía abdominal" y se le aplicó a 23 médicos cirujanos (adscritos y residentes).[10] Dicho cuestionario consta de siete preguntas con respuesta dicotómica, cada una relacionada con las fases del proceso requerido para la existencia y actualización del formulario local de antibióticos. Los médicos contestaron el cuestionario en las sesiones de discusión posteriores al pase de visita a los pacientes del servicio.

Tamaño de muestra

Considerando un alfa de 0.05 y una beta de 0.20, se usó el programa estadístico de StalCalc dentro del programa Epi Info 6.0 para estudios transversales y se calculó un tamaño muestral de 100 pacientes. El nivel de confianza fue del 95% y el de poder del 80%.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, medias y desviaciones estándar; para la estadística inferencial se utilizaron medidas de asociación con chi cuadrada y cálculo de intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Para las variables cuantitativas se utilizó *t* de Student. Un valor de $p \leq 0.05$ se consideró como significativo.

Este estudio se clasificó como estudio sin riesgo de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud vigente en México. Fue autorizado por el Comité de Enseñanza, Investigación y Ética de la unidad hospitalaria con el número de registro 003-003-2017.

Resultados

Para identificar el microorganismo más frecuente, la congruencia en el manejo antibiótico e identificar los puntos críticos para la implementación del formulario local de antibióticos, se analizaron 100 cirugías que presentaron infección del sitio quirúrgico, la cual se corroboró con cultivo.

En esta serie la frecuencia de infección del sitio quirúrgico global fue de 2.4%. De un total de 100 cultivos positivos, 37 correspondieron a mujeres (37%) y 63 hombres (63%). La edad media general fue de 47.6 años. La media de edad fue 41.2 ± 18.2 años en el sexo femenino, comparada con una edad media de 47.2 ± 16.8 años en el sexo masculino; no hubo diferencia significativa ($p = 0.88$, IC 95% 0.85-0.96).

La estancia hospitalaria fue mayor en el sexo masculino (19.7 ± 13.8 días, $p = 0.080$, IC 95% 0.027-0.13). La mortalidad fue del 19% y se presentó con mayor frecuencia en el grupo de las mujeres ($p = 0.001$, razón de momios [RM] 3.1, IC 95% 2.309-4.162), como se observa en el cuadro I.

Los diagnósticos más comunes que presentaron infec-

Cuadro I Comparación por género de variables generales (*n* = 100)

Variable	Femenino (*n* = 37)		Masculino (*n* = 63)		*p**		IC 95%
	Media ± DE		Media ± DE				
Edad en años	48.6 ± 18.2		47.0 ± 16.8		0.88		0.85-0.96
Días de estancia hospitalaria	15.08 ± 12.4		19.76 ± 13.8		0.080		0.027-0.13
	n	%	*n*	%	*p*	RM	
Mortalidad†							
Sí	7	19	0	0	0.001	3.1	2.309-4.162
No	30	81	63	100			

*Se empleó *t* de Student
†Se usó chi cuadrada

ción del sitio quirúrgico fueron perforación de víscera hueca en 31 casos (31%), colecistitis aguda en 21 (21%) y apendicitis aguda en 14 casos (14%). El 97% de los casos correspondieron a cirugía de urgencia (cuadro II). Hubo congruencia general para el manejo antimicrobiano del 29%, por debajo del estándar recomendado que es ≥ 80%.

Se consideraron ocho cultivos contaminados, los cuales se definieron como el crecimiento de dos o más microorganismos o la incongruencia en la identificación del germen en la tinción de Gram comparado con el resultado del cultivo, y estos se excluyeron del análisis. Los microorganismos encontrados con mayor frecuencia en los cultivos tomados de las infecciones de sitio quirúrgico se presentaron en el siguiente orden: *E. coli* BLEE con un 20%, seguido de *P. aeruginosa* con 18%, *E. faecalis* con 14%, *E. coli* con 8% y en algunos casos, microorganismos no específicos y solo reportados como cocos Gram positivos sin referir el espécimen (cuadro III).

Para el manejo empírico se observó monoterapia, doble esquema y triple esquema. Para la monoterapia, que fue utilizada en el 38% de los casos, el antibiótico de elec-

Cuadro II Diagnósticos más comunes que presentaron infección del sitio quirúrgico

Diagnóstico	*n*	%
Perforación de víscera hueca	31	31
Colecistitis aguda	21	21
Apendicitis aguda	14	14
Diverticulitis	5	5
Absceso por enfermedad pélvica inflamatoria	5	3
Fístula enterocutánea	3	3
Úlcera gástrica	3	3
Oclusión intestinal por cáncer	3	3
Trauma abdominal (lesión hepática)	3	3
Hernia ventral (plastia con colocación de malla)	3	3
Síndrome de Bouveret	3	3
Enfermedad de Crohn	2	2
Colocación de catéter de Tenckhoff	2	2
Aneurisma aorta abdominal (*bypass* aortobifemoral)	1	1
Restitución del tránsito intestinal	1	1

Fuente: diagnósticos de egreso del expediente electrónico

Cuadro III Frecuencia de microorganismos presentes en las ISQ

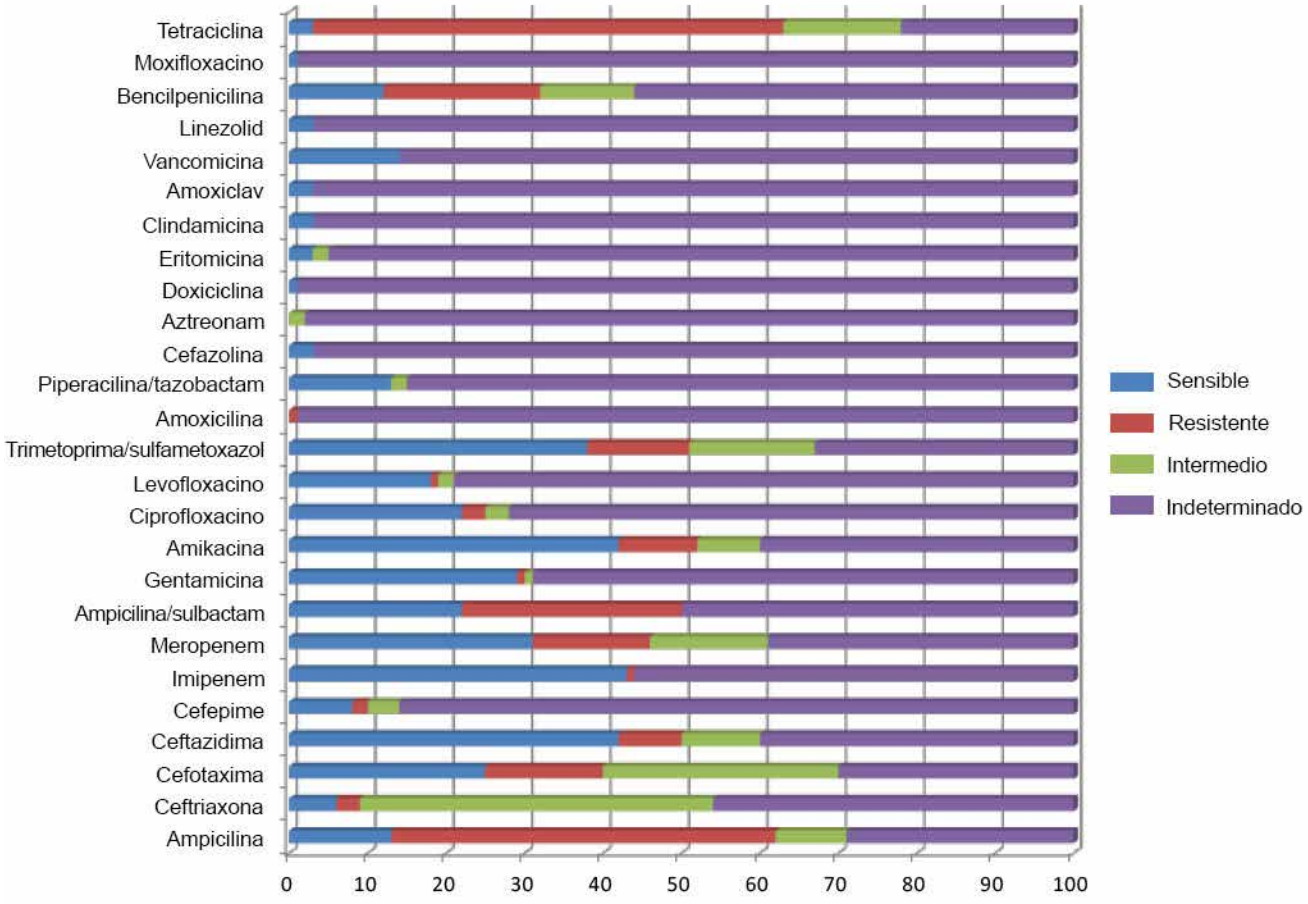
Microorganismo	*n*	%
E. coli BLEE	20	20
Pseudomonas aeruginosa	18	18
Enterococcus faecalis	14	14
E. coli	8	8
Cocos Gram positivos	7	7
E. Coli productora de betalactamasa de espectro extendido	5	5
Klebsiella pneumoniae BLEE	3	3
Staphylococcus aureus	3	3
Staphylococcus coagulasa negativo	3	3
Streptococcus anginosus betahemolítico	3	3
Acinetobacter baumanii	2	2
Enterobacter cloacae	2	2
Bacillus Spp.	1	1
Candida no albicans	1	1
Bacilos Gram negativos	1	1
Candida tropicalis	1	1
Levadura geotrichum	1	1
Morganella morganii	1	1
Probable anaerobio	1	1
Proteus mirabilis	1	1
Streptococcus dysagalactiae	1	1
Staphylococcus haemolyticus	1	1
Staphylococcus epidermidis	1	1
Streptococcus Spp.	1	1
Total	100	100

ción fue la ceftriaxona, 1 g, intravenosa (IV) cada 12 horas por un intervalo de 5-7 días; seguida por el levofloxacino, 750 mg, IV cada 24 horas; el imipenem, 1 g, IV cada 12 horas, o el ciprofloxacino 500 mg IV cada 12 horas. En el caso del doble esquema, en el 46% de los casos predominó la combinación de ceftriaxona 1 g con metronidazol 500 mg intravenoso y como triple esquema se añadía a los dos previos amikacina (con ajuste según la creatinina sérica). Esto último sucedió en el 16% de los casos. Dos pacientes no tuvieron tratamiento inicial.

El espectro de antibiograma de laboratorio clínico disponible en el Hospital Salvatierra cuenta con 24 antibióticos: ampicilina, ceftriaxona, cefotaxima, cefepime, imipenem, meropenem, ampicilina sulbactam, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino, levofloxacino, trimetroprima/sulfametoxazol, piperacilina/tazobactam, cefazolina, aztreonam, doxiciclina, eritromicina, clindamicina, amoxiclavulanato, vancominicina, linezolid, bencilpenicilina, moxifloxacino y tetraciclina. Según el espectro de antibiograma, el 55% de los microorganismos fueron sensibles a imipenem y amikacina, el 40% a meropenem, el 37% a gentamicina, 28% a ciprofloxacino, 24% a levofloxacino, 18% a vancomicina 14%. Solo el 7% de los casos fue sensible a ceftriaxona. La resistencia principal se presentó en 60% a la tetraciclina, en 50% a la ampicilina y en 30% a la ampicilina/sulbactam. No se excluyeron resultados indeterminados, ya que son parte de los hallazgos en el antibiograma, en el que se pretende una acción de mejora en cuanto a la calidad de los insumos (figura 1).

Además del análisis de los cultivos, parte fundamental fue identificar los puntos críticos para implementar un formulario local de antibióticos desde el punto de vista del cirujano como actor principal en el proceso. Para tal efecto, se realizó un cuestionario al personal adscrito al Servicio de Cirugía a 23 médicos adscritos y médicos en formación, basado en la GPC Prevención y diagnóstico de la infección del sitio quirúrgico. Los ítems se dirigieron al conocimiento de las resistencias bacterianas, el uso de cultivos y la participación en el comité de infecciones nosocomiales de la unidad hospitalaria. De acuerdo con estos resultados, el 86% de los cirujanos conoció la tasa de incidencia de infecciones reportadas y el 100% identificó la existencia de un comité de infecciones nosocomiales. Ninguno identificó la existencia de un comité

Figura 1 Distribución de sensibilidad bacteriana a los antibióticos



de antimicrobianos activo y solo uno participó como vocal del comité. El 44% conocía las resistencias bacterianas locales y el 87% identificó el porcentaje de toma de cultivos en sospecha de infección del sitio quirúrgico (cuadro IV).

Discusión

La prevalencia de ISQ fue de 2.4%. La mayoría se presentó en hombres, en procedimientos de urgencia y en abordaje convencional. Predominó la presencia de *E. coli* en su variedad BLEE. El 29% de las bacterias cultivadas fueron sensibles al antibiótico administrado, similar a los resultados de Alkaaki *et al.,* quienes evaluaron 337 heridas y encontraron como predictores independientes de ISQ el abordaje quirúrgico abierto, la cirugía de urgencia, la duración de la cirugía y el sexo masculino; la bacteria más común fue *E. coli* y solo el 23% de las bacterias cultivadas fueron sensibles al antibiótico profiláctico administrado.[11]

Cada vez más se requiere antibiótico de amplio espectro para manejar las infecciones. En este estudio, solo el 7% fueron sensibles a ceftriaxona, el cual fue un antibiótico ampliamente utilizado. Este problema es global. Tartar *et al.* analizaron 231 pacientes operados por apendicitis y aislaron bacterias Gram negativas en el 94.3% de los pacientes, *E. coli* en el 79.9%, la positividad de BLEE estuvo presente en el 36.7% en 139 cepas y en estas se encontró resistencia a ciprofloxacina en el 20.86%, resistencia a ampicilina-sulbactam en el 83.45% y resistencia al cotrimoxazol en el 41%.[12]

A diferencia de lo sucedido en el caso de cirugía electiva (colorrectal y pancreática), Mora-Guzmán *et al.* revisaron 50 ISQ en España e identificaron *Klebsiella pneumoniae* OXA-48 en el 84%. La sensibilidad antimicrobiana fue ceftazidima-avibactam 100%, amikacina 91.7%, tigeciclina 89.1%, colistina 70.8%, meropenem 62.8% e imipenem 52.1%. Se utilizó antibioterapia dirigida adecuada en el 86%, incluida terapia combinada en el 76%.[13]

En México, Salazar-Holguín *et al.* identificaron en 218 ISQ 24 especies bacterianas. De estas, la mayoría fueron *E. coli* (26.7 %), *S. aureus* (14.3 %), *P. aeruginosa* (8.3%) y *K. pneumoniae* (6 %). Únicamente seis antimicrobianos mostraron las más bajas resistencias: linezolid, quinupristina-dalfopristina, glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), piperacilina-tazobactam y amikacina.[14]

En esta serie, solo el 14% de los cultivos presentaron sensibilidad a la vancomicina, por lo que se debe tener precaución en el uso aunque sea un antimicrobiano de amplio espectro debido al incremento de las resistencias microbianas a este antibiótico y a la presencia de enterococos dependientes de vancomicina que la requieren para su crecimiento. Este fenómeno se ha exacerbado por el uso de dispositivos médicos, hospitalización prolongada y, lo más importante, antibióticos de amplio espectro sin uso razonado. La estrategia de prevención y control debe incluir la limitación del uso excesivo de vancomicina y cefalosporinas, con lo que se evitan hospitalizaciones innecesarias.[15]

Aún hay controversia en la duración del esquema de antibióticos para prevenir infecciones del sitio quirúrgico en el postoperatorio. Se hizo un metaanálisis de nueve estudios con 2006 ISQ para conocer si la duración del tratamiento antibiótico influye en la aparición y en la infección del sitio quirúrgico en apendicectomías por apendicitis complicadas. Los resultados no mostraron una asociación entre la infección y la duración de antibiótico postoperatorio entre ≤ 3 frente a > 3 días (RM 0.81 [IC 95% 0.38-1.74, $p = 0.59$).[16]

Sin embargo, no hay consenso en la duración de la terapia antibiótica debido a la alta variabilidad. Algunos estudios reportan 48 horas, otros tres días y algunos más hasta cinco días de duración.[17]

En relación con esta variabilidad, en 2012 Hebert *et al.* propusieron agrupar en síndromes la presencia de microorganismos en cada paciente para determinar la probabilidad de que con un régimen antibiótico específico se pudieran

Cuadro IV Identificación de puntos críticos para implementar un formulario local de antibióticos (*n* = 23)

Ítem evaluado	Sí		No	
	n	%	*n*	%
Conoce la tasa de incidencia de infecciones reportadas	20	86	3	13
Identifica la existencia de un comité de infecciones nosocomiales	23	100	0	0
Identifica la existencia de un comité de antimicrobianos activo	0	0	23	100
Participa como vocal del comité	1	4	22	96
Conoce las resistencias bacterianas locales	10	44	13	56
Identifica el porcentaje de toma de cultivos en sospecha de infección del sitio quirúrgico	20	87	3	13

Cuestionario de los puntos críticos para implementar un formulario local de antibióticos; se basó en la GPC

tratar eficazmente todos los organismos independientes del diagnóstico clínico una vez realizado el análisis de datos microbianos y clínicos. Este método está basado en proyecciones teóricas de las diferencias significativas en la distribución de sitios de bacterias patógenas, que generalmente carecen de estudios microbianos/epidemiológicos tradicionales; por lo tanto, los pacientes no pueden ser tratados con precisión.[18]

A pesar de que los médicos entrevistados en este estudio saben que existe un comité de infecciones, no participan activamente en la toma de decisiones, desconocieron la existencia de un comité de antimicrobianos, sí conocen la tasa de infecciones y la mayoría identifican las resistencias bacterianas. La mayoría toma cultivos ante la sospechosa de ISQ, es decir, requieren un trabajo de colaboración multidisciplinaria. Para llegar a esto, se debe trabajar en la mejora.

Estos hallazgos son semejantes a lo informado por Hayat *et al.*, quienes encuestaron a 881 médicos, enfermeras y farmacéuticos en Pakistán para conocer la opinión sobre la prescripción razonada de antibióticos, la resistencia bacteriana y el conocimiento de programas de administración de antimicrobianos. A pesar del escaso conocimiento en este último tema, mostraron una actitud positiva a participar en los programas hospitalarios, consideran muy importantes las auditorías del proceso y las sesiones educativas como parte del desarrollo e implementación de dichos programas en los hospitales.[19]

El doctor Massimo Sartelli, como líder de opinión en la prevención de ISQ, hace un llamado a los cirujanos de todo el mundo a participar de forma efectiva en la lucha contra las infecciones:

> Si los cirujanos de todo el mundo participan en esta lucha global y demuestran conciencia sobre el principal problema que es la resistencia antimicrobiana, serán líderes fundamentales. Si los cirujanos no participan activamente y no usan antibióticos con criterio, se verán privados de la autonomía para tratar a sus pacientes. Cirujanos: escuchen la llamada. Es su momento de participar y su tiempo para liderar. Ahora es el momento de actuar.[20]

Diversos autores concuerdan con la posición de la Organización Mundial de la Salud, que dice que hay una necesidad urgente de tomar medidas para estar a la vanguardia en cuanto al conocimiento de los patógenos resistentes a los medicamentos, que son cada vez mayores, además de las acciones para la prevención pre y posoperatoria.[21,22,23]

El porcentaje de enterobacterias que encontramos, como *E. coli* BLEE, es similar al de otros países de ingresos bajos y medianos, donde la vigilancia epidemiológica tiene áreas de oportunidad y también buscan estandarizar el análisis microbiano de rutina de las muestras y su antibiograma.[24,25]

Según los hallazgos en las diferentes fases del estudio, este hospital, como muchos otros en el país, no ha alcanzado un grado de madurez para conocer la flora local de forma estandarizada y poder prescribir un antibiótico de manera empírica para que la tasa de éxito sea elevada. Es imperativo que los esfuerzos no sean aislados. La mortalidad presentada en esta serie, si bien no fue atribuida a la aparición de ISQ *per se*, se presentó en el grupo de mujeres con diagnóstico de choque séptico secundario a perforación de víscera hueca y oclusión intestinal secundaria a cáncer.

Debido a que el presente estudio es observacional y descriptivo, las asociaciones pudiesen ser débiles. Algunos pacientes retornaron para su seguimiento clínico.

Conclusiones

Los puntos críticos para estandarizar el formulario local de antibióticos se identifican en la participación activa de los cirujanos en las actividades del equipo de control de infecciones de la unidad hospitalaria. La incidencia de ISQ fue de 2.4%. Este porcentaje predominó en la cirugía de urgencia. La presencia de *E. coli* BLEE es importante en frecuencia, pues hay resistencia a antimicrobianos de amplio espectro.

Agradecimientos

Al Servicio de Cirugía General del Benemérito Hospital General Juan María de Salvatierra, por la disponibilidad y el acceso a la información

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. 1. Veeraraghavan B, Jesudason MR, Prakasah JAJ, Anandan S, Sahni RD, Pragasam AK, et al. Antimicrobial susceptibility profiles of gram-negative bacteria causing infections collected across India during 2014-2016: Study for monitoring antimicrobial resistance trend report. Indian J Med Microbiol. 2018; 36(1):32-6. doi:10.4103/IJMM.IJMM_17_415

2. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). World J Emerg Surg. 2016;11(1). doi:10.1186/S13017-016-0089-Y
3. Sartelli M, Labricciosa FM, Barbadoro P, Barbadoro P, Pagani L, Ansaloni L, et al. The Global Alliance for Infections in Surgery: defining a model for antimicrobial stewardship-results from an international cross-sectional survey. World J Emerg Surg. 2017;12(1). doi: 10.1186/S13017-017-0145-2
4. Sangeda RZ, Kibona J, Munishi C, Arabi F, Manyanga V, Mwambete K, et al. Assessment of Implementation of Antimicrobial Resistance Surveillance and Antimicrobial Stewardship Programs in Tanzanian Health Facilities a Year After Launch of the National Action Plan. Front Public Health. 2020;8:454. doi: 10.3389/FPUBH.2020.00454
5. Nepogodiev D, Adisa A, Abantanga FA, Ademuyiwa A, Chakrabortee S, Ghosh, et al. Delphi prioritization and development of global surgery guidelines for the prevention of surgical-site infection. British Journal of Surgery. 2020;107 (8):970-7. doi:10.1002/BJS.11530
6. Sartelli M, Coccolini F, Abu-Zidan F, Ansaloni L, Bartoli S, Biffl W, et al. Hey surgeons! It is time to lead and be a champion in preventing and managing surgical infections! World J Emerg Surg. 2020;15(1):28. doi:10.1186/S13017-020-00308-1
7. Tomsic I, Heinze NR, Chaberny IF, Krauth C, Schock B, von Lengerke T. Implementation interventions in preventing surgical site infections in abdominal surgery: a systematic review. BMC Health Serv Res. 2020;20(1):236. doi:10.1186/S12913-020-4995-Z
8. De Simone B, Sartelli M, Coccolini F, Bola Ch, Brambillasca P , Chiarugi M, et al. Correction to: Intraoperative surgical site infection control and prevention: a position paper and future addendum to WSES intra-abdominal infections guidelines. World J Emerg Surg. 2021;16(1):18. doi:10.1186/S13017-021-00361-4
9. Liu L, Ni Y. Antimicrobial susceptibilities of specific syndromes created with organ-specific weighted incidence antibiograms (OSWIA) in patients with intra-abdominal infections. BMC Infect Dis. 2018;18(1):584. doi:10.1186/S12879-018-3494-X
10. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de práctica clínica prevención y diagnóstico de la infección de sitio quirúrgico Evidencias y Recomendaciones. México: IMSS; 2018. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/827%20GER_InfeccionSitioQuirurgico_2018.pdf
11. Alkaaki A, Al-Radi O, Khoja A, Alnawawi A, Alnawawi A, Maghrabi A, et al. Surgical site infection following abdominal surgery: a prospective cohort study. Can J Surg. 2019;62(2): 111-7. doi:10.1503/CJS.004818
12. Tartar T, Sağmak-Tartar A, Saraç M, Bakal Ü, Akbulut A, Kazez A. Does microbial resistance profile change in community-based intra-abdominal infections? Evaluation of the culture results of patients with appendicitis. Turk J Pediatr. 2018;60 (5):520-6. doi:10.24953/TURKJPED.2018.05.008
13. Mora-Guzmán I, Rubio-Pérez I, Maqueda González R, Domingo Garcia D, Martín-Pérez E. Infección de sitio quirúrgico asociada a enterobacterias productoras de carbapenemasas. Un desafío para el cirujano actual. Cirugía Española. 2020;98(6):342-9. doi:10.1016/J.CIRESP.2019.11.006
14. Salazar-Holguín HD, Cisneros-Robledo ME. Resistencia a los antimicrobianos de agentes causales de las principales infecciones nosocomiales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(4):462-71. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/387
15. Raza T, Ullah SR, Mehmood K, Andleeb S. Vancomycin resistant Enterococci: A brief review. J Pak Med Assoc. 2018;68(5):768-72. doi: 10.1186/s13063-018-2629-0
16. Van den Boom AL, de Wijkerslooth EML, Wijnhoven BPL. Systematic Review and Meta-Analysis of Postoperative Antibiotics for Patients with a Complex Appendicitis. Dig Surg. 2020;37(2):101-10. doi:10.1159/000497482
17. Van den Boom A, Wijkerslooth E, Rosmalen J, Beverdam F, Boerma E, Boermeester M, et al. Two versus five days of antibiotics after appendectomy for complex acute appendicitis (APPIC): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2018;19(1):263. doi:10.1186/S13063-018-2629-0
18. Hebert C, Ridgway J, Vekhter B, Brown EC, Weber SG, Robicsek A. Demonstration of the weighted-incidence syndromic combination antibiogram: an empiric prescribing decision aid. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33(4):381-8. doi:10.1086/664768
19. Hayat K, Rosenthal M, Gillani A, Chang J, Ji W, Yang C, et al. Perspective of key healthcare professionals on antimicrobial resistance and stewardship programs: A multicenter cross-sectional study from Pakistan. Frontiers in Pharmacology. 2020;10:1520. doi:10.3389/FPHAR.2019.01520/FULL
20. Sartelli M, Duane T, Catena F, Tessier J, Coccolini F, Kao L, et al. Antimicrobial Stewardship: A Call to Action for Surgeons. Surg Infect (Larchmt). 2016;17(6):625-31. doi:10.1089/SUR.2016.187
21. Guevara J, Maldonado M, Valadez D, Muro R, Matsumoto I. Resistencia bacteriana: organismos del grupo ESKAPE. Enf Inf Microbiol. 2021;41(3):111-17.
22. Giono S, Santos J, Morfin M, Torres F, Alcantar M. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos para contenerla. Gac Med Mex. 2020;156:172-80.
23. Gillespi BM, Walker R, McInnes E, Moore Z, Eskes A, O'Connor T, et al. Preoperative and postoperative recommendations to surgical wound care interventions: A systematic meta-review of Cochrane review Int J Nurs Stud. 2020;102:103486. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2019.103486
24. Lakoh S, Yi L, Seville S, Guo X, Adekanmbi O, Smalle I, et al. Incidence and risk factors of surgical site infections and related antibiotic resistance in Freetown, Sierra Leone: a prospective cohort study. Antimicrob Resist Infect Control. 2022;11(1):39. doi: 10.1186/s13756-022-01078-y
25. Misha G, Chelkeba L, Melaku T. Bacterial profile and antimicrobial susceptibility patterns of isolates among patients diagnosed with surgical site infection at a tertiary teaching hospital in Ethiopia: a prospective cohort study. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2021;20(1):33.

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Relación médico-paciente y adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial

Doctor-patient relationship and therapeutic adherence in patients with arterial hypertension

Alibe Natanai Peña-Valenzuela[1a], Wilyaham Ruiz-Cervantes[1b], Casandra Barrios-Olán[2c], Ana Isabel Chávez-Aguilasocho[1d]

Resumen

Introducción: la hipertensión arterial sistémica (HAS) es un grave problema sociosanitario de alta morbimortalidad, potencialmente controlable con intervenciones terapéuticas; sin embargo, no todos los pacientes logran sus objetivos terapéuticos, en su mayoría debido a la no adherencia terapéutica, entidad multifactorial cuya solución es una buena relación médico-paciente.
Objetivo: determinar la asociación entre la relación médico-paciente y la adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial.
Material y métodos: estudio observacional, transversal, analítico y prospectivo realizado de enero a noviembre de 2021 en una muestra de 289 pacientes con HAS de una unidad de medicina familiar del Noroeste de México; se utilizó el Test de Morisky-Green de ocho ítems para evaluar la adherencia terapéutica y el cuestionario *Patient-Doctor Relationship Questionnaire* para evaluar la relación médico-paciente.
Resultados: la prevalencia de adherencia terapéutica fue del 57%, por lo que cuatro de cada 10 pacientes con HAS no tuvieron adherencia al tratamiento y más de la mitad tuvo una buena relación médico-paciente (64%), la cual duplica la probabilidad de adherencia al tratamiento antihipertensivo (RM 1.92, 26 con un IC 95% de 1.54-2.39, $p < 0.000$).
Conclusiones: la falta de adherencia al tratamiento antihipertensivo es un problema frecuente y multifactorial, el cual tiene pocos avances en las últimas décadas. La relación médico-paciente es un factor que influye en la adherencia terapéutica de pacientes con HAS.

Abstract

Background: Systemic Arterial hypertension (SAH) is a serious socio-sanitary problem with high morbidity and mortality, potentially controllable with therapeutic interventions; however, not all patients achieve their therapeutic objectives, mostly due to therapeutic non-adherence, a multifactorial entity that can be reduced through a proper doctor-patient relationship.
Objective: To determine the association between the doctor-patient relationship and the therapeutic adherence in patients with arterial hypertension.
Material and methods: Observational, cross-sectional, analytical, and prospective study carried out from January to November 2021 in a sample of 289 patients with SAH from a family medical unit in Northwest Mexico; the 8-item Morisky-Green Test was used to assess therapeutic adherence and the Patient-Doctor Relationship Questionnaire to assess the doctor-patient relationship.
Results: The prevalence of therapeutic adherence was 57%, which is why 4 out of 10 patients with SAH were not adherent to their treatment, and more than half of the patients showed a good doctor-patient relationship (64%), which doubles the probability of adherence to antihypertensive treatment (OR 1.92, 26 with a 95% CI of 1.54-2.39, $p = 0.000$).
Conclusions: The absence of adherence to antihypertensive treatment is a frequent and multifactorial problem, with few advances in recent decades. The doctor-patient relationship is a factor that influences the therapeutic adherence of patients with SAH.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 1, Servicio de Medicina Familiar. Ciudad Obregón, Sonora, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 1, Coordinación Clínica e Investigación en Salud. Ciudad Obregón, Sonora, México

ORCID: 0000-0002-9354-6963[a], 0000-0003-3179-1311[b], 0000-0002-6840-3995[c], 0000-0002-8900-4061[d]

Palabras clave
Hipertensión
Adherencia Terapéutica
Relación Médico-Paciente

Keywords
Hypertension
Therapeutic Adherence
Physician Patient Relation

Fecha de recibido: 08/05/2022

Fecha de aceptado: 15/08/2022

Comunicación con:
Alibe Natanai Peña-Valenzuela
natanai08@gmail.com
66 7227 1840

Cómo citar este artículo: Peña-Valenzuela AN, Ruiz-Cervantes W, Barrios-Olán C, Chávez-Aguilasocho AI. Relación médico-paciente y adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):55-60.

Introducción

La falta de adherencia terapéutica plantea un reto importante en la atención médica de enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial sistémica (HAS), enfermedad cardiovascular asociada a una mortalidad de 10.4 millones de muertes al año,[1,2,3,4,5] por lo que se ha convertido en un tema de gran interés médico y objeto de diversos estudios.[6,7]

Se puede notar que a pesar del beneficio demostrado por los nuevos y mejores medicamentos antihipertensivos, además de la modificación del estilo de vida, es común que no se logre el objetivo esperado de presión arterial.[8] Entre los múltiples factores predisponentes, la falta de adherencia terapéutica se ha considerado una de las principales determinantes, la cual se asocia en diversos estudios con un control subóptimo de la presión arterial y resultados cardiovasculares adversos con mayores costos sanitarios.[9]

En este sentido, diversos estudios demuestran cómo la relación establecida entre el médico y el paciente, específicamente la calidad y frecuencia de la relación y el grado de satisfacción percibido por este, tiene una alta asociación para asegurar la adherencia a los tratamientos antihipertensivos. Sin embargo, en México los estudios que abordan el efecto de la relación médico-paciente y la adherencia terapéutica en la HAS son muy limitados.[5,10] Por ende, el objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre la relación médico-paciente y la adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial adscritos a una unidad de medicina familiar (UMF) del Noroeste de México.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico y prospectivo. Se seleccionó de forma no aleatoria una serie de 288 casos consecutivos, sin reemplazo con HAS adscritos a la Unidad de Medicina Familiar No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Ciudad Obregón, Sonora, entre enero y noviembre de 2021. El tamaño de la muestra se determinó mediante la fórmula de una proporción para población finita y se tomó como valor de prevalencia de esta entidad un 25% (valor de referencia de 10 y 80%), un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y se asumió un margen de error de 5%.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Se incluyeron pacientes con HAS, mayores de 18 años, que acudieran a sus citas de control de forma regular, que contaran con por lo menos cuatro consultas de control con el mismo médico familiar durante el último año, que estuvieran adscritos a cualquier turno de atención médica, que aceptaran participar en el estudio (mediante firma de consentimiento informado) y respondieran de manera completa el instrumento de recolección, el cual incorporaba variables seleccionadas de acuerdo con su relevancia y su utilidad en los objetivos planteados (variables asociadas al factor de estudio, variables universales descriptoras de los sujetos estudiados, variables que permitieron medir los factores de estudio).

Se excluyeron pacientes que llevaran control concomitante de su HAS fuera del IMSS, ser portador de otras enfermedades crónicas (trastornos psiquiátricos, cáncer, enfermedades reumáticas o neurológicas, o dependencia de un cuidador).

Se eliminaron del análisis final seis cuestionarios que no se respondieron completamente, situación que imposibilitó el análisis y la aplicación de los instrumentos de medición.

Cuestionarios empleados

Se utilizaron dos cuestionarios previamente validados en otros estudios, como el cuestionario de Morisky, Green y Levine I de 8 ítems, que es considerado como una medida estructurada de autoinforme de la conducta de toma de medicación, de alta concordancia con datos obtenidos a partir de dispositivos electrónicos o los registros de dispensación de la medicación; su escala proporciona información sobre comportamientos relacionados con el uso de medicamentos que pueden ser involuntarios (por ejemplo, olvido) o intencionales (por ejemplo, no tomar medicamentos debido a efectos secundarios). Consta de 7 ítems con alternativa de respuesta dicotómica (Sí = 1/ NO = 0) y una pregunta en escala tipo Likert de cinco puntos. Tiene una especificidad de 53% y un alfa de Cronbach de 0.83, por lo que los pacientes se identifican como altamente adherentes cuando presentan una puntuación de 8 en la escala, adherentes medios con una puntuación < 8 pero igual o > 6 y adherentes bajos con una puntuación < 6, lo cual se considera, para fines de este estudio, como buena adherencia *test* con puntuaciones de 6 o más y mala adherencia *test* con puntuaciones < 6. También se usó el cuestionario *Patient-Doctor Relationship Questionnaire,* versión de 9 preguntas (PDRQ-9), cuestionario que evalúa la relación médico-paciente desde la perspectiva del paciente y cuantifica su opinión respecto a la comunicación, la satisfacción y la accesibilidad en el trato con el médico y el tratamiento instaurado. Se catalogó como buena relación médico-paciente una puntuación de 23 o más y mala relación médico-paciente una puntuación < 22.

Aspectos éticos

Este estudio se apegó a lo señalado por la Declaración de Helsinki y sus enmiendas (incluida la última, de 2013 en Brasil), los códigos internacionales, como el Código de Núremberg, y lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación. Contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica del hospital mencionado (con número de registro institucional R-2020-2603-072). En todo momento se protegió la confidencialidad de la información y se recabó consentimiento informado; asimismo, dado que el estudio fue de carácter descriptivo, no hubo intervención en la salud del participante y se respetó, por ende, su integridad física.

Variables de estudio

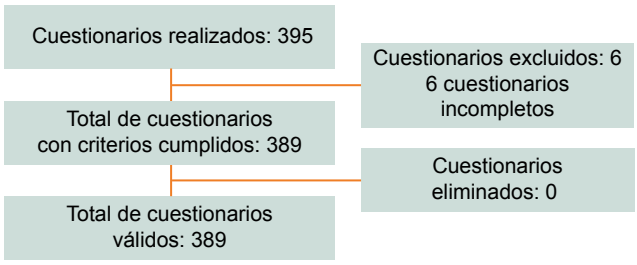
Las variables del estudio fueron: edad, género, estado civil, escolaridad, adherencia terapéutica y relación médico-paciente. Para este estudio no se evaluaron las cifras de presión arterial (PA), sino solamente el resultado de los cuestionarios anteriormente descritos (figura 1).

Se hizo un análisis estadístico descriptivo e inferencial de las variables cualitativas y cuantitativas dependientes e independientes: la estadística descriptiva se presentó mediante medidas de tendencia central y dispersión; para el análisis inferencial se utilizó el programa de SPSS, versión 21.0 para Windows; mediante la prueba de chi cuadrada de Pearson se compararon las variables cualitativas nominales y ordinales independientes (sexo, estado civil, alfabetización y relación médico-paciente) y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$. Asimismo, se evaluó la asociación entre la relación médico-paciente y la adherencia terapéutica, mediante razón de momios (RM) obtenida de una tabla de 2 x 2 (contingencia).

Resultados

Se contó con una muestra final de 289 pacientes con HAS adscritos al hospital mencionado de Ciudad Obregón, Sonora. En relación con los participantes según el género se observó una distribución homogénea, pues 171 eran mujeres (59.2%) y 118 hombres (40.8%; la media de edad fue de 56 años; el alfabetismo estuvo presente en 90% de los pacientes y un 72% de ellos tenían pareja al momento del estudio. Estos últimos son aspectos de relevancia, ya que ambas variables han sido asociadas como factores de riesgo para la no adherencia terapéutica (cuadro I).

Figura 1 Detección, selección y seguimiento de los participantes



Cuadro I Características generales y epidemiológicas de los participantes del estudio (n = 289)

Características	Media ± DE	
Edad	56 ± 14	
	n	%
Género femenino	171	59.2
Con pareja	209	72
Alfabeta	261	90
Más de 4 consultas en el último año	289	
Adherencia terapéutica		
Buena	165	57
Mala	124	43
Relación médico-paciente buena	185	64

La buena adherencia terapéutica estuvo presente en el 57% (165) de los casos, con una buena relación médico-paciente en el 64% (185) (cuadro II).

El análisis inferencial de factores asociados a buena adherencia terapéutica fue significativo para una buena relación médico-paciente con una RM de 1.92, $p < 0.001$; adicionalmente, se exploró la asociación de la adherencia terapéutica con otras variables descritas en la literatura, las

Cuadro II Análisis multivariado de los factores asociados a buena adherencia terapéutica

Factor	*n*	%	RM	IC 95%	*p*
Género					
Masculino	118	39.5%	1.05	0.79-1.40	0.694
Femenino	171	60.5%	0.96	0.79-1.16	
Estado civil					
Con pareja	209	72%	0.91	0.79-1.05	0.251
Sin pareja	80	28%	1.25	0.85-1.84	
Sabe leer y escribir					
Alfabeta	261	90%	1.00	0.96-1.07	0.99
Analfabeta	28	10%	1.00	0.49-2.01	
Relación médico-paciente					
Buena	185	64%	1.92	1.54-2.39	0.00
Mala	104	36%	0.34	0.23-0.47	

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%
El valor de p se calculó con chi cuadrada de Pearson

cuales en su análisis estadístico no mostraron significación estadística: el género (masculino RM 1.05 frente a 0.96 en el género femenino, $p = 0.694$), estado civil (con pareja RM de 0.95 y sin pareja 1.25, $p = 0.251$) y escolaridad (alfabetizados RM de 1 y no alfabetizados RM de 1, $p = 0.99$) (cuadro II y figura 2).

Discusión

En general los principales factores determinantes del inadecuado control de la hipertensión son la falta de adherencia al tratamiento prescrito, la persistencia de estilos de vida, hábitos desfavorables y tratamientos ineficientes.[7] Por ello, la no adherencia al tratamiento se reconoce como una barrera importante para el manejo exitoso de muchos trastornos crónicos, incluida la HAS,[11,12] lo cual se asocia con cifras tensionales más elevadas, peor pronóstico y mayor consumo de antihipertensivos.[13] Esto significa que para muchos pacientes hipertensos es necesario mejorar la adherencia al tratamiento.[14]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia como "la medida en que los comportamientos de una persona, como tomar un medicamento, seguir una dieta o realizar cambios en el estilo de vida, se corresponden con las recomendaciones acordadas por un proveedor de atención médica".[10] Se desconoce la verdadera prevalencia de la mala adherencia al tratamiento antihipertensivo. Las estimaciones de prevalencia difieren entre los estudios con tasas de incumplimiento informadas desde 10% hasta 80%.[15,16]

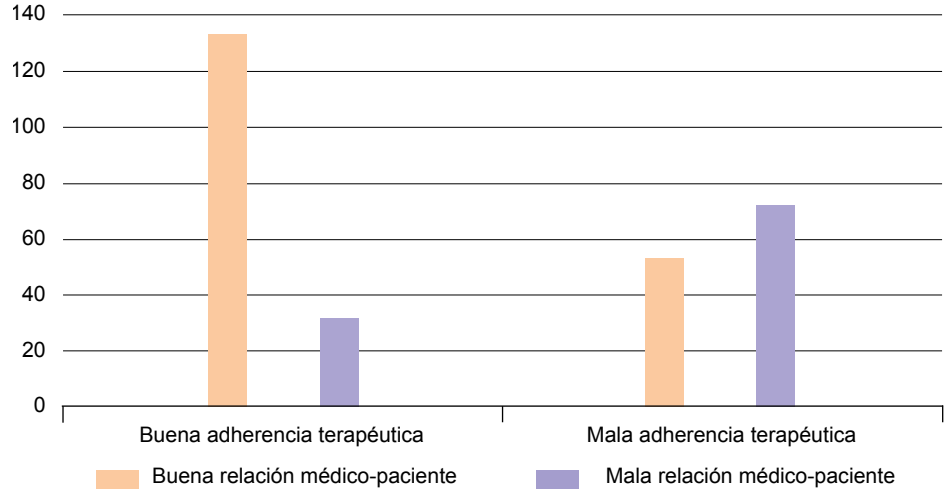
La etiología de la HAS es multifactorial e incluye causas asociadas con el sistema sanitario, calidad de la relación entre paciente y médico, la terapia farmacológica, los pacientes, la falta de conocimiento sobre la hipertensión y su tratamiento, dificultades financieras, factores psicológicos, apoyo social, olvido y efectos secundarios de los medicamentos.[14]

A nivel nacional son pocos los estudios que han explorado la prevalencia de la adherencia antihipertensiva y sus determinantes en unidades de medicina familiar. Entre ellos está el estudio de Luna-Breceda *et al.,* quienes analizaron el nivel de adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial de una unidad de medicina familiar de Jalisco, México, y encontraron que 50% de la población con HAS no tenía un apego adecuado al tratamiento.[17]

En este estudio, más contemporáneo y con una diferencia de cinco años, se encontró similitud en la prevalencia de la adherencia terapéutica en una unidad de medicina familiar del Noroeste de México con poco más de la mitad de los pacientes (57%), lo cual se tradujo en que cuatro de cada 10 pacientes con HAS no lograron un buen apego a su tratamiento. Estos son datos alarmantes que traducen la magnitud del problema y la necesidad de instaurar políticas públicas no solo encaminadas al abastecimiento y la prescripción de fármacos antihipertensivos, sino también a medidas que atiendan y disminuyan esta entidad prevalente y constante que contribuye a su inadecuado control y, por tanto, al desarrollo de eventos cardiovasculares, que son considerados la principal causa de muerte en nuestro país.[1,3]

Si bien hay múltiples y diferentes métodos directos e indirectos para medir la adherencia terapéutica, como el recuento de píldoras, cuestionarios, diarios de los pacientes, mediciones de la concentración del fármaco en plasma, etcétera, no hay ningún método óptimo.[18] Una de las opciones más factibles y reconocidas para su empleo durante la práctica clínica diaria es la utilización de cuestionarios admi-

Figura 2 Asociación entre la relación médico-paciente y la adherencia terapéutica a antihipertensivos



nistrados por el propio paciente; por tanto, al considerar su validez previamente establecida, su factibilidad, utilidad y el bajo costo de realización en la práctica clínica diaria, resulta un instrumento atractivo e importante para investigaciones en el tema como en nuestro estudio.[19] Uno de los cuestionarios más conocidos y utilizados tanto en la práctica clínica como en investigación es el Test de Morisky-Green de 8-items (MMAS-8), debido a que tiene una alta concordancia con los datos obtenidos a partir de dispositivos electrónicos o los registros de dispensación de la medicación.[20,21,22,23,24]

Una cuestión clave que interviene en la adherencia terapéutica es la calidad y la frecuencia de la relación entre médico y paciente, y el grado de satisfacción percibido por este, por lo que es objeto de investigación en el área clínica,[25,26,27] como lo reportado por el estudio de Azcárate *et al*., en el cual la relación médico-paciente influyó de manera positiva en el control de la hipertensión arterial en una unidad de medicina familiar del Distrito Federal, México.[6] Sin embargo, el número de investigaciones e intervenciones es limitado y no se ha llegado a una conclusión consistente.

La relación médico-paciente se ha definido como "una relación consensuada en la que el paciente busca a sabiendas la ayuda del médico y en la que el médico acepta a la persona como paciente a sabiendas". Esta relación única abarca cuatro elementos clave: conocimiento mutuo, confianza, lealtad y respeto.[28,29]

En su estudio realizado en Perú, Sotelo reportó que la mala relación médico-paciente incrementa en casi dos veces la probabilidad de no adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo, con una RM de 2.26, con un IC 95% de 1.10-4.68,[30] resultado que es consistente con lo encontrado en nuestro estudio, en el cual una buena relación médico-paciente duplica la posibilidad de adherencia al tratamiento, con una RM de 1.92 y una $p < 0.001$. Por tanto, si bien no fue objeto de estudio en esta línea de investigación, se podría inferir que las intervenciones enfocadas a mejorar la relación y comunicación entre el médico y el paciente podrían ser un factor que incremente la adherencia al tratamiento, lo cual podría dar paso a próximas investigaciones que exploren el papel de las intervenciones en este sentido.

Otros importantes factores dignos de resaltar, descritos en la literatura y no comprobados en nuestro estudio, y que están asociados a una adecuada adherencia son el estado civil de los pacientes, así como la edad y el sexo, ya que las mujeres se adhieren más al tratamiento que los hombres, además de que el nivel de educación se ha relacionado positivamente, la actividad física, el vivir acompañado o no, la asistencia regular a consultas y el costo de la medicación.[31]

Conclusiones

La falta de adherencia terapéutica es un problema de gran impacto a nivel mundial y nacional, y predomina sobre todo en pacientes con enfermedades crónicas, en las cuales la adherencia a largo plazo comprende poco más del 50%, como lo demostrado en este estudio. La consistente prevalencia encontrada en diversos estudios a lo largo de esta década refleja su poca reducción, y muestra que es necesario otorgarle la importancia que amerita con investigaciones que describan y resalten su panorama actual, con lo cual se podría buscar el empleo de políticas públicas de salud e intervenciones que modifiquen su situación actual.

Si bien las barreras para la adherencia terapéutica son complejas y variadas, uno de los factores constantemente descritos en investigaciones previas y constatado por nuestro estudio es la relación médico-paciente. Es así como los resultados de este estudio resaltan la importancia de la relación entre el médico y el paciente como factor que influye en la adherencia terapéutica de paciente con HAS, lo cual confirma lo descrito en otras investigaciones y demuestra los pocos avances y grandes áreas de oportunidad en el tema para los sistemas de salud y gobiernos.

Limitaciones e innovación

Las limitaciones de este estudio incluyeron el sesgo de respuesta, ya que los participantes tenían la probabilidad de responder a conveniencia; si bien el muestreo no probabilístico en este estudio inicial permitió la reducción de tiempos y los problemas de aleatorización en época de pandemia, lo cual daría múltiples pérdidas así como la posibilidad de incluir a todos los sujetos accesibles como parte de la muestra, el hecho de la no aleatorización podría dar origen a una inadecuada representación de la población blanco: asimismo, el resultado de nuestro estudio se basó en un solo centro y hemos recibido respuestas parciales, las cuales podrían no ser representativas de todas las UMF del país. No obstante, este estudio es pionero a nivel nacional, pues proporciona información sobre la prevalencia actual, los pocos avances obtenidos en las últimas décadas y las grandes oportunidades existentes. Dicha información puede resultar útil para intervenciones que minimicen esta problemática.

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. Rondanelli I, Rondanelli S. Hipertensión arterial secundaria en el adulto: evaluación diagnóstica y manejo. Rev Médica Clínica Las Condes. 2015;26(2):164-74.
2. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. Lancet. 2018;392(10159):1923-94.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):2199-269.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104.
5. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
6. Azcárate-García E, Hernández-Torres I, Guzmán-Rivas M. Percepción de la calidad en la relación médico-paciente en casos de hipertensión arterial sistémica. Atención Fam. 2014;21(3):83-5.
7. Ortega-Cerda JJ, Sánchez-Herrera D, Rodríguez-Miranda OA, Ortega-Legaspi JM. Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. Acta Méd Grupo Ángeles. 2018;16 (3):226-32.
8. Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Cardiovascular consequences of poor compliance to antihypertensive therapy. Blood Press. 2011;20(4):196-203.
9. Dragomir A, Côté R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Bérard A, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. Med Care. 2010;48(5): 418-25.
10. Hinson WH. Dose calculations of photon beams using a finite-size pencil beam model. Med Phys. 2000;27(2):422.
11. Steiner JF. Rethinking Adherence. Ann Intern Med. 2012;157 (8):580.
12. Beune EJAJ, Moll Van Charante EP, Beem L, Mohrs J, Agyemang CO, Ogedegbe G, et al. Culturally adapted hypertension education (CAHE) to improve blood pressure control and treatment adherence in patients of African Origin with uncontrolled hypertension: Cluster-randomized trial. PLoS One. 2014;9(3):1-11.
13. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Marešová V, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. Hypertension. 2017;69(6):1113-20.
14. Al-Ramahi R. Adherence to medications and associated factors: A cross-sectional study among Palestinian hypertensive patients. J Epidemiol Glob Health. 2015;5(2):125-32.
15. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. Heart. 2014;100(11):855-61.
16. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. J Hypertens. 2011;29(3):610-8.
17. Luna-Breceda U, del Rocío Haro-Vázquez S, Urióstegui-Espíritu LC, de Jesús Barajas-Gómez T, Rosas-Navarro DA. Nivel de adherencia terapéutica en pacientes con hipertensión arterial: experiencia en una unidad de medicina familiar de Zapopan Jalisco, México. Atención Fam. 2017;24(3):116-20.
18. Nguyen TMU, Caze A La, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(3):427-45.
19. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapeútica. Ars Pharm. 2018;59(3):163-72.
20. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. Aten Primaria. 2008;40(8):413-7.
21. Aid Kunert J. Adherencia al tratamiento antihipertensivo en pacientes ambulatorios de un hospital urbano. Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna. 2015;2(2): 43-51.
22. Limaylla ML, Ramos NJ. Métodos Indirectos de Valoración del Cumplimiento Terapéutico. Cienc Invest. 2017;19(2):95-101.
23. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? Mayo Clin Proc. 2011;86(4):304-14.
24. Tam HL, Wong EML, Cheung K. Effectiveness of Educational Interventions on Adherence to Lifestyle Modifications Among Hypertensive Patients: An Integrative Review. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(7):2513.
25. Forguione-Pérez VP. Comunicación entre médico y paciente: más allá de una consulta, un proceso educativo. Rev Médicas Uis. 2015;28(1):7-13.
26. Soria R, Vega Z, Nava C, Saavedra K. Interacción Médico-Paciente y su Relación con el Control del padecimiento en Enfermos Crónicos. Liberabit. 2011;17(2):223-30.
27. Mendoza-F A. La relación médico paciente: consideraciones bioéticas. Rev Peru Ginecol y Obstet. 2017;63(4):555-64.
28. Chipidza FE, Wallwork RS, Stern TA. Impact of the Doctor-Patient Relationship. Prim Care Companion CNS Disord. 2015;17(5):1-15.
29. Aguilar-Fleitas B. La relación médico-paciente. Dimensiones. Rev Urug Cardiol 2014; 29:290-4.
30. Sotelo Ciudad CW. Asociación entre la Relación Médico Paciente y la Adherencia al Tratamiento Farmacológico en Pacientes Hipertensos (tesis de pregrado). Trujillo, Perú: Universidad Privada Antenor Orrego; 2018. Disponible en: https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/3931
31. Carhuallanqui R, Diestra-Cabrera G, Tang-Herrera J, Málaga G. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos atendidos en un hospital general. Rev Medica Hered. 2011;21(4):197-201.

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Desenlaces materno-fetales en mujeres con diabetes gestacional en un programa de control intensivo

Maternal-fetal outcomes in women with gestational diabetes in an intensive control program

Rafael Violante-Ortíz[1a], Norma Lidia Fernández-Ordóñez[2b], Claudio Abel Requena-Rivera[2c], Salvador Sabino Mojarro-Bazán[3d], Tania Alemán-Cabrera[3e]

Resumen

Introducción: la diabetes mellitus gestacional (DMG) se diagnóstica por primera vez en el embarazo y es la hiperglucemia materna más frecuente.
Objetivo: conocer los desenlaces fetales y maternos en un programa de control intensivo en mujeres embarazadas con y sin DMG en el Hospital General Regional No. 6 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Ciudad Madero, Tamaulipas.
Material y métodos: estudio descriptivo y retrospectivo que incluyó 800 desenlaces de mujeres gestantes entre enero de 2009 y junio de 2020. Se recopilaron datos antropométricos y desenlaces del embarazo. El programa de control intensivo consistió en consultas presenciales de una a cuatro semanas, otorgadas según el grado de control metabólico, en las que se proporcionó consejería nutricional, recomendaciones de actividad física y en algunos casos tratamiento farmacológico.
Resultados: la prevalencia de DMG fue de 36.2%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, a excepción del síndrome de distrés respiratorio, que fue más frecuente en DMG (9.4%, p = 0.06). Las pacientes con DMG tuvieron menor prevalencia de macrosomía (6.1%) a diferencia del grupo control (6.6%). Toda mujer ingresada al programa en el primer trimestre tuvo menores complicaciones fetales y maternas.
Conclusiones: este estudio demuestra la eficacia y eficiencia de implementar un programa de control intensivo en mujeres con DMG, al reducir e igualar los desenlaces maternos y fetales en comparación con un grupo de mujeres sin la enfermedad.

Abstract

Background: Gestational diabetes mellitus (GDM) is first diagnosed during pregnancy and it is the most frequent maternal hyperglycemia.
Objective: To know fetal and maternal outcomes in an intensive control program in pregnant women with and without DMG at the *Instituto Mexicano del Seguro Social* (Mexican Institute for Social Security) Regional General Hospital No. 6, in Ciudad Madero, Tamaulipas.
Material and methods: A descriptive and retrospective study, which included 800 outcomes of pregnant women between January 2009 and June 2020. Anthropometric data and pregnancy outcomes were collected. The intensive control program consisted of face-to-face consultations of 1 to 4 weeks, granted according to the degree of metabolic control, with which it was given nutritional counseling, recommendations for physical activity, and in some cases pharmacological treatment.
Results: The prevalence of GDM was 36.2%. There were no statistically significant differences between the two groups, except for respiratory distress syndrome, which was more common in GDM (9.4%, p = 0.06). Patients with GDM had a lower prevalence of macrosomy (6.1%) compared to the control group (6.6%). All women admitted to the program in the first trimester had fewer fetal and maternal complications.
Conclusions: This study demonstrates the effectiveness and efficiency of implementing an intensive control program in women with GDM, by reducing and equalizing maternal and fetal outcomes compared to a group of women without the disease.

[1]Universidad Autónoma de Tamaulipas, Facultad de Medicina “Dr. Alberto Romo Caballero”. Tampico, Tamaulipas, México
[2]Centro de Estudios de Investigación Metabólicos y Cardiovasculares S.C., Área de Investigación. Ciudad Madero, Tamaulipas, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 6 “Lic. Ignacio García Téllez”, Área de Ginecología y Obstetricia. Ciudad Madero, Tamaulipas, México

ORCID: 0000-0002-2440-2915[a], 0000-0002-5511-5740[b], 0000-0002-9334-8123[c], 0000-0002-5105-272X[d], 0000-0002-4694-8003[e]

Palabras clave
Diabetes Mellitus Gestacional
Desenlaces
Complicaciones
Macrosomía

Keywords
Gestational Diabetes Mellitus
Outcomes
Complications
Macrosomy

Fecha de recibido: 10/06/2022

Fecha de aceptado: 01/08/2022

Comunicación con:
Rafael Violante Ortíz
dr.violante@hotmail.com
833 218 2467

Cómo citar este artículo: Violante-Ortíz R, Fernández-Ordóñez NL, Requena-Rivera CA, Mojarro-Bazán SS, Alemán-Cabrera T. Desenlaces materno-fetales en mujeres con diabetes gestacional en un programa de control intensivo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):61-7.

Introducción

La *American Diabetes Association* (ADA) clasifica la hiperglucemia materna en el embarazo en: diabetes pregestacional, definida como cualquier tipo de diabetes diagnosticada antes del embarazo (sea DM1 o DM2) y en diabetes mellitus gestacional (DMG), que es aquella detectada por primera vez durante el embarazo y constituye más del 90% de los casos.[1]

La DMG presenta diversos efectos negativos sobre la madre y el feto a corto, mediano y largo plazo. Algunas de las complicaciones maternas más comunes son: preeclampsia, hipertensión gestacional, ruptura prematura de membranas (RPM), inducción del trabajo de parto, cesárea, hemorragia obstétrica, lesiones perineales, infecciones de vías urinarias, parto prematuro y abortos espontáneos. Los desenlaces neonatales negativos más frecuentes son: macrosomía, bajo peso al nacer, distocia de hombros, síndrome de distrés respiratorio (SDR), sufrimiento fetal agudo (SFA), hipoglucemia, intubación, utilización de oxígeno, ictericia, polihidramnios, oligohidramnios, hospitalización, malformaciones congénitas y muerte intrauterina. A largo plazo, la DMG ha sido claramente relacionada tanto en la madre como en el feto con sobrepeso/obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.[2]

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo tiene como finalidad conocer los desenlaces materno-fetales en un programa intensivo en mujeres embarazadas con y sin DMG en el Hospital General Regional (HGR) No. 6 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ubicado en Ciudad Madero, Tamaulipas.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo llevado a cabo en el hospital mencionado de enero de 2009 a junio de 2020. Se reclutaron 800 mujeres embarazadas que acudían a módulos de atención primaria de embarazo y de Consulta Externa de Ginecología.

Se revisaron las historias clínicas, de las que se obtuvieron los datos antropométricos y los factores de riesgo (FR) para DMG según la ADA,[1] como edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC, clasificado en: sobrepeso de 25.00 a 29.99 kg/m^2, y obesidad ≥ 30 kg/m^2), semanas de gestación (SDG), antecedentes heredofamiliares (AHF) de DM2 de primera línea, problemas obstétricos (antecedente de macrosomía o lesión en el canal de parto), signos de resistencia a la insulina (RI; acantosis o presencia de síndrome de ovarios poliquísticos), ganancia de peso ≥ 20 kg en embarazo previo o actual, hipertensión arterial sistémica (HTA) diagnosticada antes del embarazo, dislipidemia (presencia de colesterol ≥ 200 mg/dL y triglicéridos ≥ 150 mg/dL) y por último multiparidad (≥ 2 gestas previas). A cada factor presente se le sumaba un punto para obtener el número total en la suma de FR. Las mujeres con ≥ 2 FR fueron invitadas a hacerse una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO), inicialmente de 3 horas con 100 g en 237 mL de agua (de enero 2009 a agosto de 2016) y posteriormente de 2 horas con 75 g de glucosa anhidra en 237 mL de agua. Se estableció el diagnóstico de DMG para CTGO 100 g, con base en los criterios de Carpenter-Coustan al presentarse dos valores alterados de cualquiera de los siguientes: ayuno ≥ 95 mg/dL, 1 hora ≥ 180 mg/dL, 2 horas ≥ 155 mg/dL y 3 horas ≥ 140 mg/dL; y un valor alterado para la CTGO de 75 g utilizando los criterios de la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG): ayuno ≥ 92 mg/dL, 1 hora ≥ 180 mg/dL y 2 horas ≥ 153 mg/dL.

Toda paciente con diagnóstico de DMG fue integrada a un programa de control intensivo, que consistía en consultas presenciales cada una a cuatro semanas según el grado de control metabólico en las cuales se proporcionaba consejería nutricional basada en una dieta hipocalórica libre de azúcares simples, recomendaciones de actividad física y en algunos casos tratamiento farmacológico de acuerdo con los resultados de su CTGO. Todas las pacientes enviaban reporte de resultados de glucosa capilar de manera personalizada con base en el grado de control metabólico; dichos reportes podían ser semanales o incluso enviarse diariamente vía mensajería instantánea hasta llevar a las pacientes a la meta de control, considerada como glucosa capilar en ayuno: ≤ 100 mg/dL, y una hora postprandial: ≤ 140 mg/dL. Si la paciente faltaba o retrasaba su cita de control, era contactada vía electrónica por un miembro del equipo para retomar el seguimiento.

Las definiciones para los desenlaces maternos fueron: preeclampsia: presión arterial ≥ 140/80 mmHg con proteinuria (300 mg en orina de 24 horas); RPM, inducción del trabajo de parto (TDP), vía de nacimiento (distócico, eutócico y cesárea), infecciones del tracto urinario (IVU, cervicovaginitis o ambas). En los desenlaces fetales estuvieron las siguientes: sexo (femenino y masculino), clasificación de peso (normal (2.500-3.999 kg), bajo peso (≤ 2.499 kg) y macrosomía (≥ 4.000 kg), SDR, SFA, hipoglucemia (≤ 40 mg/dL), intubación, utilización de oxígeno, ictericia, hidramnios (oligohidramio, polihramios), hospitalización y malformaciones congénitas.

Las mujeres fueron clasificadas a partir del trimestre en que fueron integradas al programa con el fin de estudiar si su inclusión temprana podría significar una reducción de los desenlaces adversos del embarazo. Se consideraron de

primer trimestre aquellas que ingresaron entre la SDG 9 y la 13; segundo, entre la 14 y la 26, y tercero de la 27 en adelante.

Para el análisis estadístico, se utilizó IBM SPSS, versión 26, México. Los datos continuos fueron expresados en medias ± DE y se analizaron mediante *t* de Student. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y porcentajes; se utilizó la prueba de chi cuadrada para comparar las características antropométricas, los FR, los desenlaces materno-fetales por grupo de diagnóstico; se utilizó regresión logística para los desenlaces materno-fetales por trimestre. Se consideraron estadísticamente significativos los resultados con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se estudiaron 800 mujeres embarazadas y sus desenlaces materno-fetales. Hubo una prevalencia de DMG en el 36.2%. Las características antropométricas generales de las madres fueron: edad: 29.9 ± 5.8 años, talla: 1.58 m ± 0.06, peso: 76 ± 17.4 kg, IMC: 30 ± 6.0 kg/m^2, SDG: 25.0 ± 6.9, suma total de factores de riesgo: 5.0 ± 2.0.

La edad, el peso, el IMC y la suma total de FR fueron mayores y estadísticamente significativos en mujeres con DMG ($p = 0.000$) (cuadro I).

Hubo una diferencia significativa en la prevalencia de los factores de riesgo en mujeres con DMG en sobrepeso/obesidad (91 frente a 73.8%), AHF (78.6 frente a 66.6%), edad ≥ 30 años (65.5 frente a 44.8%), RI (56.2 frente a 39.1%) y problemas obstétricos (39.4 frente a 27%) (cuadro II). La multiparidad fue mayor en mujeres con DMG (40.3%, $p = 0.003$).

Las características generales antropométricas fetales fueron: peso: 3.245 ± 0.50, talla: 49.7 ± 2.6, *test* de Capurro: 38.23 ± 1.9. No hubo diferencias significativas entre sanas y DMG: peso: 3.258 ± 0.478 frente a 3.231 ± 0.533, talla: 49.7 ± 2.5 frente a 49.7 ± 2.9, pero sí en el *test* de Capurro 38.5 ± 1.6 frente a 37.8 ± 2.9, $p < 0.000$. De manera general, de acuerdo con los rangos de edad gestacional derivados del *test* de Capurro, el 9.8% fueron pretérmino, 85.8% a término y solo el 4.5% fue postérmino. Los productos pretérmino (11.0 frente a 8.8%, $p = 0.004$) y de término (87.0 frente a 84.8%, $p = 0.006$) fueron más frecuentes en mujeres con DMG, mientras que en las sanas fue el postérmino 6.4% frente a 2.0% ($p = 0.003$).

Cuadro I Características antropométricas por grupo

Características antropométricas	Sanas ($n = 455$)	Con DMG ($n = 345$)	*p*
Edad	28.67 ± 5.7	31.74 ± 5.3	0.000
Talla (cm)	1.58 ± 0.07	1.58 ± 0.06	0.614
Peso (kg)	73.965 ± 17.9	80.428 ± 16.1	0.000
IMC	29.392 ± 6.2	31.922 ± 5.5	0.000
SDG	24.7 ± 7.0	25.5 ± 6.8	0.127
Suma total de FR	4.5 ± 2.0	5.8 ± 1.9	0.000

DMG: diabetes mellitus gestacional; IMC: índice de masa corporal; SDG: semanas de gestación; FR: factores de riesgo

Cuadro II Factores de riesgo por diagnóstico

Factores de riesgo	Sanas ($n = 455$)		Con DMG ($n = 345$)|		*p*
	n	%	*n*	%	
Edad ≥ 30 años	204	44.8	226	65.5	0.000
IMC					0.000
≤ 24.99	119	26.2	31	9	
25-29.99	149	32.7	101	29.3	
≥ 30	187	41.1	213	61.7	
AHF de DM2	303	66.6	271	78.6	0.000
Problemas obstétricos	123	27	136	39.4	0.000
Resistencia a la insulina	178	39.1	194	56.2	0.000
Aumento ≥ 20 kg en embarazo	44	9.7	42	12.2	0.300
HTA	41	9	38	11	0.402
Dislipidemia	242	53.2	196	56.8	0.316
Multípara	137	30.1	139	40.3	0.003

DMG: diabetes mellitus gestacional; IMC: índice de masa corporal; AHF: antecedentes heredofamiliares; DM2: diabetes mellitus 2; HTA: hipertensión arterial

El cuadro III muestra los desenlaces maternos. No hubo ninguna diferencia entre ambos grupos. Existe una alta incidencia de cesárea en ambos grupos, principalmente en las madres con DMG: 82.5 frente a 62.9%, $p = 0.000$.

En el cuadro IV se encuentran los desenlaces fetales por grupo de diagnóstico.

Salvo el SDR ninguna otra complicación fetal tuvo significación estadística entre ambos grupos ($p = 0.006$). La prevalencia de macrosomía en el grupo con DMG (6.1%) fue menor que en el grupo control (6.6%).

Hubo una mayor prevalencia sin diferencia estadísticamente significativa de productos con bajo peso al nacer en mujeres con DMG en relación con las normales (7.8 *vs* 5.3%). Se encontraron cinco abortos espontáneos: tres en mujeres con DMG y dos en grupo control. No hubo muertes perinatales ni malformaciones congénitas.

Cuadro III Desenlaces maternos

Desenlaces	Sanas (*n* = 455)		Con DMG (*n* = 345)		*p*
	n	%	*n*	%	
Preeclampsia	24	5.3	27	7.8	0.147
Urogenital					0.149
Normal	303	66.6	217	62.9	
IVU	129	28.4	115	33.3	
Cervicovaginitis	17	3.7	6	1.7	
Ambas	6	1.3	7	2	
RPM	31	6.8	25	7.2	0.889
Inducción de TDP	56	12.3	34	9.9	0.310
Vía de nacimiento					0.000
Distócico	15	3.3	7	2	
Eutócico	153	33.8	53	15.5	
Cesárea	285	62.9	282	82.5	

DMG: diabetes mellitus gestacional; IVU: infección de las vías urinarias; RPM: ruptura prematura de membrana; TDP: trabajo de parto

Cuadro IV Desenlaces fetales

Desenlaces	Sanas (*n* = 453)		DMG (*n* = 342)		*p*
	n	%	*n*	%	
Clasificación de peso					0.330
Normal	399	88.1	294	86	
Bajo peso (≤ 2.500)	24	5.3	27	7.9	
Macrosomía (≥ 4.000)	30	6.6	21	6.1	
Hipoglucemia	3	0.7	3	0.9	0.729
SDR	20	4.4	32	9.4	0.006
SFA	18	4	10	2.9	0.561
Requerimiento de oxígeno	35	8.2	42	12.3	0.057
Intubación	4	0.9	8	2.3	0.140
Ictericia	3	0.7	8	2.3	0.064
Hidramnios					0.259
Normal	432	95.4	333	97.4	
Oligohidramnios	16	3.5	8	2.3	
Polihidramnios	5	1.1	1	0.3	

DMG: diabetes mellitus gestacional; SDR: síndrome de distrés respiratorio; SFA: sufrimiento fetal agudo

Los desenlaces maternos y fetales agrupados por trimestre al que se integraron al estudio se encuentran en los cuadros V y VI. En el primer trimestre, a excepción de una mayor incidencia de cesárea en el grupo de DMG no hay diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces. En cambio, si las pacientes son integradas en el segundo y tercero hubo diferencia limítrofe en la presencia de preeclampsia, cesárea, parto pretérmino, bajo peso al nacer, oligohidramnios y macrosomía en el grupo con DMG.

Discusión

Nuestro estudio muestra una notable reducción en los desenlaces materno-fetales con la implementación de un programa intensivo en mujeres con DMG.

La prevalencia de diabetes gestacional encontrada fue del 36.2%, cifra que se encuentra por arriba de las reportadas previamente a nivel nacional (34[3] y 30%).[4] Sin embargo, estos valores no sorprenden, debido a la epidemia de sobrepeso y obesidad que vive hoy el país y el mundo entero.[5,6,7]

Los factores de riesgo asociados a DMG en nuestro estudio fueron similares a la mayoría: edad ≥ 30 años, sobrepeso/obesidad, AHF de primera línea en DM2, resistencia a la insulina y multiparidad fueron los más prevalentes.[8,9]

Uno de los resultados más relevantes fue que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces maternos, a excepción de la alta prevalencia de cesárea en pacientes con DMG (82.5 frente a 62.9%, *p* = 0.000), lo cual ya ha sido informado por otros autores.[10,11] Es importante destacar la alta prevalencia de cesárea en pacientes sanas (62.9%), que puede correlacionarse con la importante presencia de sobrepeso, obesidad y otros factores cardiometabólicos en esta población.

La preeclampsia reportada en nuestro estudio (7.8%) resultó muy baja si se compara con otro estudio a nivel nacional;[12] sin embargo, fue mayor que lo reportado en países como China (2.3%),[13] Australia (3.4%)[14] y Suecia (6.1%).[15] De igual manera, la RMP (7.2%) e inducción del TDP (9.9%) fueron reportadas en prevalencias menores a Zhuang (17.2%)[16] y Preciado (76%),[17] respectivamente.

Igualmente, los desenlaces neonatales fueron muy similares entre mujeres con y sin DMG. Solo el SDR mostró diferencia significativa y con prevalencias menores (9.4%) a las de otros autores como Zhuang (14.5%),[16] Forsbach (72.7%)[18] y Preciado (9.9%).[17] Hubo una mayor prevalencia de aplicación de oxígeno en hijos de madres con DMG (12.3 frente a 8.2%), lo cual no alcanzó significación estadística (*p* = 0.57); es importante señalar que esto podría reflejar la práctica común de su aplicación de manera preventiva en nuestro hospital. La hipoglucemia neonatal es inferior (0.3%) al compararla con otros autores: Kim *et al.* (2.3%),[19] Preciado *et al.* (3%),[17] Forsbach *et al.* (5.4%)[18] y Hillier *et al.* (7.5%).[20]

Cuadro V Desenlaces maternos por trimestre

Desenlaces	Primer trimestre			Segundo trimestre			Tercer trimestre		
	Sanas (*n* = 31)	Con DMG (*n* = 26)	*p*	Sanas (*n* = 234)	Con DMG (*n* = 142)	*p*	Sanas (*n* = 190)	Con DMG (*n* = 177)	*p*
	n (%)	*n* (%)		*n* (%)	*n* (%)		*n* (%)	*n* (%)	
Preeclampsia	0	5 (19.2%)	0.122	13 (5.6%)	15 (10.6%)	0.050	11 (5.8%)	7 (4%)	0.291
Urogenital									
IVU	13 (41.9%)	8 (30.8%)	0.054	77 (32.9%)	53 (37.3%)	0.753	39 (20.5%)	54 (30.5%)	0.154
Cervicovaginitis	2 (6.5%)	0	0.776	10 (4.3%)	1 (0.7%)	0.516	5 (2.6%)	5 (2.8%)	0.418
Ambas	1 (3.2%)	0	0.801	2 (0.9%)	3 (2.1%)	0.628	3 (1.6%)	4 (2.3%)	0.995
RPM	2 (6.5%)	4 (15.4%)	0.443	20 (8.5%)	9 (6.3%)	0.339	9 (4.7%)	12 (6.8%)	0.241
Inducción TDP	8 (25.8%)	4 (15.4%)	0.535	18 (7.7%)	7 (4.9%)	0.707	30 (15.8%)	23 (13%)	0.339
Nacimiento									
Distócico	1 (3.2%)	0	0.595	7 (3%)	5 (3.6%)	0.776	7 (3.7%)	2 (1.1%)	0.504
Eutócico	13 (41.9%)	7 (28%)	0.021	83 (35.8%)	19 (13.6%)	0.297	57 (30%)	27 (15.3%)	0.084
Cesárea	17 (54.8%)	18 (72%)	0.039	142 (61.2%)	116 (82.9%)	0.266	126 (66.6%)	148 (83.6%)	0.024

DMG: diabetes mellitus gestacional; IVU: infección de las vías urinarias; RPM: ruptura prematura de membrana; TDP: trabajo de parto

Cuadro VI Desenlaces fetales por trimestre

Desenlaces	Primer trimestre			Segundo trimestre			Tercer trimestre		
	Sanas (*n* = 31)	DMG (*n* = 25)	*p*	Sana (*n* = 232)	DMG (*n* = 140)	*p*	Sana (*n* = 190)	DMG (*n* = 177)	*p*
	n (%)	*n* (%)		*n* (%)	*n* (%)		*n* (%)	*n* (%)	
Sexo									
Femenino	13 (41.9%)	16 (64%)	N/A	115 (49.6%)	62 (44.3%)	N/A	92 (48.4%)	84 (47.5%)	N/A
Masculino	18 (58.1%)	9 (36%)	N/A	117 (50.4%)	78 (55.7%)	N/A	98 (51.6%)	93 (52.5%)	N/A
Clasificación de peso									
Bajo	0	1 (4%)	0.215	17 (7.3%)	17 (12.1%)	0.024	7 (3.7%)	9 (5.1%)	0.053
Normal	28 (90.3%)	24 (96%)	0.246	206 (88.8%)	115 (82.1%)	0.995	165 (86.8%)	155 (87.6%)	0.240
Macrosómico	3 (9.7%)	0	0.665	9 (3.9%)	8 (5.7%)	0.014	18 (9.5%)	13 (7.3%)	0.026
Test de Capurro									
Pretérmino	1 (3.2%)	1 (3.8%)	0.279	29 (12.4%)	24 (16.9%)	0.003	10 (5.3%)	13 (7.3%)	0.026
Término	28 (80%)	25 (96.2%)	0.562	192 (82.1%)	114 (80.3%)	0.020	166 (87.4%)	161 (91%)	0.076
Postermino	2 (6.5%)	0	0.716	13 (5.6%)	4 (2.8%)	0.660	14 (7.4)	3 (1.7%)	0.517
Hipoglucemia	0	1 (4%)	0.420	2 (0.9%)	0	0.437	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0.617
SDR	0	0	-	17 (6.6%)	20 (12.4%)	0.052	4 (2.5%)	9 (5.8%)	0.164
SFA	1 (3.2%)	0	0.391	12 (5.2%)	8 (5.7%)	0.825	5 (2.6%)	2 (1.1%)	0.957
Oxígeno	0	1 (4%)	0.420	25 (10.8%)	23 (16.4%)	0.164	12 (6.3%)	18 (10.2%)	0.282
Intubación	0	0	-	2 (0.9%)	5 (3.6%)	0.113	2 (1.1%)	3 (1.7%)	0.970
Ictericia	0	0	-	2 (0.9%)	5 (3.6%)	0.094	1 (0.5%)	3 (1.7%)	0.363
Hidramnios									
Oligohidramnios	1 (3.2%)	0	0.903	13 (5.6%)	2 (1.4%)	0.033	2 (1.1%)	6 (3.4%)	0.303
Polihidramnios	0	0	-	5 (2.2%)	1 (0.7%)	0.998	0	0	-

DMG: diabetes mellitus gestacional; SDR: síndrome de distrés respiratorio; SFA: sufrimiento fetal agudo

El dato más importante que destacamos en nuestro estudio fue la baja incidencia de macrosomía (6.1%), una de las más bajas reportadas en la literatura: Hillier *et al.* 11.5%,[20] Billionnet *et al.* 15.7%.[21] y Agudelo *et al.* 88.9%.[22] Esto refleja los efectos del seguimiento, la intervención oportuna y el buen control metabólico producido por el programa y probablemente del alto uso de medicamentos como metformina en estos pacientes.

Se obtuvo una prevalencia de 11% de neonatos pretérmino, cifra menor comparada con los estudios de Stogianni,[23] Zhuang[16] y Preciado:[17] 12, 16.9 y 20.7%, respectivamente.

En relación con la mayor prevalencia de productos con bajo peso al nacer en mujeres con DMG frente a mujeres sanas, quizás se pueda explicar por la tendencia a resolver el embarazo más tempranamente y vía cesárea en mujeres con esta patología (70% antes de la SDG 38 en este grupo).

Como ya fue comentado, hubo diferencias en los desenlaces materno-fetales de acuerdo con el trimestre en que la paciente fue ingresada al estudio, y se presentaron los mejores resultados si las pacientes eran incluidas en el primero. Entre los desenlaces en el segundo trimestre, la RPM fue menor comparada con Forsbach (6.8 frente a 17%).[18] La hipoglucemia y la ictericia fueron también menores en relación con el estudio de Usamy (0 frente a 11% y 3.6% frente a 14.9%), respectivamente.[24] Por el contrario, la macrosomía y la cesárea fueron mayores en nuestra población (5.7 frente a 5.6% y 82.9 frente a 66.2%), respectivamente. En el último trimestre se observó una mayor prevalencia en SDR (5.8 frente a 0%), macrosomía (7.3 frente a 6.1% y preeclampsia (4 frente a 0%) comparado con los del estudio de Shindo *et al.*[25]

Conclusiones

Este trabajo muestra la importancia de implementar un programa de manejo y control intensivo en pacientes con DMG, el cual reduce de manera notable la incidencia de complicaciones conocidas hasta hacerlas prácticamente similares a aquellas de las mujeres embarazadas sin esta enfermedad. La implementación temprana de programas de este tipo ayudaría sin duda alguna a luchar frontalmente contra el problema de salud que representa la epidemia de hiperglucemia del embarazo y sus consecuencias a largo plazo, incluso en mujeres embarazadas que aun sin la enfermedad tienen factores de riesgo para DMG y que encontramos con alta prevalencia en nuestro estudio y seguramente seguirán aumentando en los próximos años, debido a la pandemia de obesidad y diabetes que tenemos hoy en día. Programas como estos que son de fácil implementación en hospitales públicos tendrían un impacto en la salud actual y a largo plazo podrían significar estrategias efectivas de prevención para estas enfermedades.

Agradecimientos

Al personal de Patología y Laboratorio Clínico, a los médicos adscritos, pasantes, y residentes del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional No. 6 y de la Unidad de Medicina Familiar No. 77 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Ciudad Madero, Tamaulipas.

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. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S13-27.
2. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A, et al. Gestational diabetes mellitus (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1): 91-102.
3. Hernández-Higareda S, Pérez-Pérez OA, Balderas-Peña LMA, Martínez-Herrera BE, Salcedo-Rocha AL, Ramírez-Conchas RE. Enfermedades metabólicas maternas asociadas a sobrepeso y obesidad pregestacional en mujeres mexicanas que cursan con embarazo de alto riesgo. Cirugia y Cirujanos (English Edition). 2017;85(4).
4. Reyes-Muñoz E, Parra A, Castillo-Mora A, Ortega-González C. Effect of the diagnostic criteria of the international association of diabetes and pregnancy study groups on the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban mexican women: A cross-sectional study. Endocrine Practice. 2012;18(2).
5. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 Presentación de resultados.
6. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. Available from: www.mdpi.com/journal/ijerph
7. Song Z, Cheng Y, Li T, Fan Y, Zhang Q, Cheng H. How do pregnant women's perceptions of obstetric forceps change according to their demographic background: a cross sectional study. BMC Pregnancy and Childbirth [Internet]. 2021; Available from: https://doi.org/10.1186/s12884-022-04615-0
8. Giannakou K, Evangelou E, Yiallouros P, Christophi CA, Middleton N, Papatheodorou E, et al. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. PLoS ONE. 2019;14(4).
9. Id KG, Evangelou E, Yiallouros P, Christophi CA, Middleton N, Papatheodorou E, et al. Risk factors for gestational

diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. 2019; Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215372
10. Phaloprakarn C, Tangjitgamol S. Risk score for predicting primary cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. BMC Pregnancy and Childbirth. 2020;20(1).
11. Oteng-Ntim E, Varma R, Croker H, Poston L, Doyle P. Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: Systematic review and meta-analysis. BMC Medicine. 2012;10.
12. Maestro C. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC Prevención, diagnóstico y tratamiento DE LA PREECLAMPSIA en segundo y tercer nivel de atención Evidencias y Recomendaciones [Internet]. 2017. Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html
13. Yang Y, le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. JAMA Network Open. 2021;
14. Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, Ford JB. Prevalence of pre-eclampsia, pregnancy hypertension and gestational diabetes in population-based data: Impact of different ascertainment methods on outcomes. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2012;52(1).
15. Östlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2004;113(1).
16. Zhuang W, Lv J, Liang Q, Chen W, Zhang S, Sun X. Adverse effects of gestational diabetes-related risk factors on pregnancy outcomes and intervention measures. Experimental and Therapeutic Medicine. 2020;
17. Preciado LML, Domínguez MCP, Morales JLF, Calle KC, Campo MNC, Castro DPC. Perfil clínico de pacientes con diabetes gestacional e incidencia de complicaciones neonatales en un centro de referencia materno-fetal colombiano. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2020;85(3).
18. Forsbach-Sanchez G, Vasquez-Lara J, Hernández-Herrera R, Támez-Pérez HE. Morbilidad neonatal asociada a diabetes gestacional. Revista médica. 2007;
19. Kim MH, Kwak SH, Kim SH, Hong JS, Chung HR, Choi SH, et al. Pregnancy outcomes of women additionally diagnosed as gestational diabetes by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study groups criteria. Diabetes and Metabolism Journal. 2019;43(6).
20. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. New England Journal of Medicine. 2021;384(10).
21. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. Diabetologia. 2017;60(4).
22. Agudelo-Espitia V, Parra-Sosa BE, Restrepo-Mesa SL. Factors associated with fetal macrosomía. Revista de Saude Publica. 2019;53.
23. Stogianni A, Lendahls L, Landin-Olsson M, Thunander M. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by diabetes, and control pregnancies, in Kronoberg, Sweden. BMC Pregnancy and Childbirth. 2019;19(1).
24. Usami T, Yokoyama M, Ueno M, Iwama N, Sagawa N, Kawano R, et al. Comparison of pregnancy outcomes between women with early-onset and late-onset gestational diabetes in a retrospective multi-institutional study in Japan. Journal of Diabetes Investigation. 2020;11(1).
25. Shindo R, Aoki S, Nakanishi S, Misumi T, Miyagi E. Impact of gestational diabetes mellitus diagnosed during the third trimester on pregnancy outcomes: a case-control study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2021;21(1).

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Factores de riesgo al ingreso asociados a intubación en pacientes con COVID-19

Risk factors at admission associated with intubation in patients with COVID-19

Mayra Estrada-Serrano[1a], Luis García-Covarrubias[2b], Aldo García-Covarrubias[2c], Juan Carlos Hernández-Rivera[2d], Adriana Santos-Mansur[3e]

Resumen

Introducción: se han encontrado tasas de intubación de hasta 33% en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Algunas cohortes han informado la presencia de disnea en el 84.1% de los pacientes intubados y este ha sido el único síntoma asociado con la intubación. La saturación de oxígeno < 90% y el aumento de la frecuencia respiratoria también han sido descritos como predictores de intubación.
Objetivo: analizar los factores de riesgo asociados a intubación en pacientes con COVID-19 al momento de su admisión hospitalaria.
Material y métodos: se realizó un estudio observacional, transversal, analítico y retrospectivo. El universo de estudio consistió en pacientes mayores de 18 años, hospitalizados por diagnóstico de infección por virus SARS-CoV-2 del 1 abril de 2020 al 31 abril de 2021 en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional.
Resultados: se analizaron un total de 300 pacientes. La media de edad de los pacientes intubados fue de 59.17 años (p < 0.001, intervalo de confianza del 95% [IC 95%] −9.994 a −3.299). En general, el 76.7% (230) de los pacientes tenía antecedentes de una o más comorbilidades preexistentes, incluida la hipertensión en 42.3% (127), la obesidad en 36.7% (110) y la diabetes mellitus en 34.3% (103).
Conclusiones: las principales características clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en nuestro centro que requirieron de intubación son muy similares a las observadas en distintos centros, entre ellas el sexo masculino, la edad mayor de 50 años y la obesidad, que fueron las más prevalentes.

Abstract

Background: Intubation rates up to 33% have been found in patients diagnosed with COVID-19. Some cohorts have reported the presence of dyspnea in 84.1% of intubated patients, being this the only symptom associated with intubation. Oxygen saturation < 90% and increased respiratory rate have also been described as predictors of intubation.
Objective: To analyze the risk factors associated with intubation in patients hospitalized for COVID-19 at their admission.
Material and methods: An observational, retrospective, analytical, cross-sectional study was carried out. The universe of study consisted of patients over 18 years of age hospitalized due to a diagnosis of SARS-CoV-2 virus infection from April 1, 2020 to April 31, 2021 in the Hospital de Especialidades (Specialties Hospital) "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" at the National Medical Center.
Results: The mean age of intubated patients was 59.17 years (95% confidence interval [95% CI] −9.994 to −3.299, p < 0.001). Overall, 76.7% (230) of patients had a history of one or more preexisting comorbidities, including hypertension in 42.3% (127), obesity in 36.7% (110), and diabetes mellitus in 34.3% (103).
Conclusions: The main clinical characteristics of patients hospitalized for COVID-19 in our center who required intubation are very similar to those observed in different centers, including male sex, age over 50 years and obesity, which were the most common.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello. Ciudad de México, México
[2]Secretaría de Salud, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Departamento de Cirugía. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Gastrocirugía. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-0749-8983[a], 0000-0003-3687-5397[b], 0000-0002-4014-5314[c], 0000-0002-4038-5756[d], 0000-0001-9468-2767[e]

Palabras clave
COVID-19
Intubación
Factores de Riesgo
Ingreso
Síntomas

Keywords
COVID-19
Intubation
Risk Factors
Admission
Symptoms

Fecha de recibido: 12/06/2022

Fecha de aceptado: 08/08/2022

Comunicación con:
Luis García Covarrubias
asfa@live.com.mx
55 5762 0342

Cómo citar este artículo: Estrada-Serrano M, García-Covarrubias L, García-Covarrubias A, Hernández-Rivera JC, Santos-Mansur A. Factores de riesgo al ingreso asociados a intubación en pacientes con COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):68-74.

Introducción

La enfermedad denominada COVID-19 fue declarada pandemia en marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El virus SARS-CoV-2, causante de esta enfermedad, ha infectado a millones de seres humanos y ha provocado más de 3.5 millones de muertes en todo el mundo.[1] Las personas de edad avanzada y aquellas con comorbilidades, como diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar, asma, bronquitis y trastornos cardiovasculares, son las más propensas a desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria y las que más en riesgo están de morir.[2] En su presentación inicial de los pacientes en el *triage* respiratorio, ciertos hallazgos han sido asociados con la necesidad de ventilación mecánica durante la hospitalización, y se han encontrado tasas de intubación de hasta un 33% en pacientes con diagnóstico de la enfermedad COVID-19.[2,3] Algunas cohortes han informado la dificultad respiratoria como síntoma inicial, y hasta en el 84.1% de los pacientes intubados esta fue el único síntoma asociado con la necesidad de ventilación mecánica. La saturación de oxígeno < 90% y el aumento de la frecuencia respiratoria también fueron descritos como predictores de intubación.[3] Sin embargo, cada uno de estos predictores estuvo ausente en más de la mitad de los pacientes que finalmente fueron intubados en dicha cohorte.[3] Además de ser asociada con la intubación, la edad avanzada y el tiempo transcurrido hasta la extubación han sido descritos como predictores de mortalidad.[3,4] En otro estudio de cohorte se encontró que entre los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI), la mayoría eran de género masculino, mayores de 60 años y con una alta prevalencia de comorbilidades.[5] En Wuhan se analizaron las características clínicas de pacientes con COVID-19 que requirieron intubación. Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron la hipertensión (42%), seguidas por enfermedad coronaria (25%) y la diabetes (18%).[6]

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional y analítico en una cohorte retrospectiva. Se revisaron los estudios epidemiológicos realizados a los pacientes al momento de su ingreso al hospital y los expedientes clínicos de los hospitalizados, todos ellos mayores de 18 años, en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico de infección por virus SARS-CoV-2, del 1 abril de 2020 al 31 abril de 2021. El cálculo del tamaño de la muestra fue a conveniencia en el periodo de tiempo descrito; se excluyeron aquellos pacientes con expedientes clínicos incompletos, referidos a otro centro médico para su atención y aquellos a los que se les descartó infección por virus SARS-CoV-2 por PCR, ya estando hospitalizados con ese diagnóstico inicial. Se describieron las características demográficas, la sintomatología inicial, las comorbilidades y los signos vitales a su ingreso hospitalario, así como el desenlace primario (intubación o no) y el secundario (defunción o no). Además, se revisó la telerradiografía de tórax tomada el día de la admisión hospitalaria y se evaluó como anormal si presentaba alguna de las siguientes características: al evidenciar datos de consolidación, derrame pleural, imagen en vidrio despulido o infiltrados múltiples bilaterales.

En cuanto al análisis estadístico, el análisis para variables cualitativas se realizó con prueba de chi cuadrada y para variables cuantitativas se utilizó *t* de Student o *U* de Mann-Whitney, según su distribución. Se calculó el riesgo de intubación según los síntomas iniciales, las comorbilidades y las características clínicas entre los pacientes intubados y los no intubados. Se hizo una regresión logística de variables seleccionadas de importancia para informar las razones de momios (RM). Se realizó una validación cruzada de exclusión para evaluar la discriminación del modelo de regresión logística final. Se consideró como significativa una $p < 0.05$. Se utilizó el programa SPSS 24.0. (IBM, USA, 2021) La selección de pacientes se realizó una vez que el protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación de nuestro centro, con aprobación a su vez del consentimiento informado, y conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud, con número de registro R-2021-3601-184.

Resultados

Se incluyó a 300 pacientes hospitalizados en nuestro centro del 1 de abril de 2020 al 31 abril de 2021 con diagnóstico de infección por virus SARS-CoV-2 que cumplieron con los criterios de selección. La media de edad de los pacientes intubados fue de 59.17 años ($p < 0.001$, IC −9.994 a −3.299), de los cuales 129 (43%) eran hombres, 91 (30.3%) tenían un IMC de 30 o más y 18 (6%) tenían tabaquismo positivo (cuadro I).

En general, el 76.7% (230) de los pacientes tenía antecedentes de una o más comorbilidades preexistentes, incluida la hipertensión 42.3% (127), la obesidad 36.7% (110) y la diabetes mellitus 34.3% (103). Del resto de las comorbilidades consultadas, solo el asma fue significativa y ningún paciente con este padecimiento requirió intubación. ($p = 0.033$) (cuadro II).

De los pacientes intubados, 156 (52%) presentaron tos previa a su hospitalización, 171 (57%) disnea y 102 (34%) mialgias (cuadro III).

En total 203 pacientes requirieron de intubación, de los cuales 174 (58%) tuvieron una estancia hospitalaria

Cuadro I Características demográficas, signos vitales y principales antecedentes relevantes al momento del ingreso hospitalario

Variable	No intubado (*n* = 97)	Intubado (*n* = 203)	Total (*n* = 300)	*p*
Edad*	52.53 ± 13.48	59.17 ± 14.30	57.02 + 14.36	0.001†
≤ 50, *n* (%)	47 (15.7)	52 (17.3)	99 (33)	
> 50, *n* (%)	50 (16.7)	151 (50.3)	201 (67)	0.001‡
Sexo Hombre, *n* (%)	59 (30.1)	137 (69.9)	196 (100)	0.905‡
IMC*	28.22 ± 5.02	30.43 + 6.07	29.71 + 5.84	0.001†
< 30, *n* (%)	64 (36.4)	112 (63.6)	176 (100)	
30 o más, *n* (%)	33 (26.6)	91 (73.4)	124 (100)	0.049‡
FR*	22.34 ± 3.55	25.62 + 5.33	24.56 + 5.06	0.001†
Taquipnea	34 (20.6)	131 (79.4)	165 (100)	0.001†
FC*	102.38 ± 18.76	104.06 + 18.28	103.52 + 18.43	0.466†
Taquicardia	53 (30.6)	120 (69.4)	173 (100)	0.463†
SO_2 ingreso*	82.01 ± 13.77	66.71 ± 17.72	71.66 + 18.01	0.001†
SO_2 anormal	73 (27.4)	193 (72.6)	266 (100)	0.001†
Temperatura*	36.73 ± 0.98	36.66 + 0.823	36.69 ± 0.87	0.561†
Tabaquismo, *n* (%)	18 (40.9)	26 (59.1)	44 (100)	0.222§
RX anormal	91 (31)	202 (68.9)	293 (100)	0.005 §
Esteroide al inicio, *n* (%)	33 (17.6)	155 (82.4)	188 (100)	0.001‡

IMC: índice de masa corporal; FR: frecuencia respiratoria al ingreso; SO_2: saturación de oxígeno; FC: frecuencia cardiaca al ingreso; Rx: radiografía de tórax
*Expresada en promedio y desviación estándar
†Prueba *t* de Student, ‡prueba chi cuadrada, §prueba exacta de Fisher. Una $p \leq 0.05$ fue significativa

Cuadro II Presencia y tipo de comorbilidades por grupos

Variable	No intubado (*n* = 97) *n* (%)	Intubado (*n* = 203) *n* (%)	Total *n* (%)	*p*
Comorbilidades: sí	77 (33.5)	153 (66.5)	230 (100)	0.469‡
Diabetes	27 (26.2)	76 (73.8)	103 (100)	0.119‡
EPOC	3 (50)	3 (50)	6 (100)	0.392‡
Asma	3 (1)	0 (0)	3 (1)	0.033†
Hipertensión	28 (22)	99 (78)	127 (100)	0.001†
EVC	11 (45.8)	13 (54.2)	24 (100)	0.172‡
Obesidad	30 (27.3)	80 (72.7)	110 (100)	0.154†
ERC	12 (42.9)	16 (57.1)	28 (100)	0.211‡

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVC: enfermedad vascular cerebral; ERC: enfermedad renal crónica. †Prueba de chi cuadrada, ‡prueba exacta de Fisher. Una $p \leq 0.05$ fue significativa

> 7 días, 67 (22.3%) ameritaron traqueostomía (de estos el 51.5% falleció) con una mortalidad mayor entre los pacientes intubados (92.5%) (cuadro IV).

De las variables estudiadas, la frecuencia respiratoria ≥ 24 al ingreso del paciente fue la que más aumentó el riesgo de intubación, así como el índice de masa corporal; sin embargo, esta no fue significativa (cuadro V). La saturación de oxígeno < 90 al ingreso del paciente fue significativa e incrementó el riesgo de intubación (cuadro V).

A su vez, el uso de esteroide al comienzo de los síntomas aumentó significativamente el riesgo de defunción, así como la edad > 50 años, el haber requerido de traqueostomía, el antecedente de cefalea y la anosmia (cuadro VI).

Discusión

En un par de estudios retrospectivos encontraron que la mediana de edad de todos los pacientes fue de 63 años y el 62.8% eran hombres, y de estos el 43% resultó intubado.

Cuadro III Presencia y tipo de síntomas signos al ingreso hospitalario por grupos

Variable	No intubado (*n* = 97) *n* (%)	Intubado (*n* = 203) *n* (%)	Total *n* (%)	*p*
Número de síntomas				
≤ 2	23 (47.9)	25 (52.1)	48 (100)	
3 a 4	48 (42.9)	64 (57.1)	112 (100)	
≥ 5	26 (18.6)	114 (81.4)	140 (100)	0.001†
Fiebre	71 (30.2)	164 (69.8)	235 (100)	0.138‡
Tos	59 (27.4)	156 (76.2)	215 (100)	0.004†
Cefalea	43 (30.3)	99 (69.7)	142 (100)	0.537†
Disnea	67 (28.2)	171 (71.8)	238 (100)	0.002†
Dolor torácico	19 (18.1)	86 (81.9)	105 (100)	0.001†
Odinofagia	18 (17.5)	85 (82.5)	103 (100)	0.001‡
Mialgias	23 (18.4)	102 (81.6)	125 (100)	0.001†
Artralgias	14 (19.7)	57 (80.3)	71 (100)	0.009‡
Anosmia	9 (32.1)	19 (67.9)	28 (100)	1.000‡
Disgeusia	5 (31.3)	11 (68.8)	16 (100)	1.000‡
Rinorrea	3 (8.6)	32 (91.4)	35 (100)	0.001‡
Conjuntivitis	4 (22.2)	14 (77.8)	18 (100)	0.441‡
Diarrea	16 (32)	34 (68)	50 (100)	1.000‡
Dolor abdominal	12 (52.5)	11 (47.8)	23 (100)	0.061‡
Vómito	8 (50)	8 (50)	16 (100)	0.167‡

†Prueba chi cuadrada, ‡Prueba exacta de Fisher. Una $p \leq 0.05$ fue significativa

Cuadro IV Curso hospitalario y desenlace en pacientes intubados con infección por Covid-19

Variable	No intubado (*n* = 97) *n* (%)	Intubado (*n* = 203) *n* (%)	Total *n* (%)	*p*
Número días EIH				
7 o menos	43 (59.7)	29 (40.3)	72 (100)	
> 7	54 (18%)	174 (58%)	228 (76%)	0.001†
Número días IOT				
0	97 (100)	0 (0)	97 (100)	
1 a 7	0 (0)	54 (100)	54 (100)	
> 7	0 (0)	148 (100)	148 (100)	0.001†
Traqueostomía si	1 (1.5)	67 (98.5)	68 (100)	0.001‡
Defunción si	12 (7.5)	148 (92.5)	160 (100)	0.001‡

EIH: estancia intrahospitalaria; IOT: intubación orotraqueal. †Prueba chi cuadrada, ‡Prueba E. Fisher. *p* significativa < 0.05

Encontramos que los pacientes de edad avanzada y con obesidad fueron los que tuvieron peor desenlace, lo cual ha sido confirmado en otros estudios como marcadores independientes de mal pronóstico.[7,8,9] En lo que concierne al cuadro clínico inicial, los síntomas más frecuentes al ingreso reportados en las primeas olas de la pandemia fueron fiebre (de 53% a 79.1%), tos seca (62.8% a 66%) y disnea (32% a 55.8%). Dichos resultados fueron muy parecidos a los observados en nuestro estudio.[9,10]

La anosmia y la disgeusia son síntomas comunes en pacientes con COVID-19 y pueden presentarse de manera temprana en el curso clínico de la infección.[8,9,10] Con respecto a estas dos, encontramos frecuencias más bajas que las reportadas en otras series, al igual que otro signo descrito: la diarrea (< 15%).[8,9,10] La duración de la estancia hospitalaria en nuestro estudio fue > 7 días en el 76% de los pacientes y la mortalidad entre los pacientes intubados fue mayor que en otras cohortes en las que fue del 30 al 50%.[11,12]

Cuadro V Modelo de regresión logística multivariable para riesgo de intubación

Variable	RM	IC 95%	*p*
IMC	1.059	1.004 a 1.118	0.36
FR	1.1	1.029 a 1.195	0.007
SO_2	0.956	0.936 a 0.976	0.001
Odinofagia	0.389	0.194 a 0.780	0.008
Uso de esteroides al inicio	0.283	0.154 a 0.520	0.001

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; FR: frecuencia respiratoria; SO_2: saturación de oxígeno. Una $p \leq 0.05$ fue significativa

Cuadro VI Modelo de regresión logística multivariable para riesgo de defunción en pacientes con infección por COVID-19

Variable	RM	IC 95%	*p*
Traqueostomía	2.840	1.140 a 7.078	0.025
SO_2	0.976	0.957 a 0.996	0.017
Uso de esteroide al inicio	5.180	1.945 a 13.794	0.001
Edad	1.061	1.034 a 1.087	0.001
Temperatura	2.593	0.910 a 7.391	0.075
Cefalea	2.458	1.269 a 4.759	0.008
Intubación	0.014	0.005 a 0.041	0.001
Días de intubación	0.905	0.854 a 0.959	0.001
Anosmia	2.754	.967 a 7.842	0.058

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; SO_2: saturación de oxígeno. Una $p \leq 0.05$ fue significativa

Durante los meses iniciales de la pandemia, se habían informado tasas de intubación en Wuhan del 47%,[13] y en otros centros de entre 5 y 88%; en nuestra cohorte fue del 67.7%. Estas diferencias pueden deberse a que nuestro centro fue utilizado como hospital de referencia para pacientes graves, al tamaño de nuestra muestra y a los diferentes criterios de intubación.[11,12,13] Asimismo, ya se han demostrado los factores que agravan la enfermedad por COVID-19 (como enfermedades crónicas, la edad mayor 50 años, el tabaquismo, o el índice de masa corporal) y que podrían acelerar la necesidad para la intubación endotraqueal,[14] aunque nosotros no encontramos significación estadística.

Con respecto a la obesidad, descrita como agravante, en una cohorte retrospectiva de 2466 pacientes obesos, 533 (22%) fueron intubados y 627 (25%) fallecieron, y tenían un mayor riesgo de intubación o muerte, principalmente entre aquellos con obesidad grado III, (razón de momios [RM] 1.6),[15] lo cual es similar a lo encontrado en este estudio y que también ha sido relacionado (RM 2.53; 1.47-4.35) junto con la cefalea (RM 0.17, 0.04-0.72) y la disnea, como riesgo de intubación y muerte, lo cual es equiparable con nuestros resultados.[16]

En un estudio realizado en población mexicana, se registró la hipertensión arterial como la enfermedad crónica más prevalente en pacientes con COVID-19 y también se encontró que pacientes con asma tuvieron una menor prevalencia de hospitalización, intubación y defunción,[17] lo cual es similar a nuestros resultados. En esta revisión ningún paciente con asma requirió de intubación ($p = 0.033$) y el tabaquismo no tuvo efecto sobre la intubación ni la mortalidad, en comparación con otros autores, donde ambos factores fueron protectores para intubación y muerte.[18,19] La saturación > 90%, el uso de esteroide al inicio, la edad mayor de 50 años, la temperatura > 38 grados, la cefalea y la anosmia aumentaron el riesgo para defunción, no así con respecto al riesgo de intubación, lo cual también ha sido observado en otras cohortes, con excepción de la cefalea y la anosmia como predictores de mortalidad, los cuales no se habían descrito previamente como tales.[20,21] De los pacientes intubados, encontramos que a 67 (22.3%) se les realizó traqueostomía, de los cuales fallecieron 35 (51.5%) y se le hizo traqueostomía a un solo paciente sin intubación previa por intubación difícil, por lo que debemos considerar que la traqueostomía es una solución adecuada para los pacientes en protocolo de retiro de la ventilación mecánica.[20,21] Así, no hay pruebas suficientes para recomendar la traqueostomía temprana en lugar de la intubación orotraqueal para prevenir complicaciones o reducir la mortalidad.[22,23,24]

Por otra parte, si bien existen clasificaciones radiológicas para determinar el grado de severidad de los pacientes con COVID-19 que han sido validadas como las clasificaciones COVID-19 *Reporting and Data System* (CORADS) y *Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest Computed Tomography Findings Related to COVID-19* (RSNA),[25] la evaluación de las mismas no era parte de los objetivos de este estudio, ya que al basarse la valoración inicial en el *triage* de urgencias, la mayoría de los pacientes no contaban con tomografía para valorar dichas escalas.

Se observó un patrón diferente de características y resultados en pacientes hospitalizados con COVID-19 en la fase temprana de la primera y segunda ola en comparación con las olas posteriores, como lo demuestran otros estudios en el mundo, con pacientes más jóvenes con menos comorbilidades, menos hospitalizaciones, y una disminución en la gravedad y la mortalidad,[26] lo que también se ha asociado a menos patogenicidad de la variante ómicron comparada con sus antecesoras alfa y delta.[27]

Las principales limitantes de nuestro estudio fueron que al ser un centro de referencia de tercer nivel, encontramos un sesgo de selección al ingresar principalmente en nuestro hospital a enfermos graves, además de que al haberse realizado esta investigación en pacientes al inicio de la pan-

demia, se tenía el peor pronóstico, ya que se desconocía el mejor manejo y tratamiento, y ningún paciente se encontraba inmunizado por alguna vacuna al no haber estado en ese tiempo disponibles aún, lo cual quedó demostrado posteriormente en uno de los primeros metaanálisis de los diferentes tipos de vacunas, dado que la efectividad de la vacunación fue de hasta el 95%, con escasos efectos secundarios principalmente artralgias, fiebre y diarrea.[28]

Conclusiones

Las principales características clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en nuestro centro que requirieron de intubación son muy similares a las observadas en otros centros de referencia, entre ellas el sexo masculino, la edad (ser mayor de 50 años) y la obesidad, que fueron las más prevalentes.

El índice de masa corporal > 30, la frecuencia respiratoria > 24, la saturación de oxígeno < 90%, la odinofagia, el uso de esteroides al inicio de la enfermedad, así como ser mayor de 50 años podrían servir como factores predictores para la intubación. Actualmente el uso de las vacunas ha modificado la historia natural de la enfermedad por COVID-19 grave, lo cual refuerza la necesidad de la inmunización mediante la vacunación en la población general.

Agradecimientos

Agradecemos al Servicio de Archivo Clínico del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI por las facilidades prestadas para la revisión de expedientes clínicos.

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. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? Acta Trop. 2021;214:105778. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105778
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Hur K, Price CPE, Gray EL, Gulati RK, Maksimoski M, Racette SD, et al. Factors Associated with Intubation and Prolonged Intubation in Hospitalized Patients With COVID-19. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;163(1):170-8. doi: 10.1177/0194599820929640.
4. Suardi LR, Pallotto C, Esperti S, Tazzioli E, Baragli F, Salomoni E, et al. Risk factors for non-invasive/invasive ventilatory support in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study within a multidisciplinary approach. Int J Infect Dis. 2020;100:258-63. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.012
5. Thomson RJ, Hunter J, Dutton J, Schneider J, Khosravi M, Casement A, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort study. PLoS One. 2020;15(12):e0243710. doi: 10.1371/journal.pone.0243710
6. Zhang Q, Shen J, Chen L, Li S, Zhang W, Jiang C, et al. Timing of invasive mechanic ventilation in critically ill patients with coronavirus disease 2019. J Trauma Acute Care Surg. 2020;89(6):1092-8. doi: 10.1097/TA.0000000000002939
7. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora, S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. Metabolism. 2020;108:154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262
8. Monárrez J, Zubía C, Reyes L, Castillo JP, Castañeda JE, Herrera AS, et al. Clinical Factors Associated with COVID-19 Severity in Mexican Patients: Cross-Sectional Analysis from a Multicentric Hospital Study. Healthcare (Basel). 2021;9(7):895. doi: 10.3390/healthcare9070895
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
10. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;163(1):3-11. doi: 10.1177/0194599820926473
11. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. Intensive Care Med. 2021;47(1):60-73. doi: 10.1007/s00134-020-06294-x
12. Romero-Gameros CA, Colin-Martínez T, Waizel-Haiat S, Vargas-Ortega G, Ferat-Osorio E, Guerrero-Paz JA, et al. Diagnostic accuracy of symptoms as a diagnostic tool for SARS-CoV 2 infection: A cross-sectional study in a cohort of 2173 patients. BMC Infect Dis. 2021;21:1-11. doi: 10.1186/s12879-021-05930-1
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
14. Mohammadi M, Khafaee Pour Khamseh A, Varpaei HA. Invasive Airway “Intubation” in COVID-19 Patients; Statistics, Causes, and Recommendations: A Review Article. Anesth Pain Med. 2021 Jul 9;11(3):e115868. doi: 10.5812/aapm.115868.

15. Anderson MR, Geleris MD, Anderson DR, Zucker J, Nobel YR, Freedberg D, et al. Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection A Retrospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020;173(10):782-90. doi: 10.7326/M20-3214.
16. Gil A, Miró O, Piñera P, Burillo G, Jiménez S, Martín A, et al. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. Emergencias 2020;32:233-41.
17. Pérez MA, Valdés J, Ortiz L. Características clínicas y gravedad de COVID-19 en adultos mexicanos. Gac Med Mex. 2020;156:379-38. doi: 10.24875/GMM.20000430
18. Hernández DR, González MA, Romo DK, Lima R, Hernández IA, Lumbreras M, et al. Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Noncommunicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico. Arch Med Res. 2020;51(7):683-9. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.07.003
19. Surendra H, Elyazar I, Djaafara BA, Ekawati LL, Saraswati K, Widyastuti VA, et al. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study. Lancet Reg Health West Pac. 2021; 9:100108. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100108
20. Ebinger JE, Achamallah N, Ji H, Claggett BL, Sun N, Botting P, et al. Pre-existing traits associated with Covid-19 illness severity. PLoS One. 2020;15(7): e0236240. doi: 10.1371/journal.pone.0236240
21. COVIDTrach collaborative. the outcomes of mechanically ventilated COVID-19 patients undergoing tracheostomy in the UK. Br J Surg. 2020;107(12):e583-4. doi: 10.1002/bjs.12020
22. Raimondi N, Vial MR, Calleja J, Quintero A, Cortés A, Celis E, et al. Evidence-based guidelines for the use of tracheostomy in critically ill patients. J Crit Care. 2017;38:304-18. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.10.009
23. McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ, Pandian V, Arora A, Cameron TS, et al. Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance. Lancet Respir Med. 2020;8(7):717-25. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30230-7
24. Mattioli F, Fermi M, Ghirelli M, Molteni G, Sgarbi N, Bertellini E, et al. Tracheostomy in the COVID-19 pandemic. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2020;277:2133-5. doi: 10.1007/s00405-020-05982-0
25. Fonseca EKUN, Loureiro BMC, Strabelli DG, Farias LPG, Garcia JVR, Gama VAA, et al. Evaluation of the RSNA and CORADS classifications for COVID-19 on chest computed tomography in the Brazilian population. Clinics (Sao Paulo). 2021;76:e2476. doi: 10.6061/clinics/2021/e2476
26. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. JAMA. 2022;327(6):583-4. doi: 10.1001/jama.2021.24868
27. Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Influenza and Other Viruses in the Acutely Ill (IVY) Network. Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. JAMA. 2021;326(20):2043-54. doi: 10.1001/jama.2021.19499
28. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, Mohammadi M, Razizadeh MH, Turner DL, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Vaccines (Basel). 2021;9(5):467. doi: 10.3390/vaccines9050467

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Índices hematológicos asociados con mortalidad en pacientes críticos con COVID-19

Hematological indices associated with mortality in critically ill patients with COVID-19

Aura Angélica López-García[1a], Miguel Ángel Ramos-Choreño[1b], Luis Alejandro Sánchez-Hurtado[2c], Laura Romero-Gutiérrez[2d], Salvador Calleja-Alarcón[2e], Araceli Gudiño-Turrubiates[2f], Natividad Neri-Muñoz[3g], Jesús Manuel Ponce-Sánchez[2h], Tania Colín-Martínez[4i]

Resumen

Introducción: la enfermedad por COVID-19 ha representado una de las amenazas más importantes para la salud. La forma más grave es el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). La respuesta inflamatoria puede ocasionar cambios hematológicos.
Objetivo: determinar la asociación entre el Índice neutrófilo/linfocito (INL) y el volumen plaquetario medio (VPM) asociado con la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 y SIRA.
Material y métodos: se hizo un estudio de corte retrospectivo en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital público, con pacientes en estado crítico por COVID y en ventilación mecánica. Se registraron las características clínicas de ingreso y severidad de la enfermedad. El punto final fue la condición de egreso de la UCI.
Resultados: se reunieron 162 sujetos, 103 fueron hombres, con edad promedio de 54.54 ± 13.53 años. El 66.7% murieron en la UCI. El INL tuvo un área bajo la curva (aROC) de 0.62, con un punto de corte para mortalidad > 7.04, sensibilidad del 94.4% y especificidad del 29.63%. El VPM tuvo una aROC de 0.65 con un punto de corte > 9.5, sensibilidad de 30.84% y especificidad de 92.59%; finalmente, el APACHE II tuvo una ROC de 0.67, con un punto de corte > 14, sensibilidad de 51.4% y especificidad de 80%. El INL presentó una razón de momios (RM) de 5.02, el VPM una de 2.06 y el puntaje APACHE II una de 1.16.
Conclusiones: el INL, el VPM y el APACHE II al ingreso a la UCI están asociados con la mortalidad para los pacientes críticos con COVID-19.

Abstract

Background: The COVID-19 disease has represented one of the most important threats to health. The most severe form is acute respiratory distress syndrome (ARDS). The inflammatory response can cause hematologic changes.
Objective: To determine the association between the Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and the mean platelet volume (MPV) associated with mortality in critically ill patients with COVID-19 and ARDS.
Material and methods: A retrospective study was carried out in an intensive care unit (ICU) in a public hospital, with patients in critical condition due to COVID-19 and on mechanical ventilation. The clinical characteristics of admission and severity of the disease were recorded. The end point was the ICU discharge condition.
Results: 162 subjects were gathered, 103 were men, with a mean age of 54.54 ± 13.53 years. 66.7% died in the ICU. The NLR had an area under the curve (aROC) of 0.62, with a cut-off point for mortality of > 7.04, sensitivity of 94.4%, specificity of 29.63%. The VPM had an aROC of 0.65 with a cut-off point > 9.5, sensitivity of 30.84%, and specificity of 92.59%; finally, the APACHE II had an aROC of 0.67 with a cut-off point > 14, sensitivity of 51.4% and specificity of 80%. The NLR presented an odds ratio (OR) of 5.02, the VPM 2.06 and the APACHE II score 1.16.
Conclusions: NLR, MPV, and APACHE II at ICU admission are associated with mortality for critically ill patients with COVID-19.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 47, Unidad de Cuidados Intensivos. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Cuidados Intensivos. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Dirección Médica. Ciudad de México, México
[4]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Admisión Continua. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-9621-8471[a], 0000-0002-2834-5946[b], 0000-0001-5662-7679[c], 0000-0002-7756-4416[d], 0000-0002-9530-6891[e], 0000-0002-3147-4255[f], 0000-0003-0028-4026[g], 0000-0002-4197-9425[h], 0000-0002-2501-5546[i]

Palabras clave
COVID-19
Estado Crítico
Volumen Plaquetario Medio
Mortalidad

Keywords
COVID-19
Critically Ill
Mean Platelet Volume
Mortality

Fecha de recibido: 26/06/2022

Fecha de aceptado: 17/08/2022

Comunicación con:
Luis Alejandro Sánchez Hurtado
luis.sanchezhur@imss.gob.mx
55 5627 6900, extensión 21445

Cómo citar este artículo: López-García AA, Ramos-Choreño MA, Sánchez-Hurtado LA, Romero-Gutiérrez L, Calleja-Alarcón S, Gudiño-Turrubiates A *et al.* Índices hematológicos asociados con mortalidad en pacientes críticos con COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):75-81.

Introducción

La enfermedad por el coronavirus del 2019 (COVID-19) es causada por el virus SARS-CoV-2, el cual ha representado una de las amenazas más importantes para la salud y la seguridad pública.[1,2] Solo el 5% desarrolla un estado de enfermedad crítica con alto riesgo de mortalidad debido al desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).[3,4] Se ha intentado identificar diferentes marcadores pronósticos de fácil y rápido acceso en este grupo de pacientes. Se ha demostrado que el volumen plaquetario medio (VPM) y el Índice neutrófilo/linfocito (INL) tiene un valor pronóstico importante en diferentes afecciones inflamatorias, como la sepsis, el infarto de miocardio y otros procesos inflamatorios.[5,6,7] Ambos biomarcadores pueden ser modificados por el efecto de diferentes agentes inmunes, como las citoquinas y las hormonas durante situaciones de estrés.[7] El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre la INL y el VPM asociado con la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Material y métodos

Estudio observacional de cohortes retrospectivo, llevado a cabo en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital público, durante el primer brote de COVID-19 en la Ciudad de México (de mayo a julio de 2020). Se incluyeron todos los pacientes críticos con COVID-19 confirmados por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para ARN viral con soporte de ventilación mecánica y SIRA, definido de acuerdo con los criterios de Berlín al ingreso a la UCI.[8] Se registraron las variables demográficas, clínicas, así como las puntuaciones de severidad por APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), disfunción orgánica por SOFA (*Sequential Organ Failure Assesment*) y MexSOFA (*Mexican Sequential Organ Failure Assesment*) en el momento del ingreso a la UCI. Se revisó un hemograma completo al ingreso a la UCI y se determinó el INL al dividir los neutrófilos totales por los linfocitos, además de que se midió el VPM. Finalmente, se calcularon las tasas de mortalidad en la UCI por cualquier causa.

Para el análisis de datos, se utilizaron estadísticas descriptivas, además de estadísticas paramétricas y no paramétricas para compararlas. La asociación se determinó por razón de momios (RM), calculada por regresión logística múltiple con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El mejor punto de corte de los biomarcadores se realizó para discriminar a los sujetos en riesgo de muerte mediante el análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC). Se utilizó el índice de Youden para determinar el punto con mejor sensibilidad y especificidad, para posteriormente calcular sus valores predictivos positivo y negativo, y la razón de verosimilitud positiva y negativa. En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Para el análisis se utilizó el programa MedCalc, versión 20.111. La aprobación ética fue otorgada por el comité de investigación local institucional, con el número R-2020-3601-110.

Resultados

Se reunió un total de 186 sujetos durante el periodo de evaluación establecido. De este grupo, se eliminaron ocho por no contar con datos completos y al momento del análisis 14 tenían pruebas de SARS-CoV-2 negativas y dos sujetos aún permanecían hospitalizados, por lo que para el análisis de los datos se incluyeron un total de 162 sujetos en el análisis, de los cuales el 63.6% eran hombres (*n* = 103). La edad media de todos los sujetos fue de 54.54 ± 13.53 años. El 95.68% de los sujetos (*n* = 155) tenían al menos una comorbilidad y predominaron aquellos con tres comorbilidades con el 30.25% (*n* = 49), el 27.78% tenían dos comorbilidades, seguida del 18.51% con cuatro comorbilidades. De las comorbilidades con mayor presencia encontramos que la hipertensión arterial sistémica fue la más frecuente con un 41.4% (*n* = 67), seguida de la obesidad con 40.1% (*n* = 65), la diabetes mellitus con 35.2% (*n* = 57), la dislipidemia un 10.5% (*n* = 17), la enfermedad renal crónica con 7.4% (*n* = 12) y finalmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un 3.7 (*n* = 6). La mediana de tiempo hasta el inicio de los síntomas e ingreso en la UCI fue de 9 días con un rango intercuartílico (RIC) de 6-14 días. Mientras que la mediana de estancia en la UCI fue de 9 días con un RIC de 6-15 días. La mortalidad en UCI de este grupo de pacientes fue del 66.7% (*n* = 108). Encontramos diferencias en diversos aspectos clínicos, como la edad, la puntuación APACHE II, la puntuación SOFA al ingreso a la UCI y la puntuación MEXSOFA al ingreso a la UCI. Las características completas se presentan en el cuadro I.

Al evaluar los resultados de laboratorio en el momento del ingreso a la UCI, encontramos diversas diferencias en los marcadores hematológicos y el del INL fue el de mayor valor entre los muertos que entre los vivos 16.22 (RIC 10.29-25.32) frente a 12.20 (RIC 6.61-21.91) $p = 0.02$. Por otro lado, también encontramos diferencias en el VPM según la condición clínica de resultado de la UCI de pacientes vivos con 8 (7-9) frente a muertos con 9 (8.4-10.4), $p = 0.001$. Los datos completos se presentan en el cuadro II.

Al hacer un análisis univariado para asociación con la mortalidad en la UCI, se incluyeron todas las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis bivariado. Los resultados completos se muestran en el cuadro III.

Cuadro I Características clínicas y demográficas de los sujetos analizados en la UCI

	Todos (*n* = 162)	Vivos (*n* = 54)	Muertos (*n* = 108)	*p*
Edad (años)	54.54 ± 13.53	50.90 ± 12.27	56.40 ± 10.97	0.03†
IMC	54.54 ± 13.53	28,87± 3.36	32.24 ± 4.46	0.05†
	n (%)	*n* (%)	*n* (%)	
Sexo				
Hombres	103	33 (32.01)	70 (68)	0.64*
Mujeres	59	21 (35.6)	38 (64.4)	
Comorbilidad	155 (95.68)	52 (33.5)	103 (66.5)	0.78*
Diabetes mellitus	57 (35.18)	15 (27.8)	42 (38.9)	0.16*
Hipertensión arterial	67 (41.36)	19 (35.2)	48 (44.4)	0.26*
Dislipidemia	17 (10.49)	4 (7.4)	13 (12)	0.43*
Enfermedad renal crónica	12 (7.41)	3 (5.6)	9 (8.3)	0.72‡
EPOC	6 (3.7)	0	6 (5.6)	0.08‡
Alcoholismo	16 (9.87)	5 (9.3)	11 (10.2)	0.85*
Tabaquismo	24 (14.81)	5 (9.3)	19 (17.6)	0.16*
Estado de choque	67 (41.36)	15 (27.8)	52 (48.1)	0.01*
Lesión renal aguda	81 (50)	16 (29.6)	65 (60.2)	0.0001*
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
Puntaje de escala APACHE II	11 (7.5-13.5)	11 (7.5-12.5)	11 (11-15)	0.0001§
Puntaje de escala SOFA	6 (4.5-8)	5 (4-6.5)	8 (6-9)	0.001§
Puntaje de escala MexSOFA	8 (8-9.5)	8 (8-9)	9 (8-10)	0.001§

UCI: unidad de cuidados intensivos; IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RIC: rango intercuartílico; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assesment*; MexSOFA: *Mexican Sequential Organ Failure Assesment*. *Chi cuadrada; †*t* de Student; ‡prueba exacta de Fisher; §*U* de Mann Whitney

Como resultados en el análisis multivariado únicamente significativos se presentaron el INL con una RM de 5.18 (IC 95% del 1.19-22.57), el volumen plaquetario medio con una RM de 2.27 (IC 95% 1.43-3.61) y el incremento del puntaje de la escala de severidad APACHE II con una RM de 1.19 (1.08-1.30), como se muestran en el cuadro IV.

Asimismo, se realizó la representación gráfica de estas variables en una gráfica de *forest plot*, como se muestra en la figura 1.

Evaluamos la capacidad de discriminación del INL, el VPM y el puntaje APACHE II para identificar a los sujetos que podrían morir y calculamos el área bajo la curva ROC (aROC). En el caso del INL, encontramos un aROC 0.62 con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 0.58-0.69, $p = 0.02$. El mejor punto de corte fue un valor > 7.04, y tuvo una sensibilidad del 94.4% y una especificidad del 29.63%, un valor predictivo positivo del 73.1% y un valor predictivo negativo del 70.4%, una razón de verosimilitud positiva de 1.34 y una negativa de 0.19. Para el VPM encontramos una aROC de 0.65 con un IC del 95% de 0.57-0.73, $p = 0.001$. Se buscó el mejor punto de corte mediante la prueba de Youden, y encontramos que un valor > 9.5 tiene una sensibilidad del 30.84% y una especificidad del 92.59%, un valor predictivo positivo del 88.99% y un valor predictivo negativo del 40.82%, una razón de verosimilitud positiva de 4.16 y una negativa de 0.75. En el caso del puntaje de APACHE II, encontramos una aROC de 0.67 con un IC 95% de 0.58-0.76, $p = 0.0001$. Su mejor punto de corte fue > 14 con una sensibilidad de 51% y una especificidad de 80%, una razón de verosimilitud positiva de 2.57 y negativa de 0.61. La curva ROC del INL, el VPM y el APACHE II de pacientes e ingreso y probabilidad de muerte en la UCI se presentan en la figura 2.

Discusión

Nuestro estudio demostró el valor pronóstico del INL y del VPM en pacientes críticos con infección por COVID-19 y SIRA. Estos índices han mostrado una buena discriminación y calibración para identificar sujetos con riesgo de morir al ingreso a la UCI. Además, encontramos que el puntaje de gravedad APACHE II tiene una asociación similar con la mortalidad. Otras características clínicas como la edad, las comorbilidades, las alteraciones de laboratorio basales o el tiempo de evolución previo al ingreso a la UCI no mostra-

Cuadro II Comparación de resultados de laboratorio al ingreso a UCI de acuerdo con la condición clínica de egreso de UCI

	Todos	Vivos	Muertos	*p**
Leucocitos ingreso (10^3/µL)	11.94 (8.70-17.00)	12.28 (8.62-15-46)	13.53 (8.25-18.57)	0.008
Hemoglobina (g/dL)	13.40 (11.60- 14.90)	13.4 (12-14.2)	13.4 (10.8-15-5)	0.15
Hematocrito (%)	40.70 (36.10-46.12)	40.3 (36.7-44.1)	42 (35.4-48.6)	0.02
VCM (f)	92.15 (88.50-96.72)	92.7 (90.5-94.2)	90.9 (84-93.7)	0.99
HCM (pg)	30 (29-31)	30.2 (29.6-30.9)	29 (28-30.7)	0.61
CMHC (g/dL)	32.5 (31.50-33.25)	32.7 (32.5-32.9)	32.2 (31.5-32.9)	0.004
Plaquetas (10^3/µL)	307.5 (227.5 -420)	309 (232-445)	339 (169-447)	0.08
RDW (%)	13.90 (13.20-14.70)	13.3 (12.8-14)	14.2 (13.5-14.7)	0.52
VPM (fl)	8.6 (8.0-9.5)	8 (7-9)	9 (8.4-10.4)	0.001
Neutrófilos (10^3/µL)	10.34 (7.25-15.34)	8.47 (7.29-13.84)	12.08 (7.05-17.65)	0.003
Linfocitos (10^3/µL)	0.70 (0.47-0.98)	0.9 (0.53-1.24)	0.72 (0.49-0.96)	0.59
Índice neutrófilos/linfocitos	13.96 (9.62-24.82)	12.20 (6.61-21.91)	16.22 (10.29-25.32)	0.02
Creatinina (mg/dL)	0.93 (0.69-1.70)	0.93 (0.69-1.10)	1.20 (0.78-1.47)	0.003
Urea (mg/dL)	53.5 (34.20-84.65)	38.5 (35.1-65.9)	57.8 (42.8-86.5)	0.003
BUN (mg/dL)	23.15 (16.10-36.00)	18 (16.4-30.80)	26 (19.4 -40.40)	0.004
Glucosa (mg/dL)	136.50 (102.0-192.25)	132 (103-191)	155 (115-186)	0.62
LDH (U/L)	525.5 (384.75-693.25)	513.0 (350.5-648.5)	553.0 (323.0-774.5)	0.03
Dímero D (µg/mL)	2.04 (1.20-3.83)	1.28 (1.18-1.56)	2.50 (1.64-9.87)	0.09
Fibrinógeno (mg/dL)	715.50 (575.75-802.00)	791.0 (757.5-817.5)	714.0 (650.0-758.5)	0.33
TTP (segundos)	29.25 (26.25-32.97)	30.1 (28.0-30.25)	29.0 (26.55-30.25)	0.87
TP (segundos)	15.0 (14.0-16.15)	14.7 (13.85-16.4)	15.0 (14.3-15.75)	0.007
Proteína C reactiva (mg/L)	15.15 (7.68-24.73)	16.90 (11.40-23.75)	8.22 (7.50-21.90)	0.23
Ferritina (ng/mL)	1270.0 (674.0-2408.0)	1526.0 (1148.0-2550.5)	1070.0 (556.75-1606.0)	0.74
PaO2 /FiO_2 (mmHg)	79 (60-113)	81 (75.5-109.0)	84.0 (63.5-108.0)	0.62
pO_2 (mmHg)	66.0 (57.0-79.0)	68 (58-77)	65 (56.5-79)	0.87
Gradiente alveolo/arterial O_2	329 (167.0-402.7)	342 (173-408)	345.5 (244.0-404.5)	0.71
Presión alveolar oxígeno (mmHg)	409.2 (257.85-469.80)	413.7 (260.4-463.0)	427.9 (320.5-475.4)	0.81

**U* de Mann Whitney
UCI: unidad de cuidados intensivos; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CMHC: concentración de hemoglobina corpuscular media; RDW: ancho de distribución eritrocitaria; VPM: volumen plaquetario medio; BUN: nitrógeno ureico en sangre; LDH: lactato deshidrogenasa; TTP: tiempo de tromboplastina parcial; TP: tiempo de protrombina; pO^2: presión parcial de oxígeno

Cuadro III Análisis univariado de asociación con mortalidad al egreso de la UCI en pacientes ventilados con COVID-19

	RM	IC 95%	*p*
Edad (años)	1.03	1.00-1.05	0.03
IMC (kg/m^2)	1.06	0.99-1.13	0.09
Diabetes mellitus *n* (%)	1.65	0.81-3.36	0.16
Tabaquismo	2.09	0.73-5.95	0.16
Estado de choque	2.41	1.19-4.88	0.01
Lesión renal aguda	3.59	1.78-7.23	0.0001
Puntaje de escala APACHE II	1.16	1.08-1.25	0.0001
Puntaje de escala SOFA	1.3	1.10-1.53	0.001
Puntaje de escala MexSOFA	1.75	1.31-2.36	0.0001
Leucocitos ingreso (10^3/µL)	1.07	1.01-.13	0.02
Hemoglobina (g/dL)	0.98	0.95-1.02	0.39
Hematocrito (%)	1.05	1.00-1.10	0.03
CMHC (pg)	0.84	0.69-1.03	0.09
VPM (fl)	1.69	1.23-2.34	0.001
Neutrófilos (10^3/µL)	1.08	1.02-1.15	0.01
Índice neutrófilos/linfocitos	1.03	1.00-1.05	0.04
Índice neutrófilos/linfocitos > 7.04	6.54	2.36-18.06	0.0001
Creatinina (mg/dL)	1.1	0.94-1.27	0.2
Urea (mg/dL)	1.01	1.00-1.02	0.02
BUN (mg/dL)	1.03	1.00-1.05	0.01
LDH (U/L)	1	1.00-1.01	1
Dímero D (µg/mL)	1	0.99-1.01	1
TP (segundos)	1.18	0.97-1.43	0.09

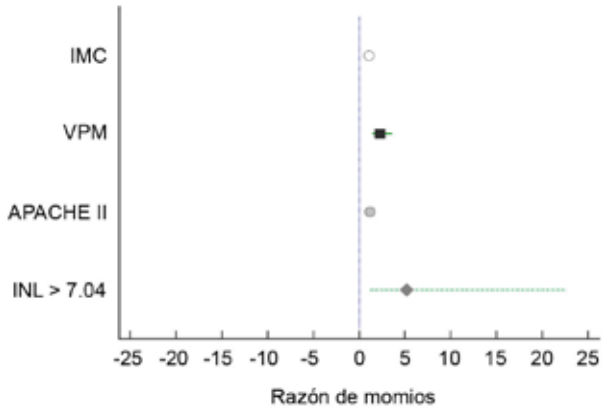
RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IMC: índice de masa corporal; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assesment*; MexSOFA: *Mexican Sequential Organ Failure Assesment*; CMHC: concentración de hemoglobina corpuscular media; VPM: volumen plaquetario medio; BUN: nitrógeno ureico en sangre; LDH: lactato deshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina

Cuadro IV Análisis multivariado de asociación con mortalidad al egreso de la UCI en pacientes ventilados con COVID-19

	RM	IC 95%	*p*
Índice neutrófilos/linfocitos > 7.04	5.18	1.19-22.57	0.03
VPM (fl)	2.27	1.43-3.61	0.0001
Puntaje de escala APACHE II	1.19	1.08-1.30	0.0001
IMC (kg/m^2)	1.09	0.99-1.19	0.05

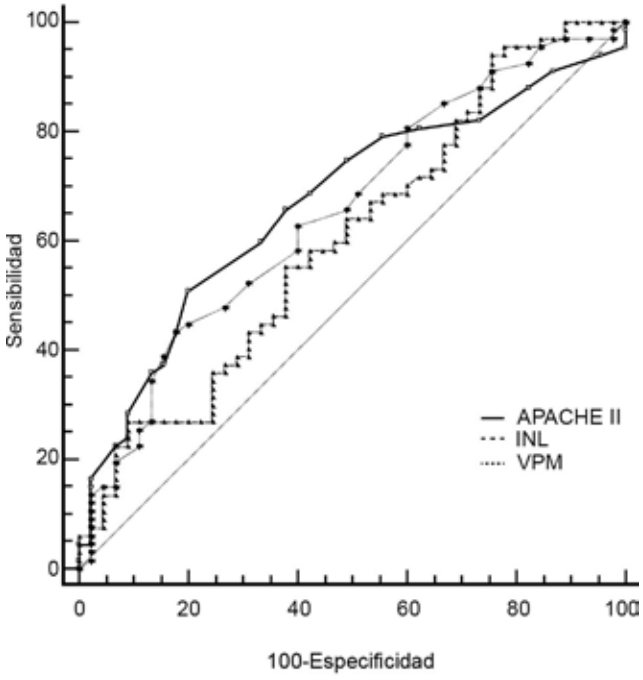
UCI: unidad de cuidados intensivos; RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%, VPM: volumen plaquetario medio; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; IMC: índice de masa corporal

Figura 1 *Forest plot* de análisis multivariado y mortalidad en unidad de cuidados intensivos de pacientes críticos con COVID-19 y SIRA



IMC: índice de masa corporal; VPM: volumen plaquetario medio; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; INL: Índice neutrófilo/linfocito; SIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

Figura 2 Curvas ROC de los índices hematológicos evaluados con el riesgo de muerte en UCI



APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; INL: Índice neutrófilo/linfocito; VPM: volumen plaquetario medio

ron asociación. Describimos dos elementos comunes de los laboratorios de rutina al ingreso a la UCI, como el INL y el VPM, que se pueden usar para identificar pacientes con alto riesgo de morir con SIRA, con el valor de corte respectivo.

La mortalidad en los pacientes en estado crítico reportada en las distintas series tiene una amplia variación, en función de la condición de soporte que requieran los pacientes, como es el uso de ventilación mecánica, las sobreinfecciones y las comorbilidades, con un rango del 30 al 92%. En nuestro caso, si bien la mortalidad reportada es alta, es acorde a la condición de pacientes en estado crítico con ventilación mecánica y SIRA.[9]

El INL se ha descrito como un índice simple, económico y de uso común y fácilmente disponible, el cual nos puede proporcionar información sobre un proceso inflamatorio.[6] En el contexto de la COVID-19, ha mostrado una buena capacidad para poder discriminar los casos severos por COVID-19.[10,11,12] Diversas series de casos se han presentado con incremento en el INL y su asociación con mortalidad; sin embargo, con diferentes puntos de corte al encontrado, con amplio espectro de tipos de pacientes con infección por COVID-19 y con diferentes condiciones asociadas a mortalidad, como es la edad y el sexo.[12,13,14,15,16,17,18]

Se ha observado que las plaquetas pueden ser estimuladas y activadas por la proteína *spike* del SARS-CoV-2, lo cual genera una condición de hiperactividad y participa activamente en la respuesta inflamatoria.[18]

Entre los cambios descritos en otras series de pacientes con COVID-19, en relación con las plaquetas se ha observado que existe un incremento en el conteo, así como en los índices plaquetarios que habitualmente se reportan en comparación con sujetos que no tienen COVID-19.[19,20] Además de estos cambios, existen diversas relaciones de los índices plaquetarios, las cuales se han asociado a mayor riesgo de muerte en pacientes con COVID-19, pero con menor severidad de la enfermedad en comparación con nuestros pacientes[20,21] y con puntos de corte diferentes al valor que hemos encontrado. Esto podría explicarse por la diferencia en la gravedad de la enfermedad y porque otros autores incluyen pacientes no ventilados.[18,19,20,21,22]

Quispe-Pari *et al.*[19] encontraron en su cohorte de pacientes un valor pronóstico del VPM con una adecuada especificidad y baja sensibilidad, muy similar a la nuestra; sin embargo, con un punto de corte mayor. Entre las limitantes de ese trabajo, está que tiene un menor número de pacientes y no define la severidad de estos por medio de alguna escala. Durmus *et al.* observaron en su serie de pacientes que un incremento en el VPM con un punto de corte > 8.1 se asocia con mayor riesgo de requerir terapia intensiva, con un comportamiento similar con una alta especificidad y una sensibilidad moderada.[20]

Antes de la pandemia por COVID-19, estas variables pronósticas habían demostrado su utilidad pronóstica en otros escenarios clínicos de cuidados críticos, como infecciosos, neoplásicos o estados inflamatorios. En el caso del APACHE II, coincidimos con la literatura que indica que puede ser una buena herramienta pronóstica en este grupo de pacientes.[23]

En un estudio realizado en los Emiratos Árabes, en pacientes críticos con COVID-19, donde solo el 49% de los pacientes recibió ventilación mecánica, los autores encontraron que el incremento del puntaje APACHE II medido al ingreso mostró una asociación con un mayor riesgo de muerte. Sin bien es un resultado similar al nuestro, es importante considerar que la mitad de sus pacientes no tenían ventilación mecánica, lo que podría explicar un menor puntaje de severidad en relación con lo que nosotros observamos. Junto con este índice de severidad, también observaron que el INL tuvo asociación con la mortalidad. Los autores encontraron un punto de corte mucho más alto, una sensibilidad mucho menor y una especificidad ligeramente más alta; sin embargo, no hacen la distinción de este marcado entre sujetos que recibieron ventilación mecánica y los que no.[24] En otro grupo de Egipto, en pacientes en estado crítico, también se encontró que el puntaje de APACHE II se asocia con mayor riesgo de muerte, pero con significación limítrofe, lo cual también puede explicarse por la combinación de pacientes con y sin ventilación mecánica y un diferente nivel de severidad de la condición aguda.[25]

Nuestros resultados deben interpretarse en el contexto de las limitaciones del estudio, que incluyen el diseño de un solo centro y el tamaño de la muestra limitado, aunque puede generar nuevas hipótesis o permitir que los diseños confirmen nuestros resultados, por lo que es necesario confirmar nuestros resultados en otras UCI y poblaciones.

Conclusión

La mortalidad en este grupo de pacientes críticos con COVID-19 y SIRA es alta. Los valores de INL, VPM y APACHE II al ingreso a la UCI están asociados con la mortalidad en este grupo de pacientes. La búsqueda intencional de estos marcadores hematológicos y el puntaje APACHE II en el momento del ingreso a la UCI pueden ser herramientas útiles para identificar sujetos con mayor riesgo de muerte.

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

Referencias

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2021;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
2. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. Physiol Genomics. 2020;52: 549-557. doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2020
3. Ortiz-Brizuela E, Villanueva-Reza M, González-Lara M, Tamez-Torres K, Román-Montes C, Díaz-Mejía B, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients Diagnosed with COVID-19 in a Tertiary Care Center in Mexico City: A Prospective Cohort Study. Rev Invest Clin. 2020;72:165-77. doi: 10.24875/RIC.20000211
4. Berlin D, Gulick R, Martinez F. Severe COVID-2019. N Engl J Med. 2020;383:2451-60. doi: 10.1056/NEJMcp2009575
5. Howard R, Kanetsky P, Egan K. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. Sci Rep. 2019;9:19673. doi: 10.1038%2Fs41598-019-56218-z
6. Fan Z, Li Y, Ji H, Jian X. Prognostic utility of the combination of monocyte-to lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with NSTEMI after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2018;8:e023459. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023459
7. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz O, Kaminska J, Kemona H, Dymicka-Pierkarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. Mediators Inflamm. 2019;2019: 9213074. doi: 10.1155/2019/9213074
8. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Taylor Thompson B, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al; ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA. 2012;307:2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669
9. Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kalil AC, Salluh JIF. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2021; 27:47-54. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.017
10. Ma A, Cheng J, Yang J, Diong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. Critical Care. 202;24:288. doi: 10.1186/s13054-020-03007-0
11. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. J Med Virol. 2020;92:1733-4. doi: 10.1002/jmv.25819
12. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and Meta-analysis. Crit Care. 2020;24:647 doi: 10.1186/s13054-020-033748
13. Wang Y, Zhao J, Yang L, Hu J, Yao Y. Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting COVID-19 Severity: A Meta-analysis. Dis Markers. 2021;2021:2571912. doi: 10.1155/2021/2571912
14. Carreras M, Dasque C, Stolar M, Parodi MN, Barrios RN, Estramiana Y, et al. Importancia del índice neutrófilo-linfocito en su asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19: Experiencia en un centro de salud en Argentina. Rev Chilena Infectol. 2021;38(6):768-73. doi: 10.4067/s0716-10182021000600768
15. Ben Jemaa A, Salhi N, Ben Othmen M, Ben Ali H, Guissouma J, Ghadhoune H, et al. Evaluation of individual and combined NLR, LMR and CLR ratio for prognosis disease severity and outcomes in patients with COVID-19. Int Immunopharmacol. 2022;109:108781. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108781
16. La Torre G, Marte M, Massetti AP, Carli SM, Romano F, Mastroianni CM, et al.; COVID-Collaborative group. The neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in COVID-19 patients: a case-control study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(3):1056-64. doi: 10.26355/eurrev_202202_28017
17. Ergenç H, Ergenç Z, Dog An M, Usanmaz M, Gozdas HT. C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio as predictors of mortality in coronavirus disease 2019. Rev Assoc Med Bras (1992). 2021;67(10):1498-502. doi: 10.1590/1806-9282.20210679
18. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. J Hematol Oncol. 2020;13(1):120. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7
19. Quispe-Pari JF, Gonzales-Zamora JA, Munive-Dionisio J, Castro-Contreras C, Villar-Astete A, Kong-Paravicino C, et al. Mean Platelet Volume as a Predictor of COVID-19 Severity: A Prospective Cohort Study in the Highlands of Peru. Diseases. 2022;10:22. doi: 10.3390/diseases10020022
20. Durmus Kocak N, Oruc O, Boga S, Acar C, Kavas M, Aydogan Eroglu S, et al. Use of Radiology, D-Dimer, and Mean Platelet Volume Combination as a Prognostic Marker in Hospitalized Coronavirus Disease-19 Patients. Front Med (Lausanne). 2022;8:788551. doi: 10.3389/fmed.2021.788551
21. Shankaralingappa A, Tummidi S, Arun Babu T. Diagnostic value of platelet indices in COVID 19 infection: a case-control study from a single tertiary care center. Egypt J Intern Med. 2022;34:35. doi: 10.1186/s43162-022-00123-x
22. Yardımcı AC, Yıldız S, Ergen E, Ballı H, Ergene E, Guner YS, et al. Association between platelet indices and the severity of the disease and mortality in patients with COVID-19. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021; 21:6731-40. doi: 10.26355/eurrev_202111_27118
23. Cheng P, Wu H, Yang J, Song X, Xu M, Li B, et al. Pneumonia scoring systems for severe COVID-19: which one is better. Virol J. 2021;18:33. doi: 10.1186/s12985-021-01502-6
24. Ismail K, Bensasi H, Taha A, Nazir A, Abdelkhalek M, Mohamed W. et al. Characteristics and outcome of critically ill patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia admitted to a tertiary care center in the United Arab Emirates during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic. A retrospective analysis. PLoS ONE. 16(10):e0251687. doi: 10.1371/journal.pone.0251687
25. Nassar Y, Mokhtar A, Elhadidy A, Elsayed M, Mostafa F, Rady A, et al. Outcomes and risk factors for death in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia admitted to the intensive care units of an Egyptian University Hospital. A retrospective cohort study. J Infect Public Health. 2021; 10:13818. doi: 10.1016/j.jiph.2021.06.012

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Laboratorios como predictores del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con neumonía

Laboratories as predictors of length of hospital stay in patients with pneumonia

Gustavo Rivera-Saldivar[1a], Humberto Zamudio-Osorio[2b], Samuel Vega-Castro[2c]

Resumen

Introducción: son diversos los factores que influyen en el tiempo de estancia intrahospitalaria (TEIH) en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Actualmente no existen estudios que relacionen los parámetros de laboratorio con la duración de la TEIH.
Objetivo: analizar la asociación de los laboratorios con el TEIH en pacientes con NAC.
Material y métodos: se hizo un estudio prospectivo, longitudinal en el área de urgencias de un hospital de segundo nivel de atención.
Resultados: el tiempo promedio de TEIH en pacientes con NAC en la comunidad fue de 6.6 ± 3.0 días. Los parámetros de laboratorio de monocitos, basófilos y neutrófilos segmentados presentaron una correlación (rho de Spearman) de 0.363, 0.364 y 0.331, p =0.02, 0.02 y 0.04, respectivamente con el TEIH. La hipertensión arterial sistémica (HAS) presentó un riesgo relativo (RR) de 2.8 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.41-5.56; $p < 0.001$), y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) un RR 1.94 (IC 95%: 1.31-2.88; $p = 0.03$) asociada a TEIH prolongado.
Conclusiones: la duración del TEIH en pacientes con NAC se relaciona con el recuento de monocitos, basófilos y neutrófilos en el momento del ingreso hospitalario y se incrementó en pacientes con HAS y pacientes con EPOC.

Abstract

Background: There are several factors that influence the length of hospital stay (LoHS) in patients with community-acquired pneumonia (CAP). There is currently no study in the literature that correlates laboratory parameters at hospital admittance with the LoHS.
Objective: To find the association of laboratory parameters with the LoHS in patients with community-acquired pneumonia.
Material and methods: An observational, prospective, longitudinal, and controlled study was conducted in the emergency room of a secondary level hospital.
Results: The mean time of LoHS in patients with CAP was 6.6 ± 3.0 days. The parameters of laboratory of monocytes, basophils and segmented neutrophils presented a correlation (Spearman rho) of 0.363, 0.364 and 0.331; $p = 0.02$, 0.02 and 0.04, respectively, with LoHS. Systemic arterial hypertension (SAH) presented a relative risk (RR) of 2.8 (95% confidence interval [95% CI]: 1.41-5.56; $p < 0.001$), and the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) a RR 1.94, (95%CI: 1.31-2.88; $p = 0.03$) associated with prolonged LoHS.
Conclusions: LoHS in patients with CAP is related to the counting of monocytes, basophils, and neutrophils at the time of the hospital admittance and it was increased in patients with SAH and patients with COPD.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Traumatología y Ortopedia, Servicio de Urgencias. Puebla, Puebla, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 32, Servicio de Urgencias. Guasave, Sinaloa, México

ORCID: 0000-0002-4004-0344[a], 0000-0001-8824-4760[b], 0000-0003-2557-4265[c]

Palabras clave
Neumonía
Técnicas de Laboratorio Clínico
Tiempo de Internación
Factores de Riesgo
Pronóstico

Keywords
Pneumonia
Clinical Laboratory Techniques
Length of Stay
Risk Factors
Prognosis

Fecha de recibido: 28/06/2022

Fecha de aceptado: 10/08/2022

Comunicación con:
Gustavo Rivera Saldivar
gustavozaldivar@hotmail.com
222 231 8410, extensión 131

Cómo citar este artículo: Rivera-Saldivar G, Zamudio-Osorio H, Vega-Castro S. Laboratorios como predictores del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con neumonía. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):82-7.

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección aguda del parénquima pulmonar. Se adquiere en un entorno extrahospitalario y se manifiesta con dificultad respiratoria, tos productiva, fiebre, dolor torácico, opacidades pulmonares tempranas en los rayos X simples torácicos y disfunción pulmonar variable.[1,2,3] La NAC es una infección común y representa las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo. El Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) reportó una tasa de mortalidad en 2020 de 55.4/100,000 pacientes y de casi 20 casos/1000 habitantes mayores de 60 años.[4] En los asilos, la incidencia de la NAC es de 0.3 a 2.5 episodios/1000 días de estancia intrahospitalaria.[5] La NAC afecta a un rango de 200,000 a 400,000 pacientes cada año y es la octava causa de mortalidad general. La incidencia real de la NAC es difícil de estimar porque a menudo no necesita tratamiento hospitalario; sin embargo, se estima que afecta a 12 de cada 1000 personas por año, especialmente a niños y ancianos en las temporadas de invierno.[6]

El diagnóstico de la NAC es clínico y los métodos complementarios permiten su confirmación. En pacientes hospitalizados con NAC, la anemia es frecuente y se asocia con aumento de la estancia intrahospitalaria y la mortalidad.[7,8] El promedio de días de estancia hospitalaria se correlaciona positivamente con la edad. Para aquellos con un diagnóstico primario de NAC, la duración de la estancia fue de tres días para pacientes < 65 años, seis días para el grupo que está entre 65 y 74 años, ocho días para pacientes entre 75 y 84 años y nueve días para pacientes mayores de 85 años.[9,10] Los pacientes hospitalizados con tiempo de estancia prolongada en el hospital aumentan su riesgo de infecciones oportunistas y también los costos relacionados con la atención.

Se han estudiado los factores que afectan la duración del TEIH en pacientes con NAC; las variables que aumentan los días de estancia son la edad avanzada, la frecuencia respiratoria a su ingreso > 20 respiraciones por minuto, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, Índice de severidad de neumonía (PSI por sus siglas en inglés), hemocultivos positivos, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, neumonía multilobar y consumo de alcohol.[11,12] El TEIH es demasiado heterogéneo entre los centros de atención y múltiples factores lo afectan.[12,13,14] Actualmente no hay evidencia médica que asocie los resultados de laboratorio como predictores del TEIH en pacientes con NAC. El objetivo de este estudio fue explorar los hallazgos clínicos y de laboratorio, y asociarlos con el TEIH en pacientes con NAC. Consideramos que estos estudios básicos, que se solicitan en todos los pacientes que ingresan a los servicios de urgencias, son de gran utilidad como predictores de los tiempos de estancia intrahospitalaria, tanto para personal de urgencias como para los médicos de primer contacto.

Material y métodos

El presente es un estudio de tipo observacional, analítico, prospectivo y longitudinal, realizado en un hospital de segundo nivel de atención. La aprobación ética para el estudio fue otorgada por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación con número de registro No. 2501 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

La muestra incluyó 80 pacientes con diagnóstico de NAC, con estadios III y IV del PSI para mantener una adecuada estratificación pronóstica.[15] En el servicio de urgencias se realizaron laboratorios de rutina (biometría hemática [BH], química sanguínea [QS], análisis de orina, tiempo de protrombina [TP], tiempo parcial de tromboplastina activada [TPT]) (BH, mediante técnica de impedancia eléctrica ABX PENTRA DX-120; QS mediante espectrometría de masas, Dimension® RxL Max® Sistema Químico Integrado SIEMENS; análisis de orina por estimación de números colimétricos y URiSCAN PRO II; tiempos de coagulación TP-TPT utilizando analizadores Sysmex® serie CA-500). Después de realizar los estudios de laboratorio, los pacientes continuaron con el proceso habitual de evaluación y tratamiento por parte de los médicos tratantes de primer contacto y urgencias. El grupo de investigadores no realizó intervenciones en el manejo habitual de la NAC. Al momento del alta hospitalaria, se volvieron a realizar estudios de laboratorio y se registró el número de días de hospitalización. Se consideró un tiempo de estancia intrahospitalario prolongado al ser ≥ 7 días de estancia.[16,17] El análisis estadístico se hizo con pruebas de homogeneidad entre grupos, media y desviación estándar. La correlación rho de Spearman se calculó para los datos numéricos del TEIH. El análisis inferencial se llevó a cabo con *U* Mann-Whitney para muestras independientes y para muestras relacionadas para evaluar las diferencias de medias. Se empleó chi cuadrada para las proporciones, así como el cálculo de la asociación con riesgo relativo (RR). Valores de $p \leq 0.05$ con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se consideraron con valor estadístico significativo. Se calculó la potencia estadística (1-b) para RR, promedios y correlaciones (> 80%).

Resultados

Se incluyeron 80 pacientes con NAC, 38 (47.5%) eran hombres y 42 mujeres (52.5%) y se les hicieron pruebas de laboratorio de rutina al ingreso al servicio de urgencias. Se realizaron pruebas de homogeneidad (cuadro I). La edad media fue de 75.04 ± 9.77 (rango 60-100) años. Cuarenta

Cuadro I Homogeneidad de la muestra (*n* = 80)

	Edad	*p**	Femenino	%	Masculino	%	*p*†
TEIH prolongado	77.87 ± 9.8	0.471	17	21.3	21	26.3	0.186
TEIH no prolongado	72.48 ± 9.05		25	31.3	17	21.3	

TEIH; tiempo de estancia intrahospitalaria
*Prueba de Levene
†chi cuadrada

y ocho pacientes (60%) tuvieron un TEIH no prolongado (4.5 ± 1.1 días) y 32 pacientes (40%) presentaron TEIH prolongado (9.07 ± 2.7 días) a su egreso.

Los parámetros de laboratorio al ingreso y al alta hospitalaria se probaron con la correlación rho de Spearman con el número de días de estancia hospitalaria. La relación entre los valores se muestra en el cuadro II. Los parámetros que mostraron diferencias estadísticas (*U* de Mann-Whitney para dos muestras independientes) entre los grupos de TEIH prolongados y los no prolongados fueron la edad (IC 95% de la diferencia −9.599 a −1.186; $p = 0.013$) y el conteo de neutrófilos (IC 95% de la diferencia −15.57 a −1.7; $p = 0.015$). Se evaluaron las comorbilidades asociadas a los TEIH y se obtuvieron los valores de las asociaciones mediante el cálculo de las RR (cuadro III).

Discusión

La NAC es una afección de alta prevalencia en todo el mundo con alta morbilidad y mortalidad en poblaciones mayores de 60 años.[3] Las comorbilidades y la mortalidad asociadas a la NAC han disminuido considerablemente con el uso de guías de práctica clínica internacionalmente aceptadas, así como con la duración del TEIH.[16,18,19,20,21,22] Nuestros resultados muestran un tiempo promedio de TEIH de 6.6 ± 3.0 días, similar a la literatura internacional mani-

Cuadro II Parámetros de laboratorio en los grupos de TEIH prolongada (TEIHP) y no prolongada (TEIHNP)

1; al ingreso/2; al alta	TEIHP ($\bar{X}$ ± DE) *n* = 38	TEIHNP ($\bar{X}$ ± DE) *n* = 42	*p** (IC 95%)	*p*† (TEIHP) (IC 95%)	*p*† (TEIHNP) (IC 95%)	Poder (1-b)	C de Sp.	*p*‡	Poder (1-b)
HTO1	38.9 ± 5.4	39.9 ± 5.23	0.08	0.07	0.51	20.11	−0.014	0.932	3.86
HTO2	40.0 ± 4.4	40.26 ± 4.3	(−1.5-0.09)	(−2.4-0.12)	(−1.5-0.7)				
LEUCO1	15.06 ± 6.7 ($x10^3$)	12.214 ± 6.89 ($x10^3$)	< 0.001	< 0.001	< 0.01	58.19	−0.132	0.42	0.25
LEUCO2	9.642 ± 2.15 ($x10^3$)	8.704 ± 1.78 ($x10^3$)	(2928-5909)	(3331-7515)	(1349-5669)				
LYMP1	22.5 ± 18.7	27.3 ± 17.8	0.03	0.18	0.02	29.94	0.249	0.13	30.94
LYMP2	26.4 ± 17.3	29.7 ± 15.5	(−6.0-−0.18)	(−9.7-1.9)	(−4.4-−0.2)				
MONO1	6.5 ± 3.2	7.5 ± 2.5	0.01	0.09	0.07	38.87	0.363	0.02	> 80
MONO2	5.8 ± 2.9	6.8 ± 2.44	(0.13-1.15)	(−0.12-1.4)	(−0.06-1.2)				
BAS1	0.6 ± 0.78	0.67 ± 0.94	0.05	0.20	0.15	10.5	0.364	0.02	> 80
BAS2	0.6 ± 0.7	0.611 ± 0.93	(−0.003-0.1)	(−0.05-0.23)	(−0.2-0.15)				
PLAT1	309.9 ± 111.1 ($x10^3$)	277.5 ± 116.2 ($x10^3$)	0.01	0.01	0.50	35.43	0.073	0.66	15.79
PLAT2	283.2 ± 85.7 ($x10^3$)	273.5 ± 100.2 ($x10^3$)	(3024-2662)	(5941-4747)	(−8258-164)				
GLUC1	165.5 ± 88.1	156.9 ± 77.8	< 0.001	< 0.01	< 0.001	11.14	−0.028	0.86	2.93
GLUC2	121.4 ± 41.0	117.8 ± 23.21	(26.7-56.1)	(20.6-67.5)	(19.8-58.3)				
UREA1	44.8 ± 25.2	50.07 ± 41.0	0.02	0.32	0.03	23.17	−0.036	0.82	2.49
UREA2	42.3 ± 20.8	41.7 ± 23.1	(0.87-10.28)	(−2.5-7.5)	(0.54-16.1)				

TEIHP: tiempo de estancia intrahospitalaria prolongado; TEIHNP: tiempo de estancia intrahospitalaria no prolongado; $\bar{X}$: promedio; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; C de Sp: correlación de Spearman; Hb: hemoglobina; HTO: hematocrito; LEUCO: leucocitos; LYMP: linfocitos; MONO: monocitos; BAS: basófilos; PLAT: plaquetas; GLUC: glucosa
*Se usó *U* de Mann-Whitney muestras independientes; †*U* de Mann-Whitney para grupos relacionados; ‡correlación de Spearman

Cuadro III Comorbilidades asociadas al tiempo de estancia intrahospitalaria (TEIH) en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

		TEIH prolongado (*n* = 38)		TEIH no prolongado (*n* = 42)		*p**	RR	IC 95%	RAP	Poder (1-b)
		n	%	*n*	%					
Género	Masculino	21	26.3	17	21.3	0.272	1.36	0.85-2.17	0.26	34.43
	Femenino	17	21.3	25	26.3					
DM2		18	50.0	18	50.0	0.857	1.1	0.69-1.74	0.09	10.38
HAS		31	0.63	18	0.36	< 0.001	2.8	1.41-5.56	0.64	> 80
EPOC		9	81.8	2	18.1	0.03	1.94	1.31-2.88	0.48	> 80
IRC		19	48.7	20	51.2	0.99	1.05	0.66-1.66	0.048	7.45
Cardiopatía		3	42.8	4	57.1	0.88	0.89	0.36-2.17	−0.11	11.47
EVC		3	75.0	1	25.0	0.53	1.62	0.87-3.01	0.38	> 80
Anemia Hb		17	58.62	12	41.30	0.20	1.42	0.90-2.22	0.29	> 80
CMHC		10	58.8	7	41.17	0.43	1.32	0.81-2.14	0.24	29.74
Leucocitosis		28	0.54	23	0.45	0.12	1.59	0.9-2.78	0.37	53.20
Neutrofilia		11	68.75	5	31.25	0.10	1.62	1.05-2.52	0.38	74.13
Linfocitosis		5	41.6	7	58.3	0.90	0.85	0.42-1.75	−0.16	14.4
Eosinofilia		5	83.3	1	16.6	0.16	1.86	1.20-2.89	0.46	42.02
Basofilia		1	50	1	50	0.51	1.05	0.25-4.3	0.051	7.45
Trombocitopenia		1	16.6	5	83.3	0.25	0.34	0.05-2.02	−2.0	> 80
Trombocitosis		5	41.6	7	58.3	0.90	0.85	0.42-1.75	−0.16	14.88
Uremia		15	51.72	14	48.27	0.73	1.14	0.72-1.82	0.128	13.75

TEIH: tiempo de estancia intrahospitalaria; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RAP: riesgo atribuible a la población; DM2. diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia renal crónica; EVC: enfermedad vascular-cerebral; Hb: hemoglobina; CMHC: concentración media de hemoglobina corpuscular
*Se empleó chi cuadrada

festada desde 7.7 días en los años noventa ($p < 0.01$)[19] hasta 6.0 a 8.0 días en el promedio actual ($p = 0.053$, $p < 0.001$, respectivamente).[16,17] El TEIH es un parámetro de información importante de la evolución de la enfermedad y también de la intervención médica para su resolución. Manifiesta también el pronóstico general para el paciente, las complicaciones asociadas y la mortalidad. En nuestro estudio, la correlación de algunos parámetros de laboratorio con el TEIH fue consistente. Para la identificación de estos factores asociados a una estancia hospitalaria en nuestra muestra, los valores obtenidos fueron inicialmente probados para la homogeneidad tanto por edad como por sexo ($p > 0.05$) y mostraron que ambos grupos eran comparables a los factores analizados. Los parámetros de laboratorio que se correlacionan positivamente con el TEIH fueron los valores de monocitos, basófilos y neutrófilos segmentados (rho de Spearman 0.363, 0.364 y 0.331; $p = 0.02$, 0.02 y 0.04; $r^2 = 0.1317$, 0.1324 y 0.1095, respectivamente). Incluso cuando la correlación puede considerarse baja entre el TEIH y la cantidad de celularidad (monocitos, basófilos y neutrófilos segmentados) que se encuentra en la biometría hemática inicial (ingreso hospitalario) no es un parámetro que deba ser despreciado categóricamente. No hay estudios de investigación similares al nuestro y, por lo tanto, es difícil hacer comparaciones en términos de la dureza de los datos. Una celularidad aumentada de líneas monocíticas, basófilas y de neutrófilos segmentados indica una progresión de la enfermedad con varios días e incluso semanas de evolución que afectarán el pronóstico. Estos parámetros de laboratorio iniciales demarcan una previsión con variables más "duras" que pueden ser preservables, medibles y reproducibles para la evolución del padecimiento y que se correlacionan con el tiempo que el paciente requiere estar hospitalizado para atenuar su sintomatología sin complicaciones mayores. Encontrar un cierto número de elementos inmunes al ingreso hospitalario en pacientes con NAC que se correlaciona positivamente con TEIH, en los parámetros iniciales y básicos de laboratorio, son muy útiles como predictores de tiempo de estancia prolongada. Los parámetros de laboratorio del análisis de orina no se correlacionaron significativamente con el TEIH ni mostraron ningún tipo de riesgo asociado. Esto puede corresponder a las etiologías de NAC y las etiologías que afectan los parámetros de análisis de orina. La mayor frecuencia de pacientes con

NAC fue en el grupo menor de 70 años; sin embargo, el grupo de más de setenta años presentó TEIH prolongado (87.5%). Esto probablemente se deba a la mayor confluencia de comorbilidades y a su pobre respuesta inmune a los procesos infecciosos.[23] Nuestros datos muestran que las comorbilidades asociadas con un mayor riesgo de TEIH prolongado (en este estudio operacionalmente definido con más de 7 días de TEIH) fueron la hipertensión arterial sistémica (HAS) (RR de 2.8; IC 95% 1.41-5.56; $p < 0.001$) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (RR 1.94; IC 95%: 1.31-2.88; $p = 0.03$). Estas mediciones están relacionadas con los estándares internacionales de alta hospitalaria de pacientes con NAC[24,25] y son útiles debido a su riesgo asociado comprobado de morbilidad y mortalidad.

Los parámetros de laboratorio analizados para muestras relacionadas al ingreso y al momento del alta hospitalaria, y que mostraron significación estadística, fueron el número de leucocitos, el número de linfocitos, basófilos, plaquetas, glucosa y urea. Estos datos indican cambios en el tiempo de estos parámetros de laboratorio relacionados con TEIH y consideramos que estos hallazgos de laboratorio requieren una atención especial en el ingreso hospitalario para corregirlos de forma oportuna. Los cambios encontrados se relacionan con el recuento de células inmunes e influenciaron tanto sobre el curso de la enfermedad como sobre la duración de la estancia hospitalaria. La edad y el recuento de neutrófilos al ingreso hospitalario se asociaron significativamente a TEIH prolongado y los designaron como factores de considerable importancia clínica. Las correlaciones obtenidas a partir del número de monocitos, basófilos y neutrófilos segmentados explican (r^2) el 13.17%, 13.24% y el 10.95% del TEIH, respectivamente. Es decir, más del 10% del TEIH es explicado estadísticamente por estos tres parámetros de laboratorio. La glucosa sérica mostró una disminución consistente entre los resultados de ingreso y alta hospitalaria, lo que indica la necesidad de un manejo agresivo sobre este parámetro como prevención de TEIH prolongado.

Es pertinente expresar, por la naturaleza del presente estudio, esencialmente clínico, que las condiciones de interpretación de las relaciones y asociaciones de riesgo obtenidas son limitadas. Igualmente, las correlaciones obtenidas (lineales) no manifiestan completamente el alcance de los parámetros como predictores iniciales del curso de la enfermedad y el TEIH. No se realizaron otros tipos de correlaciones (no lineales) que pudieran ajustarse mejor a los fenómenos biológicos; sin embargo, los resultados son útiles para planificar un tratamiento integral de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.

Conclusiones

La duración de la estancia intrahospitalaria en pacientes con NAC se asoció en una relación directamente proporcional con el recuento de monocitos, basófilos y segmentados en el momento de su ingreso hospitalario. EL TEIH se prolongó en pacientes con HAS y pacientes con EPOC, además de que es mayor en pacientes con NAC mayores de setenta años. Hay una disminución significativa en el número de leucocitos, linfocitos, monocitos, basófilos, plaquetas y niveles de mediciones de glucosa y urea sérica al ingreso y al momento del alta. Los parámetros de la BH predicen de forma consistente el tiempo de estancia intrahospitalaria en una proporción > 10%.

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. Modi AR, Kovacs CS. Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment. Cleve Clin J Med. 2020;87(3):145-51. doi: 10.3949/ccjm.87a.19067. PMID: 32127438
2. Lutfiyya MN, Henley E, Chang LF, Reyburn SW. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. Am Fam Physician. 2006;73(3):442-50.
3. Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2002;347(25): 2039-45. doi: 10.1056/NEJMcp020499
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Defunciones registradas (mortalidad general). 2020. México: INEGI; última modificación: 28 de septiembre de 2022. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/app/descarga/ficha.html?tit=610186&ag=0&f=csv
5. Rodríguez-Weber F, Monteón-Batalla I, Pérez-Páez I, Sáez-Tapia G, López-Tecamachaltzin G. Neumonía adquirida en la comunidad: un problema actual. Med Int Mex. 2007;23(4):271-6.
6. Corona-Martínez LA, Fragoso-Marchante MC, Borroto-Lecuna S, Hernández-Abreus C, López-Viera BH, Domínguez-Casillas I. Un instrumento para la estratificación del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en el departamento de urgencias. Rev Cubana Med. 2006;45(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000200012
7. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, et al; GLIMP Investigators. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. Clin Infect Dis. 2019;68(9):1482-1493. doi: 10.1093/cid/ciy723
8. He Y, Li M, Mai C, Chen L, Zhang X, Zhou J, et al. Anemia

and Low Albumin Levels Are Associated with Severe Community-Acquired Pneumonia in Pregnancy: A Case-Control Study. Tohoku J Exp Med. 2019;248(4):297-305. doi: 10.1620/tjem.248.297
9. Fry AM, Shay DK, Holman RC, Curns AT, Anderson LJ. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002. JAMA. 2005; 294(21):2712-9. doi: 10.1001/jama.294.21.2712
10. Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. Emerg Infect Dis. 2008; 14(5):727-33. doi: 10.3201/eid1405.071011
11. Suter-Widmer I, Christ-Crain M, Zimmerli W, Albrich W, Mueller B, Schuetz P; ProHOSP Study Group. Predictors for length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: results from a Swiss multicenter study. BMC Pulm Med. 2012;12:21. doi: 10.1186/1471-2466-12-21
12. Garau J, Baquero F, Pérez-Trallero E, Pérez JL, Martín-Sánchez AM, García-Rey C, et al; NACER Group. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2008;14(4):322-9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01915.x
13. Glöckner V, Pletz MW, Rohde G, Rupp J, Witzenrath M, Barten-Neiner G, Kolditz M; CAPNETZ Study Group. Early post-discharge mortality in CAP: frequency, risk factors and a prediction tool. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022;41(4):621-30. doi: 10.1007/s10096-022-04416-5
14. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. Crit Care Med. 2005;33(10):2184-93. doi: 10.1097/01.ccm.0000181731.53912.d9
15. Fine MJ. PSI/PORT Score: Pneumonia Severity Index for CAP. 2022. MD+CALC. Disponible en: https://www.mdcalc.com/calc/33/psi-port-score-pneumonia-severity-index-cap
16. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. Arch Intern Med. 2009;169(16):1525-31. doi: 10.1001/archinternmed.2009.259
17. Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, Peyrani P, Rello J, Menéndez R, et al; Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results. Arch Intern Med. 2009;169(16):1515-24. doi: 10.1001/archinternmed.2009.265
18. Ruhnke GW, Coca-Perraillon M, Kitch BT, Cutler DM. Trends in mortality and medical spending in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: 1993-2005. Med Care. 2010;48(12):1111-6. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181f38006
19. Lindenauer PK, Bernheim SM, Grady JN, Lin Z, Wang Y, Wang Y, et al. The performance of US hospitals as reflected in risk-standardized 30-day mortality and readmission rates for medicare beneficiaries with pneumonia. J Hosp Med. 2010;5(6):E12-8. doi: 10.1002/jhm.822
20. Rifkin WD, Conner D, Silver A, Eichorn A. Comparison of processes and outcomes of pneumonia care between hospitalists and community-based primary care physicians. Mayo Clin Proc. 2002;77(10):1053-8. doi: 10.4065/77.10.1053
21. Brown RB, Iannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. Chest. 2003;123(5):1503-11. doi: 10.1378/chest.123.5.1503
22. Landsman PB, Smith DG, Fendrick AM. Healthcare utilization in community-acquired pneumonia episodes of care: a comparison across the continuum of managed care. Med Care. 2009;47(10):1084-90. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181a8116d
23. Renaud B, Santin A, Coma E, Camus N, Van Pelt D, Hayon J, et al. Association between timing of intensive care unit admission and outcomes for emergency department patients with community-acquired pneumonia. Crit Care Med. 2009;37 (11):2867-74. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b02dbb
24. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, Martinez-Vazquez M, Gorordo I, Oribe M, et al. Pneumonia: criteria for patient instability on hospital discharge. Chest. 2008;134(3):595-600. doi: 10.1378/chest.07-3039
25. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marrie TJ, Siu AL. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. Arch Intern Med. 2002; 162(11):1278-84. doi: 10.1001/archinte.162.11.1278

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Asociando factores pronósticos con resultados clínicos en cáncer de mama localmente avanzado

Associating prognostic factors with clinical results in locally advanced breast cancer

Nicolás Ramírez-Torres[1a], Alfonso Reyes-López[2b], Marcelino Hernández-Valencia[3c]

Resumen

Introducción: el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres.
Objetivo: identificar marcadores clínico-patológicos y moleculares como predictores de la supervivencia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA).
Material y métodos: estudio retrospectivo y observacional. Los factores clínico-patológicos y moleculares fueron evaluados en relación con la supervivencia global (SG) mediante la función de supervivencia, riesgo basal con suavizamiento y regresión de Cox.
Resultados: 126 pacientes fueron evaluadas. La SG a cinco años fue significativamente superior en pacientes con estadio clínico IIIA (87%; $p < 0.001$), tumor de grado 2 (81%; $p < 0.001$), ausencia de ganglios patológicos (ypN0: 90%; $p < 0.001$) y en el subtipo luminal A (88%; $p = 0.022$). El riesgo basal con suavizamiento exhibió un incremento en la tasa de mortalidad a los 50 meses para el subtipo luminal B/ HER2+ comparado con los otros subtipos. En el análisis multivariado, el estadio ypN2-3 (razón de riesgo [RR] = 7.3; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.2 a 23.9) y los subtipos HER2+ (RR = 7.8; IC 95%: 2 a 29.6) y triple negativo (RR= 5.4; IC 95%: 1.7 a 17.2) se asociaron con una pobre SG.
Conclusiones: la evaluación integral del marcador molecular y de los factores clínico-patológicos proporciona información predictiva y pronóstica más precisa. El estadio ganglionar y subtipo molecular son parámetros adecuados con un impacto pronóstico en la SG para las pacientes con CMLA.

Abstract

Background: Breast cancer is the most frequent malignant tumor in women.
Objective: To identify clinico-pathological and molecular markers as predictors of survival in patients with locally advanced breast cancer (LABC).
Material and methods: Retrospective and observational study. The clinical factors of clinico-pathological and molecular predictors in relation with overall survival (OS) were assessed by the survival function, baseline hazard with smoothing and Cox regression.
Results: 126 patients were assessed. OS at five years was significantly superior in patients with clinical stage IIIA (87%; $p < 0.001$), grade 2 tumor (81%; $p < 0.001$), pathological node stage (ypN0: 90%; $p < .001$), low-risk Nottingham prognostic index (86%; $p < 0.001$) and luminal A subtype (88%; $p = 0.022$). Baseline hazard with smoothing exhibited an increase in the mortality rate at 50 months for the luminal B/ HER2+ subtype compared with other subtypes. The multivariate analysis ascertained that the stage ypN2-3 (hazard ratio [HR] = 7.3; 95% confidence interval [95% CI]: 2.2 to 23.9) and the HER2+ nonluminal (HR = 7.8; 95% CI: 2 to 29.6) and triple negative (HR = 5.4; 95% CI: 1.7 to 17.2) subtypes were associated with a poor OS.
Conclusions: The comprehensive evaluation of the molecular marker and clinico-pathological factors provides more accurate predictive and prognostic information. The nodal stage and molecular subtype are suitable clinical parameters on survival for LABC patients.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Ginecoobstetricia No. 3, Servicio de Ginecología Oncológica. Ciudad de México, México
[2]Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-1060-3900[a], 0000-0002-6249-3678[b], 0000-0001-9282-5955[c]

Palabras clave
Cáncer de Mama Localmente Avanzado
Factor Pronóstico
Supervivencia
Subtipo Molecular

Keywords
Locally Advanced Breast Cancer
Prognostic Factor
Survival
Molecular Subtype

Fecha de recibido: 14/07/2022

Fecha de aceptado: 23/08/2022

Comunicación con:
Nicolás Ramírez Torres
nicolasestudio14@hotmail.com
81 8029 1930

Cómo citar este artículo: Ramírez-Torres N, Reyes-López A, Hernández-Valencia M. Asociando factores pronósticos con resultados clínicos en cáncer de mama localmente avanzado. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):88-98.

Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres.[1,2,3,4,5] Una de las hipótesis que explica el aumento de la incidencia del cáncer de mama se debe en parte a los cambios en los hábitos alimenticios y en los patrones reproductivos, así como al aumento en la expectativa de vida, entre otros.[1,4,5,6] En la mayoría de los países en desarrollo, la detección del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) es común en 40% o más, comparado con el 10-20% en países desarrollados.[1,4,5,6,7,8,9,10]

En México, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante en la incidencia y en la mortalidad. Para el año 2006 su tasa de mortalidad había rebasado la tasa de mortalidad del cáncer de cérvix[1,4] y se había convertido en una de las principales causas de muerte y discapacidad en la mujer adulta.[1,4,5] El retraso en el diagnóstico y la falta de acceso al tratamiento primario del cáncer de mama afectan primordialmente la supervivencia.[1,4,5,8,9,10] Los factores clínicos y patológicos del CMLA son parámetros importantes que permiten evaluar la biología heterogénea de la enfermedad y son reconocidos por su valor pronóstico; entre ellos están los ganglios linfáticos (GLs), el tamaño del tumor, el estadio clínico (EC)6,7[,8,11,12,13,14,15] y la invasión linfovascular (ILV).[6,7,15] El receptor hormonal (RH) y el grado histológico (GH) son conocidos como predictores de respuesta a la terapia.[2,11,13]

Los avances en las pruebas multigenes[16,17] y estudios de inmunohistoquímica (IHQ) del receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RPg), el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y del Ki67,[2,3,15,18,19,20,21,22,23] así como de marcadores específicos (linfocitos infiltrantes del tumor, citoqueratinas, entre otros)[18,19,20,21] nos ayudan a implementar enfoques terapéuticos dirigidos a los diferentes subtipos clínicos.

El propósito de este estudio fue evaluar la asociación de las características clínicas, patológicas y moleculares con resultados clínicos en pacientes con CMLA.

Material y métodos

Población de estudio

Este estudio analiza una cohorte descriptiva y retrospectiva de pacientes mexicanas con cáncer de mama en EC III tratadas de acuerdo con las normas institucionales estandarizadas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza", perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Este hospital de referencia se especializa en el tratamiento del cáncer de mama. De un registro de 306 casos consecutivos, solamente fueron incluidas 126 pacientes con quimioterapia neoadyuvante (QN) con base observacional y longitudinal. Las pérdidas se debieron a cambios del esquema de QN, baja de la institución, entre otras causas. El estudio se llevo a cabo de 2009 a 2015.

Los criterios de selección, estudios de histología, de imagen y de IHQ, así como el manejo oncológico multidisciplinario (QN, cirugía definitiva y radioterapia) fueron descritos en estudios previos.[14,15] Todas las pacientes recibieron QN a base de epirubicina y docetaxel secuencial sin trastuzumab neoadyuvante; ninguna paciente recibió quimioterapia adyuvante.[14,15]

El estadio clínico y patológico del cáncer de mama se basa en la clasificación TNM (tumor, ganglio, metástasis) del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sexta edición.[24] La definición del T y N patológico posterior a la QN fueron asignados con los prefijos "y" and "p" como tumor patológico (ypT) y ganglio patológico (ypN).[2,24]

Características clínicas, patológicas y moleculares

Las siguientes variables fueron registradas: edad de presentación, tamaño del tumor primario, GLs clínicos axilares, EC III (IIIA, IIIB y IIIC), tipo histológico, GH, ypT, ypN, ILV, RE, RPg, HER2 y subtipo molecular.

El GH se categorizó en grado 1 (G1), grado 2 (G2) y grado 3 (G3) con base en el sistema Scarff-Bloom-Richardson (SBR). El tamaño del tumor, el número de GLs y GH son usados para establecer el Índice pronóstico de Nottingham (IPN).[25]

Clasificación molecular por IHQ

Para el propósito de este estudio, usamos la información de IHQ del RE, RPg y HER2. Se tomó en cuenta el GH (parámetro disponible) para diferenciar el grupo luminal (A o B) con perfil HER2-negativo como una alternativa para aproximar la clasificación molecular al no disponer de Ki-67 o de pruebas genómicas (*Oncotype Dx o MammaPrint*).

El estudio de IHQ se considera como un sustituto del estudio genómico y es reproducible.[2,3,21,22,23,26,27] Los biomarcadores fueron categorizados como positivo (+) o negativo (-). El perfil de IHQ del subtipo molecular en nuestro estudio fue el siguiente:

- Subtipo luminal A (LA): tumor con RE+, RPg+, HER2-, G1-2.
- Subtipo luminal B HER2 negativo (LB/ HER2-): tumor con RE+, RPg+/-, HER2-, G3.
- Subtipo luminal B HER2 positivo (LB/ HER2+): tumor con RE+, RPg+/-, HER2+.
- Subtipo HER2 positivo (HER2+) no luminal: tumor con RE-, RPg-, HER2+.
- Subtipo triple negativo (TN): tumor con RE-, RPg-, HER2-.

Análisis estadístico

El objetivo principal fue evaluar la asociación de las variables clínicas, patológicas y moleculares con la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con CMLA tratadas con QN.

Las variables cualitativas (clínicas, patológicas y moleculares) fueron reportadas como frecuencias absolutas y relativas. Estas se asociaron con el estado de supervivencia a partir del uso de las pruebas de chi cuadrada de Pearson o exacta de Fisher, según correspondiera.

Las funciones de supervivencia (SLE posoperatoria y SG) fueron estimadas usando el método de Kaplan-Meier. Los grupos fueron comparados con la prueba *log-rank*,[28,29]; también se usaron funciones de riesgo acumulativo y de riesgo basal con suavizamiento.

Se llevaron a cabo varios modelos multivariados usando riesgos proporcionales de Cox[30] en función de las siguientes covariables: edad, estadio, histología, GH, RE, RPg, HER2, ypT, ypN y subtipo molecular. La razón de riesgo (RR) o *hazard ratio* (HR, por el acrónimo en inglés) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) fueron estimados. El supuesto de riesgos proporcionales fue evaluado con pruebas estadísticas y gráficamente;[30] el estudio fue revisado por el comité de ética del hospital y el consentimiento informado no fue necesario, dado que correspondió a un estudio retrospectivo.

Todas las pruebas fueron bilaterales con un nivel de significación del 5%, los límites del IC del HR que no incluyeran el valor nulo se consideraron estadísticamente significativos. La estadística descriptiva e inferencial, así como los gráficos fueron realizados usando STATA v14 (*College Station, TX*).

Resultados

Características basales y su relación con el grado tumoral

La relación de los factores clínico-patológicos con el estado de supervivencia de la paciente se observa en el cuadro I. La edad media de toda la cohorte fue de 50.9 (± 9.2) años, solamente el EC IIIB (44.1%; $p < 0.001$), tumo-

Cuadro I Características basales de acuerdo con la supervivencia de las pacientes

Característica clínico-patológica	Vivas *n* = 91 (%)	Muertas *n* = 35 (%)	*p*
Edad			
< 50 años	48 (73.8)	17 (26.2)	0.674
> 50 años	43 (70.5)	18 (29.5)	
Tamaño del tumor (cm)			
Mediana	7.0	8.5	0.002*
Rango intercuartílico	(6-8.5)	(7-10.5)	
Ganglio clínico			
cN1	45 (80.4)	11 (19.6)	0.068
cN2-3	46 (65.7)	24 (34.3)	
Estadio clínico (c)			
cIIIA	58 (86.6)	9 (13.4)	< 0.001
cIIIB-C	33 (55.9)	26 (44.1)	
Tipo histológico			
Ca ductal	49 (68.1)	23 (31.9)	Ref.
Ca lobular	33 (76.7)	10 (23.3)	0.318
Ca otro	9 (81.8)	2 (18.2)	0.354
Grado histológico			
Grado 2	64 (82.1)	14 (17.9)	0.002
Grado 3	27 (56.2)	21 (43.7)	
Invasión linfovascular			
Ausente	71 (79.8)	18 (20.2)	0.003
Presente	20 (54.1)	17 (45.9)	
Receptor de estrógeno			
Positivo	62 (74.7)	21 (25.3)	0.389
Negativo	29 (67.4)	14 (32.6)	
Receptor de progesterona			
Positivo	48 (75.0)	16 (25.0)	0.479
Negativo	43 (69.4)	19 (30.6)	
HER2			
Negativo	75 (74.3)	26 (25.7)	0.305
Positivo	16 (64.0)	9 (36.0)	
Subtipo molecular			
Luminal A	43 (84.3)	8 (15.7)	Ref.
Luminal B/ HER2−	10 (52.6)	9 (47.4)	0.005
Luminal B/ HER2+	9 (69.2)	4 (30.7)	0.213
HER2+	7 (58.0)	5 (42.0)	0.045
Triple negativo	22 (70.9)	9 (29.1)	0.148

Ca: carcinoma; Ref: referencia; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; (+): positivo; (−): negativo
*Se empleó *U* de Mann-Whitney

res de G3 (43.7%; p = 0.002) y la ILV presente (45.9%; p = 0.003) mostraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución entre ambos grupos (cuadro I). Con respecto al subtipo molecular, en el grupo de pacientes vivas predominó el tumor LA (84.3%) y el TN (70.9%).

En cambio, en el grupo de pacientes muertas los tumores LB/HER2- (47.4%; p = 0.005) y HER2+ (42%; p = 0.045) tuvieron una mayor frecuencia (cuadro I).

Análisis de supervivencia

Las curvas de SLE y SG según las características clínicas, patológicas y moleculares se ilustran en las figuras 1 y 2. Los factores asociados significativamente con una mejor SLE a cinco años fueron: EC IIIA de 81% (p < 0.001), tumor de G2 de 77% (p < 0.001), estadio ypN0 de 82% (p < 0.001), IPN de bajo riesgo de 78% (p < 0.001) y para el subtipo LA de 80% (p = .016) (figuras 1A a 1E).

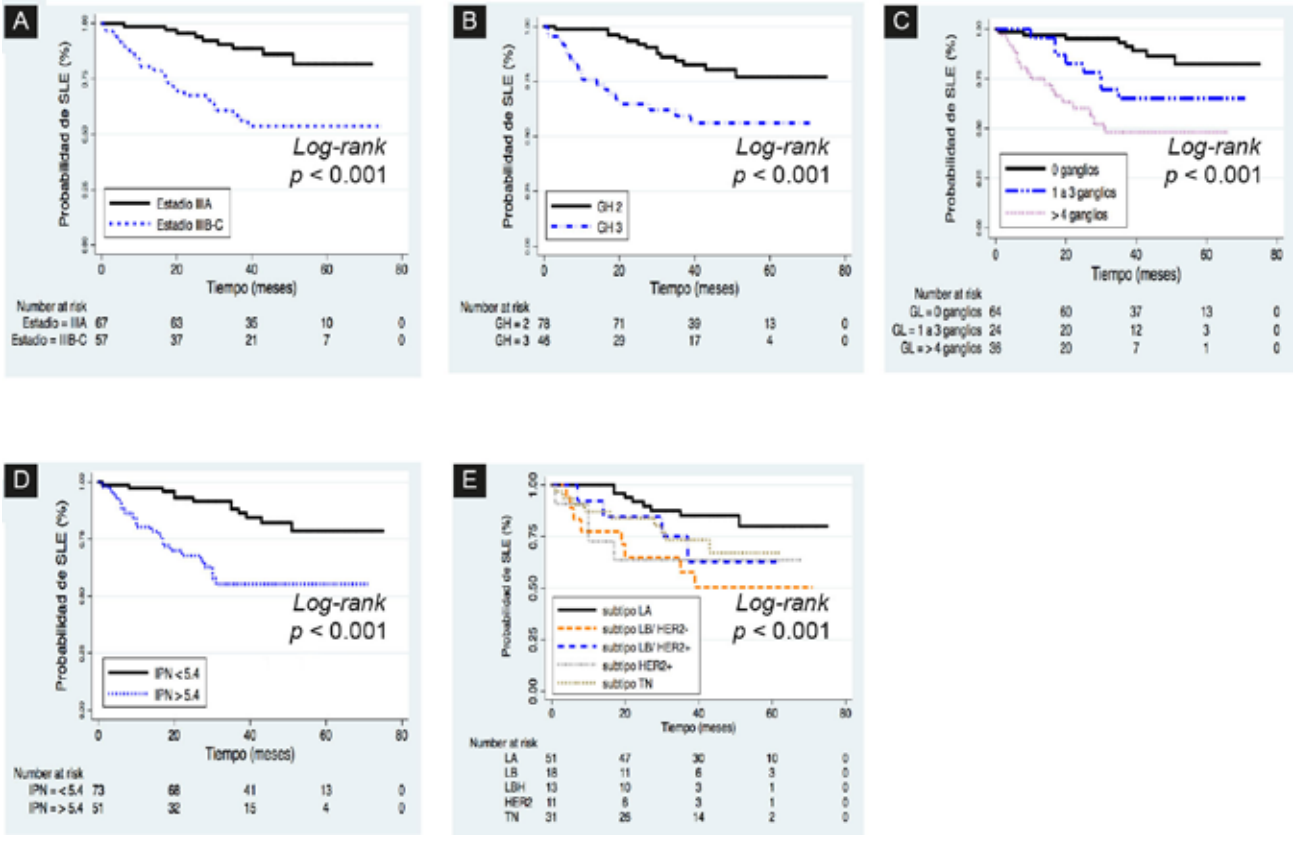
Estos mismos factores se asociaron significativamente con una mayor SG a cinco años: estadio clínico IIIA de 87% (p < .001), tumor de grado 2 de 81% (p < 0.001), estadio ypN0 de 90% (p < 0.001) e IPN de bajo riesgo de 86% (p < 0.001) (figuras 2A a 2D). Los subtipos también mostraron diferencias significativas en la SG (p = 0.022): LA de 88%, LB/HER2- de 62%, LB/HER2+ de 44%, HER2+ de 51% y TN de 66% (figura 2E).

La función de riesgo basal con suavizamiento de acuerdo con el IPN con puntuación > 5.4 exhibió dos puntos críticos en la tasa de mortalidad, uno mínimo a los 30 meses y uno máximo a los 50 meses (figura 3A). De los subtipos moleculares, el subtipo LB/HER2+ exhibió un incremento en la tasa de mortalidad a los 50 meses comparado con los otros subtipos moleculares (figura 3B). Estos patrones de mortalidad no han sido descritos previamente en la población mexicana con CMLA.

Riesgo de muerte

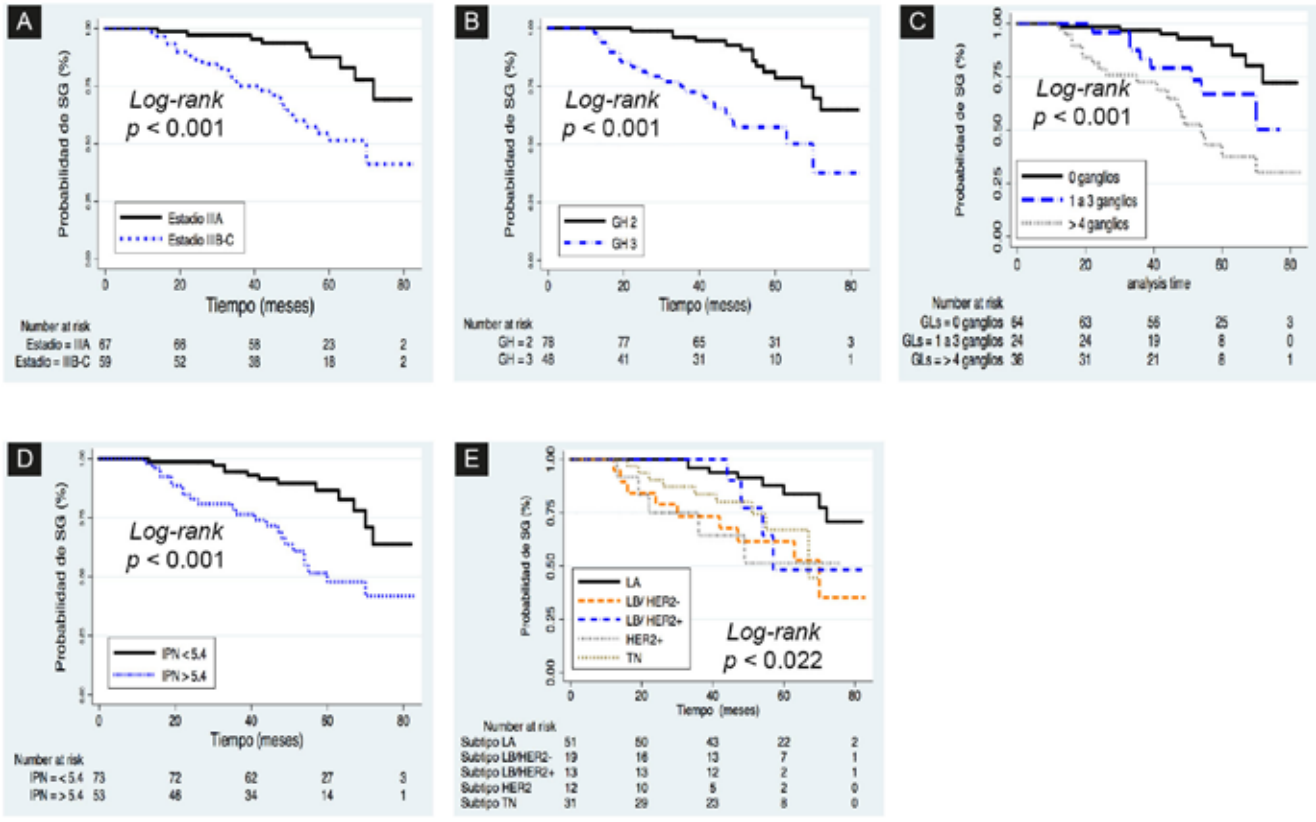
Un análisis multivariado determinó que el tumor de G3 (HR = 3.2, IC 95%: 1.2 a 8.4) y el estadio ypN2-3 (HR = 5.3, IC 95%: 1.7 a 16.6) fueron predictores significativos de una

Figura 1 Supervivencia libre de enfermedad (SLE) en diferentes factores de pronóstico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado



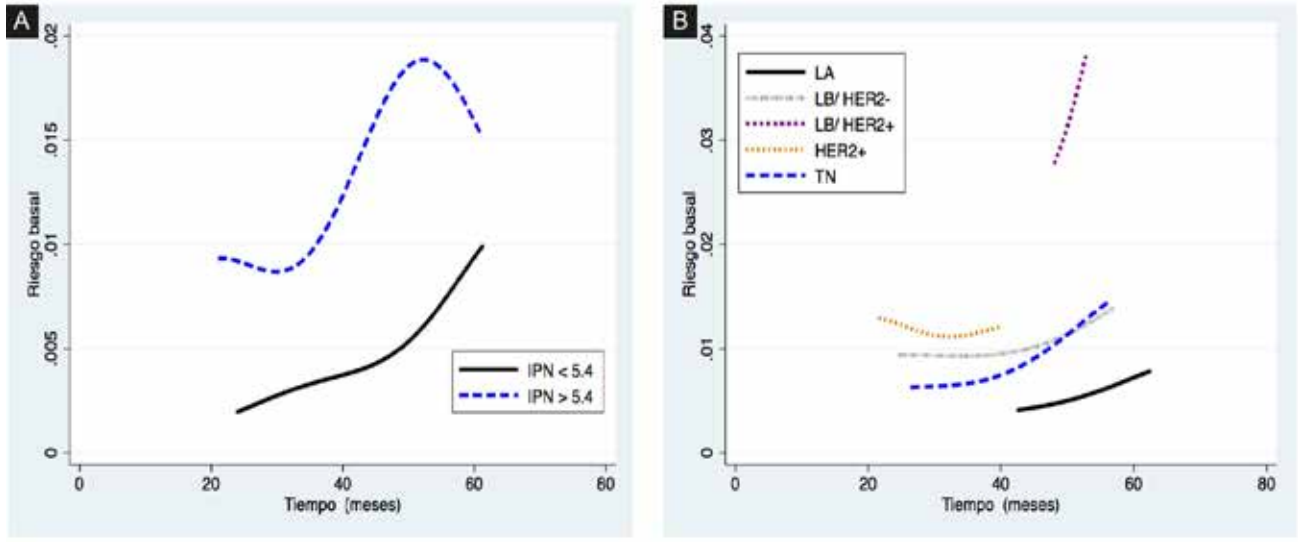
A) estadio clínico; B) grado histológico (GH); C) ganglios linfáticos (GLs); D) índice pronóstico de Nottingham (IPN); E) subtipo molecular: luminal A (LA), luminal B/HER2- (LB/HER2-), luminal B/HER2+ (LB/HER2+), HER2+ y triple negativo (TN)

Figura 2 Supervivencia global (SG) en diferentes factores de pronóstico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado



A) estadio clínico; B) grado histológico (GH); C) ganglios linfáticos (GLs); D) índice pronóstico de Nottingham (IPN); E) subtipo molecular: luminal A (LA), luminal B/HER2- (LB/HER2-), luminal B/HER2+ (LB/HER2+), HER2+ y triple negativo (TN)

Figura 3 Diferencias en la función de riesgo basal con suavizamiento dependiendo del (A) Índice pronóstico de Nottingham (IPN) y (B) del subtipo molecular



Subtipo molecular: luminal A (LA), luminal B/HER2- (LB/HER2-), luminal B/HER2+ (LB/HER2+), HER2+ y triple negativo (TN)

pobre SG. Al hacerse el ajuste adicional del subtipo molecular (modelo 2) sin tomar en cuenta marcadores de IHQ ni GH, el estadio ganglionar se mantuvo como el principal predictor independiente de la SG, al observar un incremento de cuatro y siete veces en el riesgo de muerte para los estadios ypN1 (HR = 4, IC 95%: 1.2 a 12.9) y ypN2-3 (HR = 7.3, IC 95%: 2.2 a 23.9), respectivamente, comparados con el estadio ypN0 (cuadro II).

Con respecto al subtipo molecular en la SG, los tumores no luminales (HER2+ y TN) comparados con los tumores LA incrementaron en casi ocho y cinco veces el riesgo de morir (HR = 7.8, IC 95%: 2 a 29.6 y HR = 5.4, IC 95%: 1.7 a 17.2, respectivamente). Las otras covariables analizadas no se asociaron a la SG (cuadro II).

Seguimiento

El tiempo medio de seguimiento de toda la cohorte fue de 67.5 meses (± 2.1); a lo largo del seguimiento se perdieron 30 casos (23.8%) y 63 (50%) fueron censurados al cierre de esta investigación. Se determinó una tasa de 6344 meses-persona (cuadro II).

De las 126 pacientes, 28 (22.2%) experimentaron una recurrencia sistémica, 19 (15%) una recurrencia sistémica más recurrencia locorregional y solo cuatro tuvieron recurrencia locorregional; un total de 35 (27.7%) pacientes han muerto.

Estas 35 pacientes desarrollaron enfermedad metastásica y los sitios anatómicos más afectados fueron los pulmones en 26 casos; siguieron 23 casos en huesos, 18 en GLs a distancia, nueve en sistema nervioso central y nueve en hígado.

De las 65 pacientes con uno o más ypN positivos, la mitad de los casos (50.7%) desarrollaron metástasis a distancia. Del grupo con ypN0 (*n* = 61), un subgrupo de 14 (22.9%) casos presentaron metástasis a distancia; todos los casos con enfermedad recurrente a distancia han muerto.

Discusión

Este trabajo destaca los resultados clínicos asociados al valor pronóstico de los marcadores clínicos, patológicos y moleculares en mujeres con CMLA; los datos se comparan con reportes de varios estudios locales.[4,5,6,7,8,9,10] Las pacientes con estadios avanzados son tributarias de recibir QN.[1,2,3,6,7,8,14,15] Sin embargo, no todas responden de la misma forma a esta y al tratamiento hormonal, por lo que es fundamental identificar marcadores tumorales que nos ayuden a predecir la respuesta a la QN.[1,6,7,8,15] La mayoría de los indicadores de pronóstico permanecen sin cambios con el uso de QN.

De los factores clínicos, la edad es un fuerte predictor para la supervivencia;[7,23,26,27,31,32,33] los extremos de la vida,

Cuadro II Análisis multivariado de los factores de pronóstico asociados a la SG en pacientes con cáncer de mama en EC III

			Modelo multivariado 1		Modelo multivariado 2	
Característica	Total/ muertes	Meses-mujer en riesgo*	HR†	IC 95% (*p*)	HR‡	IC del 95% (*p*)
Grado histológico						
Grado 2	78/14	4211	1			
Grado 3	48/21	2133	3.2	1.2 - 8.4 (0.013)		
Ganglio axilar (ypN)						
ypN0	61/8	3282	1		1	
ypN1	24/8	1267	3.0	0.9-10.1 (0.062)	4.0	1.2-12.9 (0.019)
ypN2-3	41/19	1795	5.3	1.7-16.6 (0.004)	7.3	2.2-23.9 (0.001)
Subtipo molecular						
Luminal A	51/8	2844			1	
LB/ HER2-	19/9	912			4.8	1.4-15.8 (0.010)
LB/ HER2+	13/4	668			4.2	1.1-16.6 (0.035)
HER2+	12/5	479			7.8	2.0- 29.6 (0.002)
Triple negativo	31/9	1442			5.4	1.7-17.2 (0.004)

SG: supervivencia global; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ypN: ganglio patológico; LB: luminal B; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

*Meses-mujer registrado a partir de la fecha del diagnóstico, seguimiento en meses

Modelo 1: HR† ajustado para edad, histología, ypT, ypN, grado, RE, RPg, HER2

Modelo 2: HR‡ ajustado para edad, histología, ypT, ypN, subtipo molecular. Este modelo no incluye el RE, RPg, HER2 y grado para modelar sus datos

como la edad joven (< 40 años) y el grupo etario > 70 años son considerados por tener un pobre pronóstico.[2,23,26,27,31,32,33] Las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienden a desarrollar características desfavorables: estadio avanzado, histologías más agresivas, tumores de G3 y enfermedad RE-, características que predominan en los subtipos más agresivos como en el TN y el HER2+.[2,15,22,23,26,27,31,32,33]

El efecto de la edad joven parece variar en cada subtipo molecular.[23,26,31,32,33] La QN en las pacientes jóvenes con CMLA parece obtener una mayor tasa de RPc, en particular los tumores con RH- (HER2+ y TN).[2,3,18,26,27,31] En varios estudios se ha señalado que la edad joven determina un incremento de la mortalidad cuando no se logra obtener una RPc, particularmente en las mujeres con enfermedad luminal.[2,3,23,26,27]

En nuestro análisis multivariado, la edad joven no fue un predictor independiente en la SG; el resultado coincide con otros estudios locales.[7,8] En cambio, varios estudios reportan un efecto deletéreo en el grupo de edad joven.[23,26,27,31,32,33]

El estado ganglionar es el factor pronóstico más importante en la supervivencia de las pacientes con CMLA.[1,2,3,6,22,24,31] La persistencia de la enfermedad ganglionar (1 o más GLs) a la QN predice la evolución de la enfermedad y la supervivencia es inversamente proporcional al número de GLs metastásicos.[1,2,3,6,7,15,24,25,26,27]

Nuestros hallazgos determinaron que el estado ganglionar permaneció como el principal factor pronóstico independiente sin importar el subtipo molecular: a mayor estadio del ypN reduce significativamente la SG. Esta pobre asociación ha sido reportada en estudios locales[6,7] y en otros estudios.[2,3,18,23,26,27] Aunque la ausencia de la enfermedad ganglionar (ypN0) no garantiza una recidiva posterior como sucedió en nuestra cohorte.

El tamaño del tumor es el segundo indicador más importante, pues tiene implicación predectiva en la respuesta a la QN.[2,6,7,8,12,15,18,21,22,23,24,25] La respuesta del tumor a la QN es más uniforme que la respuesta de los GLs; los tumores de gran tamaño (T3-T4) posterior a la QN pueden reducir su tamaño aproximadamente en más del 70% de los casos.[3,15,18,21]

El cáncer de mama en estadio avanzado al momento del diagnóstico[1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,20,21,22] y el retardo del tratamiento oportuno[1,8,9,10] se asocian fuertemente con una menor SG. El estudio de Ángeles[10] reportó variabilidad en la SG a cinco años para el CMLA (IIB en adelante) en los diferentes centros de salud pública con atención al cáncer: 71.2% para Secretaría de Salud, 70.5% para el IMSS, 78.9% para el ISSSTE y 65.5% para SEDENA. El estudio de Reynoso[8] señaló una SG a cinco años de 78% para el EC III, los buenos resultados en ambos estudios parecen depender del acceso a las terapias oncológicas apropiadas.[8,10] En contraste, el estudio de Flores[7] señaló una pobre SG a cinco años de 44.2% y 47.5% para el EC IIIA y IIIB, respectivamente.

Nuestro análisis de la SG a cinco años fue de 87% y 54% para el EC IIIA y IIIB, respectivamente. El buen resultado se debe principalmente al tratamiento estandarizado de la QN y a la experiencia en tratar el cáncer de mama en nuestro hospital.[14,15,22]

La invasión vascular peritumoral (IVP) extensa es un predictor desfavorable en la recurrencia temprana.[6,7,34] Su presencia es más probable en mujeres con edad joven (35-50 años), estadio avanzado con G3, afección ganglionar extensa (> 4 ganglios) y en el subtipo LB/HER2-;[34] el subtipo LA tiene buen pronóstico, independientemente de la presencia de IVP extensa comparado con los otros subtipos.[34] En este estudio no se pudieron determinar hallazgos significativos entre los subtipos por el pequeño grupo registrado con IVP.

El grado SBR es un factor pronóstico importante para esta enfermedad;[3,6,7,8,13,15,25] un alto GH se relaciona con una supervivencia reducida y también ha sido relacionado con los índices de Ki-67, que definen los tumores luminales (A y B).[18,21,35,36] El grado ha sido integrado en el sistema del IPN[25] y ha sido tomado en cuenta en la clasificación molecular por IHQ.[2,15,26,27] Nuestros hallazgos determinaron que las pacientes con tumor de G3 se asociaron con una pobre SG, como ha sido reportado en otros estudios.[6,7,8]

El tipo histológico es un reconocido indicador de la supervivencia.[6,7,8,15,37,38,39] Es común encontrar el carcinoma ductal infiltrante (CDI) en tumores con alta proliferación, como el TN y el HER2+, a menudo con mal pronóstico. Por su parte, el carcinoma lobular infiltrante (CLI) es común encontrarlo en los tumores luminales (A y B).[14,15,37] En términos de respuesta a la QN, el CLI se asocia con menor RPc, comparado con el CDI.[1,15,18,38,39] Las pacientes con CLI asociado a RPc tienen un beneficio en la supervivencia, sobretodo es visto en los subtipos HER2+ y TN.[38]

Nuestro análisis multivariado determinó que el tipo histológico no fue un predictor independiente asociado a la SG, lo cual concuerda con otros estudios.[6,7] En cambio, otros reportan un pobre pronóstico para el CDI frente al CLI.[2,37,38,39]

El estado del RH es el principal predictor de respuesta a la terapia hormonal. Los tumores RE+/RPg+ predicen bajas tasas de RPc a la QN, pero una mejor supervivencia. Este

grupo se beneficia de la terapia endocrina que reduce el riesgo de recurrencia y de muerte.[2,3,13,18,21,37] En el ensayo BIG 1-98, las mujeres posmenopáusicas en el subgrupo con CLI tratadas con letrozol frente al tamoxifeno tuvieron gran beneficio en la SLE al reducir en 66% el riesgo de recurrencia (HR = 0.34; IC 95%: 0.21 a 0.55) para los tumores LB y en 50% (HR = 0.50; IC 95%: 0.32 a 0.78) para los tumores LA.[37]

La expresión positiva tanto del RE como del RPg, a menudo ocurre en los tumores luminales, sobretodo el subtipo LA es altamente hormonosensible hasta en 86%,[2,3,15,18,21,22,36,37,38,39] pero ningún biomarcador puede decidir entre el tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa.[37] Por su parte, los tumores no luminales (TN hasta en un 80% y HER2+) están constituidos por tumores que no expresan el RE ni el RPg y son buenos predictores de la respuesta a la QN,[2,3,11,18,21,22,36] pero se asocian con una mayor tasa de mortalidad.

En nuestro estudio, el tumor que expresa el RE predominó en 65.8% de los casos; en el análisis multivariado no se identificó un beneficio significativo en la SLE ni en la SG en las pacientes con tumor RE+, comparadas con aquellas sin expresión del RE.

La actividad proliferativa tumoral puede medirse con pruebas complementarias por IHQ[3,7,20,21,22,23,35,40,41,42] a partir de varios biomarcadores: Ki67,[3,18,35,36,40] BIK,[41] gen supresor de TP53,[6,42] linfocitos infiltrantes en el tumor,[13,19] índice de grado genómico,[17] PIK3CA,[3,13,21,42] entre otros. En general, la alta proliferación indica un pobre pronóstico; el Ki67 a menudo es usado en la práctica clínica con un valor pronóstico controversial.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea por su diversidad morfológica y biológica. El apoyo de pruebas con IHQ ha generado información relevante para cada subtipo molecular y se han encontrado diferencias fundamentales en la incidencia, conducta biológica, sitios de metástasis y estrategias terapéuticas.[2,3,11,15,16,17,18,19,20,21,22,23,26,27,35,36,37,38]

El desarrollo de terapias dirigidas endocrinas para pacientes con tumor RE+,[16,17,18,19,20,21,37] así como el bloqueo dual con trastuzumab más pertuzumab como primera línea combinado con quimioterapia, TDM-1 puede ser usado como segunda línea para pacientes con sobreexpresión del oncogen *erb-B2*. Han mejorado los resultados en la SG,[43,44,45] pero los pacientes con tumor triple negativo responden favorablemente con quimioterapia.[2,21,22,23,26,27,45]

El método de IHQ es ampliamente usado para definir el subtipo biológico, pero la clasificación molecular por IHQ no ha sido estandarizada, la subclasificación del tumor luminal permanece sin resolver al usar diferentes nomenclaturas,[2,3,11,18,19,20,21,22,23,26,27,35] lo que dificulta comparar resultados. Los tumores LB con sobreexpresión del gen *HER2* son distintos de aquellos sin sobreexpresión del HER2.[2,15,18,21,22,23,26,27,35] Aunque el método por IHQ es reproducible, debe ser ampliamente probado[18] y estandarizado para mejorar la consistencia de la clasificación molecular por IHQ y su enfoque terapéutico.

En un estudio previo evaluamos la supervivencia de acuerdo con el subtipo molecular y la RPc. Las pacientes con tumor residual tras QN, sobre todo aquellas con tumores HER2+ (p = 0.048), LB/HER2+ (p = 0.058) y TN (p = 0.065) presentaron un peor pronóstico.[22] Los resultados son consistentes con estudios que analizan el subtipo molecular.[2,3,15,16,17,18,19,20,21,22,23,26,27,35,36,37,38] La información pronóstica de los múltiples factores es amplia, la sola evaluación del factor o asociación parcial puede generar información imprecisa. Por lo tanto, se recomienda utilizar pruebas multigénicas (*MammaPrint*: 70 genes, *Oncotype DX*: 21 genes, entre otras) con la finalidad de identificar grupos de buen y mal pronóstico para así saber quiénes pueden tener un beneficio con terapias específicas (quimioterapia, terapia hormonal o ambos)[1,16,17,18,19,20,21,35] en pacientes con cáncer de mama temprano o con CMLA.

Los avances genómicos han mejorado el diagnóstico del cáncer de mama y el desarrollo de terapias dirigidas, así que la medicina de precisión ha impulsado una atención más individualizada.[16,17,18,19,20,21,43,44,45,46,47,48] Por tanto, la clase molecular ha mejorado la información predictiva de la respuesta a la QN y pronóstica para cada subtipo molecular en pacientes con CMLA. El enfoque terapéutico óptimo para cada paciente depende del estadio del cáncer, el subtipo y la preferencia del centro oncológico.

Una de las barreras en la práctica clínica diaria estriba en que el acceso a las pruebas genómicas o de IHQ es limitado o estas no están disponibles en la mayoría de los hospitales oncológicos de Latinoamérica, lo que dificulta aplicar un plan terapéutico adecuado[8,9,10,15]

El estudio tiene limitaciones relacionadas con el diseño restropectivo, categorías imprecisas del subtipo (LB/HER2- y TN) y la probabilidad del sesgo de selección de un solo centro oncológico de referencia de personas aseguradas en el IMSS.

La fortaleza radica en el tratamiento oncológico estandarizado y completo en la mayoría de las pacientes con CMLA,[14,15,22] y en las pocas pérdidas en el control y tasa favorable de la SG para el EC III. El perfil epidemiológico, las características clínico-patológicas y los resultados de SG se

asemejan a lo reportado por otros estudios locales;[4,6,7,8,9,10] los hallazgos de los subtipos moleculares en pacientes con CMLA son consistentes con los resultados de estudios clínicos que analizan el subtipo molecular por IHQ.[2,3,23,26,27]

Nuestra investigación concluye que las pacientes con CMLA tienen un perfil histológico más agresivo, como la carga tumoral (EC IIB en adelante), un estadio ganglionar extenso (> 4 GLs), tumor de G3 y subtipos no luminales que se relacionan con mal pronóstico a pesar de una QN adecuada. Se confirma el valor pronóstico de pocos marcadores: el estadio ganglionar y el subtipo molecular son parámetros clínicos adecuados con un impacto pronóstico en la SG para las pacientes con CMLA.

Conclusión

El estudio destaca la evaluación integral del subtipo molecular junto con los marcadores clínicos y patológicos para establecer un pronóstico más preciso en las pacientes con CMLA. La clasificación molecular permite desarrollar y adaptar estrategias terapéuticas dirigidas cuando el tumor exhibe el objetivo hasta que se encuentren marcadores predictores que permitan desarrollar novedosos esquemas terapéuticos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las pacientes por compartir su valiosa información, así como al CEESES del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” por el desarrollo metodológico y al bibliotecario Jorge Pérez por su apoyo técnico en la literatura médica.

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. Cárdenas-Sánchez J, Valle-Solís AAE, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha JE, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. Gac Med Oncol. 2018;18:141-231.
2. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2012;30(15): 1796-1804. doi: 10.1200/JCO.2011. 38.8595
3. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2018;170 (3):559-67. doi: 10.1007 /s10549 -018-4801-3
4. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. Salud Publica Mex. 2009;51(Suppl 2):s335-44. doi: 10.1590/s0036-36342009000800026
5. Shulman LN, Willett W, Sievers A, Knaul FM. Breast cancer in developing countries: opportunities for improved survival. J Oncol. 2010;2010:595167. doi: 10.1155/2010/ 595167
6. Fernández-Sánchez M, Gamboa-Dominguez A, Uribe N, García-Ulloa AC, Flores-Estrada D, Candelaria M, et al. Predictores clínicos y patológicos de la respuesta a la quimioterapia neoadjuvante con antraciclina en el cáncer de mama localmente avanzado. Med Oncol. 2006;23(2):171-83. doi: 10.1385/ MO:23:2:171
7. Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres RM, Torres-Mejía G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. Salud Publica Mex. 2008;50(2):119-25. doi: 10.1590/ s0036-36342008000 200005
8. Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Pérez-de-Celis E, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, Ramírez-Ugalde MT, et al. Clinical and epidemiological profile of breast cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. J Glob Oncol. 2017; 3(6):757-64. doi: 10.1200/JGO.2016.007377
9. Villarreal-Garza C, Lopez-Martinez EA, Muñoz-Lozano JF, Unger-Saldaña K. Locally advanced breast cancer in young women in Latin America. Ecancermedicalscience. 2019;13: 894. doi: 10.3332/ecancer.2019.894
10. Ángeles-Llerenas A, Torres-Mejía G, Lazcano-Ponce E, Uscanga-Sánchez S, Mainero-Ratchelous F, Hernández-Ávila JE, et al. Effect of care-delivery delay on the survival of Mexican women with breast cancer. Salud Publica Mex. 2016;58(2):237-50. doi: 10. 21149/spm.v58i2.7793
11. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018;27(6):619-26. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0627
12. Asaoka M, Narui K, Suganuma N, Chishima T, Yamada A, Sugae S, et al. Clinical and pathological predictors of recurrence in breast cancer patients achieving pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Surg Oncol. 2019;45(12):2289-94. doi: 10.1016/j.ejso. 2019.08.001.
13. Loibl S, von Minckwitz G, Untch M, Denkert C on behalf of the German Breast Group. Predictive factors for response to neoadjuvant therapy in breast cancer. Oncol Res Treat. 2014; 37(10):563-8. doi: 10.1159/000367643.
14. Ramírez-Torres N, Moctezuma-Meza C, Asbun-Bojalil J, Valenzuela-Martínez LA, Victoria-Ayala R, Ortíz-Rodríguez K, et al. Análisis de la efectividad del tratamiento neoadyuvante secuencial a fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama avanzado: resultados preliminares de respuesta tumoral. Gac Mex Oncol. 2015;14(1):3-12.

15. Ramírez-Torres N, Maycotte-González P, Rivas-Ruíz R. Evaluation of molecular classification by immonohistchemistry in advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel: clinical, pathological, therapeutic and prognostic differences. Gac Mex Oncol. 2018;17(1):12-23. doi: 10.24875/j.gamo.M18000156.
16. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2016;375 (8):717-29. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
17. Giorgi Rossi P, Lebeau A, Canelo-Aybar C, Saz-Parkinson Z, Quinn C, Langendam M, et al. ECIBC Contributor Group. Recommendations from the european commission initiative on breast cancer for multigene testing to guide the use of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer, hormone receptor positive, HER-2 negative. Br J Cancer. 2021; 124(9):1503-12. doi: 10.1038/s41416-020-01247-z.
18. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. Am J Cancer Res. 2015;5(10):2929-43. PMID: 26693050.
19. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. Lancet Oncol. 2018;19(1):40-50. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
20. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol. 2021;32(10):1216-35. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023.
21. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(10):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
22. Ramírez-Torres N, Rivas-Ruíz R, García-García JJ. Molecular subtypes in advanced breast cancer respond differently to neoadjuvant chemotherapy: assessment of complete pathologic response and prognosis. Gac Mex Oncol. 2018;17(1):1-11. doi: 10.24875/j. gamo.M18000160.
23. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. Int J Cancer. 2019;144(6):1251-61. doi: 10.1002/ijc.31950.
24. Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collichio F, Sartor CI, Ollila DW, et al. American Joint Committe on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. J Natl Cancer Inst. 2005;97(15):1137-42. doi: 10.1093/ jnci/dji206.
25. Chollet P, Amat S, Belembaogo E, Curé H, de Latour M, Dauplat J, et al. Is Nottingham prognostic index useful after induction chemotherapy in operable breast cancer? Br J Cancer. 2003;89(7):1185-91. doi: 10.1038/sj.bjc.6601258.
26. Loibl S, Jackisch C, Lederer B, Untch M, Paepke S, Kümmel S, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat. 2015,152(2):377-87. doi: 10.1007/s10549-015-3479-z.
27. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. J Clin Oncol. 2016:34(27):3308-14. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8013
28. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods. Br J Cancer. 2003;89(3),431-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6601119.
29. Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Talavera JO. Clinical research XXI. From clinical judgment to survival analysis. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(3):308-15.
30. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part III: Multivariate data analysis – choosing a model and assessing its adequacy and fit. Br J Cancer. 2003; 89(4),605-11. doi: 10.1038/sj.bjc.6601120.
31. Fredholm H, Magnusson K, Lindstrom LS, Garmo H, Fält SE, Lindman H, et al. Long-term outcome in young women with breast cancer: a population-based study. Breast Cancer Res Treat. 2016;160(1):131-43. doi: 10.1007/s10549-016-3983-9.
32. Villarreal-Garza C, Mohar A, Bargallo-Rocha JE, Lasa-Gonsebatt F, Reynoso-Noverón N, Matus-Santos J, et al. Molecular subtypes and prognosis in young mexican women with breast cancer. Clin Breast Cancer. 2017;17(3):e95-e102. doi: 10.1016/j.clbc. 2016.11.007.
33. Alvarez-Bañuelos MT, Segura-Jaramillo KA, Gómez-Rivera EDC, Alarcón-Rojas CA, Morales-Romero J, Sampieri CL, et al. Age under 30 years as a predictor of poor survival in a cohort of mexican women with breast cancer. Cancer Control. 2021;28:107327 48211047408. doi: 10.1177/10732748211047408.
34. Munzone E, Bagnardi V, Rotmensz N, Sporchia A, Mazza M, Pruneri G, et al. Prognostic relevance of peritumoral vascular invasion in immunohistochemically defined subtypes of node-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014; 146(3): 573-82. doi: 10.1007/s10549-014-3043-2.
35. Criscitiello C, Disalvatore D, De Laurentiis M, Gelao L, Fumagalli L, Locatelli M, et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in Luminal B/ HER2 negative and node-positive breast cancer. Breast. 2014;23(1):69-75. doi: 10.1016/j.breast.2013.11.007.
36. Maycotte-González P, Medina-Benítez D, Ramírez-Torres N, López-Muñoz E, Mendoza-García AV, Cortés-Hernández P, et al. Diagnóstico molecular del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y terapéuticas. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020; 58(Supl 1):S1-13. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000116.
37. Metzger FO, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 Trial. J Clin Oncol. 2015;33(25):2772-9. doi: 10.1200/JCO. 2015.60.8133.
38. Riba LA, Russell T, Alapati A, Davis RB, James TA. Characterizing response to neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular breast carcinoma. J Surg Res. 2019;233: 436-443. doi: 10.1016/j.jss.2018.08.011.
39. O'Connor DJ, Davey MG, Barkley LR, Kerin MJ. Differences in sensitivity to neoadjuvant chemotherapy among invasive lobular and ductal carcinoma of the breast and implications on surgery-A systematic review and meta-analysis. Breast. 2022;61:1-10. doi: 10.1016/j.breast.2021.11.017.
40. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: Updated Rec-

ommendations from the international Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2021;113(7):808-819. doi: 10.1093/jnci/ djaa201.
41. Cervantes-Díaz María TJ, Muñoz-Granados AJ, Velázquez-Velázquez CK, Olguín-Cruces VA, Ramírez-Torres N, Gutiérrez Osorio V, at el. BIK and GRP78 protein expression as possible markers of response to preoperative chemotherapy and survival in breast cancer. Taiwanese J Obstet Gynecol. 2021; 60(2):245-52. doi: 10.1016/j. tjog. 2021.01.003.
42. Park JH, Ahn JH, Kim JE, Jung KH, Gong G, Lee HJ, et al. Predictive role of TP53, PIK3CA and MLL2 in ER+ HER2+ breast bancer: Biomarker analysis of Neo-ALL-IN [NCT 01275859]. Anticancer Res. 2020;40(10):5883-5893. doi: 10.21873/anticanres. 14608.
43. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. Lancet. 2017; 389(10087):2415-2429. doi: 10.1016/S0140-6736(16) 32417-5.
44. Cesca MG, Vian L, Cristóvão-Ferreira S, Pondé N, de Azambuja E. HER2-positive advanced breast cancer treatment in 2020. Cancer Treat Rev. 2020;88:102033. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102033.
45. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: A review. JAMA. 2019;321(3):288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323.
46. Greenwalt I, Zaza N, Das S, Li BD. Precision medicine and targeted therapies in breast cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2020;29(1):51-62. doi: 10.1016/j.soc. 2019.08.004.
47. Kern R, Correa SC, Scandolara TB, Carla da Silva J, Pires BR, Panis C. Current advances in the diagnosis and personalized treatment of breast cancer: lessons from tumor biology. Per Med. 2020;17(5):399-420. doi: 10.2217/pme-2020-0070.
48. Yan J, Liu Z, Du S, Li J, Ma L, Li L. Diagnosis and treatment of breast cancer in the precision medicine era. Methods Mol Biol. 2020;2204:53-61. doi: 10.1007/978-1-0716-0904-0_5

Artículo de revisión
Vol. 61
Núm. 1

Dermatomiositis anti-MDA5. Revisión de la literatura

Anti-MDA5 dermatomyositis. Literature review

Sirenia Alejandra Castro-Molina[1a], Silvia Méndez-Flores[1b]

Resumen

La dermatomiositis positiva contra el gen *5* asociado a la diferenciación de melanoma (DM anti-MDA5) es una enfermedad rara que representa menos del 2%. La prevalencia de DM anti-MDA5 varía de 7 a 60%, con mayor prevalencia en asiáticos (11-60%) y mujeres. El cuadro clínico es muy variado y se acompaña por las características típicas de dermatomiositis, como la eritema en heliotropo, con edema, exantema eritematoso en la cara o la parte anterior del tórax (signo de V) y en la espalda y los hombros (signo del chal), las pápulas de Gottron en la parte dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas, que son patognomónicas por definición, pero uno de los signos más llamativos es la ulceración cutánea dolorosa que se encuentra hasta en un 82% de los casos, es profunda y en sacabocados muestran costras hiperqueratósicas. Para el diagnóstico son necesarias las erupciones típicas de la DM (pápulas de Gottron o signo de Gottron y erupción de heliotropo), junto con una patología cutánea de «dermatitis de interfase» o evidencia de miositis o un MSA (autoanticuerpos específicos de miositis). La inmunoprecipitación es el método de referencia para detectar MSA. Para su tratamiento se usan combinaciones de glucocorticoides e inmunosupresores; ademas, es necesaria la detección de enfermedad intersticial rápidamente progresiva (RP-ILD) con tomografía computarizada de alta resolución por su alta asociación con un pronóstico fatal.

Abstract

Dermatomyositis positive anti-melanoma differentiation-associated gene *5* (anti-MDA5 DM) is a rare disease that represents less than 2%. The prevalence of anti-MDA5 DM ranges from 7 to 60%, with higher prevalence in Asian (11-60%) and women. The clinical picture may be variable and is accompanied by the typical features of dermatomyositis, such as periorbital heliotrope (blue–purple) rash with edema, erythematous rash on the face, or the anterior chest (in a V-sign), and back and shoulders (in a shawl sign), violaceous papules or plaques located on the dorsal part of the metacarpophalangeal or interphalangeal joints, which are pathognomonic by definition; yet, one of the most striking signs is the painful ulceration skin that is found in 82% of cases, which is deep and in punching holes or showing hyperkeratotic crusts. For diagnosis is necessary the typical DM rashes (Gottron's papules or Gottron's sign and heliotrope rash), along with either an "interface dermatitis" skin pathology or evidence of myositis or a MSA (myositis-specific autoantibodies). Immunoprecipitation is the gold standard method to detect MSA. Combinations of glucocorticoids and immunosuppressants are used for treatment; besides, it is necessary the detection of rapidly progressive interstitial disease (RP-ILD) with a high-resolution CT because of its high association with fatal prognosis.

[1]Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Dermatología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-9519-196X[a], 0000-0003-3312-5953[b]

Palabras clave
Dermatomiositis
Anticuerpos
Úlcera

Keywords
Dermatomyositis
Antibodies
Ulcer

Fecha de recibido: 19/07/2022

Fecha de aceptado: 16/08/2022

Comunicación con:
Silvia Méndez Flores
silvia.mendezflores@gmail.com
55 4051 6390

Cómo citar este artículo: Castro-Molina SA, Méndez-Flores S. Dermatomiositis anti-MDA5. Revisión de la literatura. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):99-105.

Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades raras del tejido conjuntivo, caracterizadas por la inflamación de varios órganos y tejidos. Tienen cuatro subgrupos muy heterogéneos en sus características clínicas, pronósticas y patológicas, lo que dificulta el diagnóstico y el tratamiento. Se incluyen la miositis necrosante inmunomediada, la miositis por cuerpos de inclusión, el síndrome antisintetasa y la dermatomiositis (DM). Sin embargo, el descubrimiento y la inclusión de autoanticuerpos específicos de miositis (MSA) en el diagnóstico de la miositis permitió una mejor definición de subgrupos de pacientes en términos de fenotipos clínicos, pronóstico y respuesta al tratamiento.[1] Se han descrito cinco para DM: anti-Mi-2, anti-factor intermediario de transcripción 1 γ (TIF1γ), anti-proteína de matriz nuclear 2 (NXP2), anti-antígeno de diferenciación de melanoma 5 (MDA5) y anticuerpos anti-enzima activadora modificadora similar a la ubiquitina (SAE).[2]

La dermatomiositis positiva contra el gen *5* asociado a la diferenciación de melanoma (DM anti-MDA5) es predominante en la región de Asia oriental. En cuanto al cuadro clínico, este suele ser muy variado, con rasgos mucocutáneos distintivos como ulceración oral, pápulas palmares dolorosas, alopecia difusa no cicatrizal, paniculitis, úlceras cutáneas, artritis y menor incidencia de miositis (DM hipo o amiopática). Por tal razón, se dificulta el diagnóstico. El pronóstico puede ser extremadamente malo, debido a la alta incidencia de enfermedad intersticial rápidamente progresiva (EPI-RP) si no se diagnostica de manera temprana, aunado a la mala calidad de vida de los pacientes debido a las ulceraciones.[3,4]

Metodología

Este artículo de revisión se ha realizado mediante una búsqueda bibliográfica de los últimos cinco años hasta la actualidad y se basa en la selección de estudios y revisiones de la enfermedad y de estudios publicados de diferentes bases de datos. Como fuentes de información se han utilizado:

- Bases de datos bibliográficas: Pubmed, ScienceDirect, ClinicalKey.
- Guias o protocolos de sociedades científicas: EULAR/ACR.
- Documentos de organismos oficiales: el 239th *ENMC International Workshop*.

Resultados

La DM anti-MDA5 es una enfermedad con mal pronóstico, debido a su relación con la enfermedad intersticial rápidamente progresiva, la cual se presenta en pacientes en los que no se tuvo una sospecha diagnóstica al principio, por lo que en la siguiente revisión se abordarán los aspectos generales de esta entidad, que en primera instancia son manifestaciones cutáneas.

Epidemiología

La DM anti-MDA5 es una enfermedad rara que representa menos del 2% de las MII en Europa. Entre el subgrupo de DM, la prevalencia varía de 7 a 60%, con mayor prevalencia en asiáticos (11-60%) que en caucásicos (7-16%). Al igual que otras enfermedades autoinmunes, ocurre principalmente en mujeres, con una relación mujer/hombre que varía de 0.6 a 7.3 (F/M > 1 en 14 de 16 estudios).[1]

Etiología

Al igual que con otros tipos de DM, la etiología y la patogenia de la DM anti-MDA5 siguen siendo desconocidas. Generalmente, la enfermedad puede ocurrir como resultado de la exposición a factores ambientales en individuos genéticamente susceptibles. El MDA5 es codificado por el gen *IFIH1*, que es uno de los receptores similares al gen I (*RIG-I*) inducible por ácido retinoico (RLR), que funciona como un sensor de proteína clave del RNAds viral. Los picornavirus, como el virus de la hepatitis A, el virus coxsackie B, el enterovirus y el rinovirus, podrían activar MDA5 con la producción de IFN tipo I (IFNα e IFNβ) y otras citocinas inflamatorias involucradas en la respuesta antiviral. La sobreactivación de la vía del IFN tipo I podría conducir a enfermedades autoinflamatorias. Por lo tanto, se propuso que las infecciones virales podrían ser un evento desencadenante en el desarrollo de DM anti-MDA5. También el IFN-κ, secretado por los queratinocitos, estaba elevado en la piel de pacientes con DM anti-MDA5 y podría contribuir a la fisiopatología de sus lesiones cutáneas.[3]

Con respecto a los factores de riesgo genéticos, aunque no se observa asociación de anti-MDA5 y la región del alelo HLA en caucásicos, se ha descrito la susceptibilidad del HLA-DRB*01:01/*04:05 en población japonesa. Un estudio reciente de GWAS (Genome-Wide Association Studies) encontró una variante de empalme del gen *WDYF4* en pacientes con DM anti-MDA5, la cual podría potenciar la apoptosis inducida por MDA5 a partir de la activación de NK-κB. El *Mx1,* un gen característico de IFN de tipo I, se distribuía en los vasos sanguíneos y se extendía a la dermis

profunda, lo que implicaba una vasculopatía relacionada con IFN en pacientes con esta patología.[3]

La hiperinflamación, evidenciada por hiperferritinemia pronunciada y aumento de citocinas, es otra característica importante pero no existe un patrón universal y se plantea que tenga un patrón dinámico en el trascurso de la enfermedad. Las interleucinas involucradas son IL-8, IL-15, IL-6 e IL-18; en cuanto a EPI-RP se elevan IFNα, IFN-γ, IL-1β e IL-12.[3]

Cuadro clínico

La DM anti-MDA5 tiene predilección por población asiática. Se acompaña por las características típicas de dermatomiositis, como el eritema en heliotropo, edema, exantema eritematoso en la cara o la parte anterior del tórax (signo de la V) (figura 1) y en la espalda y hombros (signo del chal), las pápulas de Gottron en la parte dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas (figura 2), que son patognomónicas por definición; sin embargo, uno de los signos más llamativos es la ulceración cutánea dolorosa, que se encuentra hasta en un 82% de los casos y generalmente es profunda en sacabocados o muestra costras hiperqueratósicas. Las úlceras cutáneas representan la convergencia de varios procesos patogénicos independientes, que incluyen vasculopatía, dermatitis de interfase severa y vasculitis. Estas muestran una predilección por ciertos sitios, como el de las pápulas de Gottron, los pulpejos de los dedos y el área periungueal, o sobre el signo de Gottron en las rodillas, los codos o ambos (figura 3). También pueden afectar zonas fotoexpuestas al sol. Estos pacientes tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar EPI (enfermedad pulmonar intersticial). Se pueden presentar las pápulas de Gottron inversas, ubicadas en la superficie palmar de las articulaciones interfalángicas (a diferencia de las clásicas pápulas de Gottron), que se ven como hiperqueratosis triangular blanca.[5] La gangrena o la osteomielitis pueden sobrevenir y provocar complicaciones más graves, como la amputación digital.[6]

Las pápulas palmares representan otra característica única de la dermatomiositis anti-MDA5 en el 60% de los casos. Son secundarias a vasculopatía oclusiva y pueden presentarse como máculas y parches en las palmas y sobre los pliegues de las articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas. Típicamente son dolorosas, inflamatorias, pueden ser pálidas, atróficas y desarrollarse sobre un fondo púrpura con una coloración marfileña central o livedoide e incluso ulcerarse.[7] También se han descrito lesiones cutáneas auriculares menos específicas, caracterizadas por

Figura 1 Signo de la V en la región anterior del tórax y eritema en heliotropo que afecta área periorbitaria en una paciente del INCMNSZ

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Figura 2 Pápulas de Gottron en la parte dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas en una paciente del INCMNSZ

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Nótese cómo las articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas están acompañadas de una costra hiperqueratósica en la quinta articulación metacarpofalángica

Figura 3 Signo de Gottron: afectación de codos en una paciente del INCMNSZ

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

máculas violáceas en antihélix/hélix y pápulas eritematosas auriculares. Si se presentan, son de mal pronóstico.[1]

La poiquilodermia también es un rasgo característico. Consiste en atrofia, edema, eritema, hiperpigmentación, hipopigmentación y telangiectasias, y comúnmente se presenta en partes del cuerpo expuestas al sol.[7] En una distribución sobre las caderas laterales, la poiquilodermia se conoce como el «signo de la funda» (figura 4).[8] Asimismo, se pueden observar rayas lineales, también conocidas como eritema flagelado o rayas de cebra.[9]

La alopecia no cicatrizal difusa se encuentra como parte de una exacerbación de esta enfermedad y se caracteriza por placas atróficas, eritematosas y escamosas.[10] Otras son úlceras orales dolorosas (50%) y paniculitis (nódulos indurados, aislados o confluentes en glúteos, brazos, muslos y abdomen) en brazos y muslos (20%).[7]

Los síntomas constitucionales y musculoesqueléticos son comunes y se presentan como fiebre en el 74% de los casos, artralgias y mialgias. La artritis es simétrica, erosiva y afecta las pequeñas articulaciones de las manos, muñecas y tobillos; se asemeja a la artritis reumatoide y puede dejar deformidad permanente. Se puede presentar ronquera o dolor de garganta y disfagia. Los pacientes con dermatomiositis con asociación a MDA5 tienen enfermedad muscular mínima o ausente en comparación con los pacientes con dermatomiositis típica, la cual afecta principalmente a los músculos proximales.[1,3,7]

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es la complicación sistémica que aumenta la mortalidad en estos pacientes. Su prevalencia es del 42 al 100% y con desenlace fatal tiene una prevalencia estimada de 39-92%. Se debe a la lesión endotelial causada por anticuerpos MDA5 y el aumento de la expresión de citocinas profibróticas del parénquima pulmonar. Se define por fibrosis u opacificación en vidrio esmerilado, la cual se observa en la tomografía computarizada (TC); también se pueden utilizar pruebas de función pulmonar (PFT) con capacidad de difusión del pulmón para monóxido de carbono (DLCO): la presencia de ambas restricciones (capacidad vital forzada < 80% de los niveles predichos en ausencia de obstrucción) y la disminución de la DLCO (< 80% del valor teórico) son sugerentes.[7]

Figura 4 Signo de la funda: poiquilodermia en una distribución sobre las caderas laterales

La malignidad es poco común; en el 25% de los casos nuevos se ha encontrado carcinoma metastásico de células pequeñas y cáncer de tiroides.[1] El cáncer se detecta un año antes o hasta tres años después del diagnóstico y tiene una correlación inversa con la presencia de EPI.[7]

También se enumeran otras complicaciones raras, como la afectación cardiaca (por ejemplo, la fibrilación auricular de nueva aparición o la elevación de la troponina cardiaca) y la hemorragia intramuscular espontánea.[3]

Algunos pacientes tienen un fenotipo cercano al síndrome antisintetasa (es decir, artritis, síndrome de Raynaud, manos de mecánico, EPI), lo que complica aún más el diagnóstico.[1]

Diagnóstico

Los criterios de Sontheimer y los criterios de la *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) se basan en la presencia de autoanticuerpos específicos de la miositis (MSAs), por lo que no son muy prácticos.[11] Por otro lado, los criterios propuestos por el 239th *ENMC International Workshop (European Neuromuscular Centre*) son más aplicables para la DM anti-MDA5.[12] Los antes mencionados toman para el diagnóstico las erupciones típicas de la DM (pápulas de Gottron o signo de Gottron y erupción de heliotropo), junto con una patología cutánea de “dermatitis de interfase” o evidencia de miositis o un MSA. En otras palabras, con erupciones típicas de DM y un anti-MDA5 positivo es suficiente para clasificar al paciente como dermatomiositis anti-MDA.[3]

El diagnóstico de dermatomiositis anti-MDA5 depende de la detección de anticuerpos MDA5 por inmunoprecipitación o ELISA. La inmunoprecipitación es el método de referencia para detectar MSA, pero esta técnica no es factible en la práctica actual.[2] Los niveles de ferritina sérica suelen estar elevados en personas con dermatomiositis anti-MDA5, con valores de corte informados que varían de 450 a 2000 ng/mL. Estos niveles parecen correlacionarse con la actividad de la enfermedad, en particular con la EPI, por lo que son útiles en la evaluación de la respuesta al tratamiento.[3,7]

En la dermatomiositis juvenil, los anticuerpos anti-MDA5 son los terceros anticuerpos identificados en frecuencia en miopatías inflamatorias en niños (6-7%), antecedidos por anti-TIF1γ (18%) y NXP2 (15%).[13,14] La enzima lactato deshidrogenasa (LDH) está relacionada con la actividad de la enfermedad de los pacientes con DM, especialmente para aquellos con CK normal.[6] Hay elevación de ALT y GGT.[1]

Krebs von den Lungen-6 (KL-6), una glicoproteína de alto peso molecular, similar a la mucina, se libera del epitelio bronquial dañado y de las células alveolares regenerativas de tipo II. La concentración sérica de KL-6 en pacientes con DM-EPI fue significativamente mayor que en pacientes sin EPI. El valor del suero KL-6 cambia junto con la progresión o mejora de la EPI.[7]

El nivel sérico de IL-15 aumentó significativamente en anti-MDA5 con EPI-RP y se relacionó con una supervivencia deficiente.[3]

Otros hallazgos son la linfopenia, la velocidad de sedimentación globular elevada y las concentraciones sanguíneas periféricas elevadas de interleucina 18. Un bajo porcentaje puede dar positivo a anticuerpos antinucleares.[7] La positividad para anti-TRIM21 (Ro52) es de mal pronóstico.[1]

Clasificación

Existen tres fenotipos: el primero está compuesto principalmente por mujeres con RP-EPI asociada a manos de mecánico, con la mayor tasa de mortalidad (80%). El segundo (55% de los casos) también lo forman mayoritariamente mujeres con artralgias o artritis (83%), menos frecuentes RP-EPI (17%) y de mejor pronóstico. El tercer fenotipo clínico engloba principalmente a hombres con síntomas dominados por vasculopatías cutáneas, incluido el fenómeno de Raynaud (82 %), úlceras cutáneas (77%), necrosis digital (32%) y calcinosis (23%). Se asocia a debilidad muscular proximal (68%).[1]

Tratamiento

La terapia de primera línea para dermatomiositis en general debe incluir fotoprotección agresiva, agentes antipruriginosos y medicamentos antiinflamatorios tópicos (corticosteroides e inhibidores de la calcineurina).[15]

Es necesario hacer la detección de enfermedad pulmonar para los casos sospechosos o confirmados. Si bien la tomografía computarizada de alta resolución del tórax es el estándar de oro para diagnosticar la EPI, su uso puede verse limitado por la alta exposición a la radiación acumulada. Por lo tanto, PFT con DLCO podría ser una prueba de detección inicial y repetir cada 3-6 meses durante el primer año.[7]

Se ha demostrado que el diagnóstico temprano de la dermatomiositis anti-MDA5 y su tratamiento intensivo mejoran los resultados de los pacientes con una tasa de supervivencia que puede llegar a ser del 100%.[16] El régimen de tratamiento específico dependerá de los sistemas de órganos involucrados y la gravedad de la afectación. Se prefiere utilizar micofenolato de mofetilo como agente inicial en pacientes con dermatomiositis anti-MDA5, debido a que reduce la expresión de citoquinas profibróticas y parece atenuar la progresión de la enfermedad pulmonar. Se usa la asociación de glucocorticoides con un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina A o tacrolimus) o una terapia triple con la adición de ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo intravenosos con una tasa de mortalidad de 40%. Como terapia de mantenimiento se utiliza micofenolato de mofetilo con o sin tacrolimus.[17] Debido a que la enfermedad cutánea en la dermatomiositis anti-MDA5 puede ser difícil de manejar, a menudo también se usa inmunoglobulina intravenosa junto con micofenolato de mofetilo porque parece ser eficaz para tratar la dermatomiositis cutánea refractaria. En pacientes con enfermedad pulmonar grave o recalcitrante, se puede usar rituximab, ciclofosfamida u otros agentes. Existen terapias auxiliares destinadas a mejorar la vasculopatía subyacente (por ejemplo, vasodilatadores como la nifedipino y el sildenafil), así como los agentes que mejoran la circulación periférica (como la aspirina y la pentoxifilina), los cuales también pueden ser útiles para tratar la DM anti-MDA5.[7]

Se reporta un caso donde las ulceraciones digitales fueron refractarias al tratamiento con hidroxicloroquina, metotrexato, prednisona, ciclosporina, inmunoglobulina intravenosa, triamcinolona intralesional y clobetasol tópico durante varios meses, por lo que se inició tratamiento con ciclofosfamida intravenosa en pulsos (15 mg/kg), y se continuó con metotrexato oral, ciclosporina y prednisona. Después de la primera infusión de ciclofosfamida, hubo una rápida mejoría de las úlceras digitales y el dolor; el paciente tuvo una resolución completa de las úlceras digitales sin efectos adversos del tratamiento a las tres semanas.[18]

En caso de refractariedad al tratamiento y deterioro a pesar del soporte con ventilación mecánica en pacientes con EPI-RP, como última instancia se puede optar por una terapia puente con la ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) que se emplea para el trasplante de pulmón; se han descrito cuatro casos con resultados favorables. La terapia de mantenimiento posterior al trasplante sería una combinación de micofenolato de mofetilo y tacrolimus.[17,19,20,21]

Los pacientes con niveles de anticuerpos anti-MDA5 superiores a 500 U/mL (umbral de positividad a 8 U/mL) son

más resistentes al tratamiento con glucocorticoides/ciclofosfamida o inmunoglobulinas intravenosas y tienen altas tasas de mortalidad. Por el contrario, los pacientes con niveles de anti-MDA5 inferiores a 500 U/mL tuvieron lesiones pulmonares menos graves y los síntomas cutáneos mejoraron después del tratamiento.[1]

Se ha planteado como terapia adyuvante el recambio plasmático con buenos resultados en pacientes que no responden a terapia combinada.[22]

La vía de señalización JAK/STAT es activada por IFN y conduce a la transcripción de genes estimulados por interferón, incluido MDA5. El tofacitinib y el ruxolitinib inhiben esta vía y dismuyen la expresión y activación de MDA5. Como efecto adverso hay reactivación del citomegalovirus (100% de los pacientes), reactivación del virus varicela-zóster (60%) e infecciones respiratorias bacterianas (80%).[1]

Finalmente, a menudo se necesita un enfoque multidisciplinario para abordar adecuadamente las diversas complicaciones de la dermatomiositis anti-MDA5.[7]

Pronóstico

Las úlceras digitales en la dermatomiositis anti-MDA5 se asocian con una mala calidad de vida debido a los síntomas incapacitantes.[18]

La supervivencia de DM anti-MDA5 con EPI es generalmente pobre. La mayoría de las muertes ocurren dentro de la primera mitad del año de la enfermedad debido a la EPI-RP y a pesar del tratamiento inmunosupresor intensivo, lo que lleva a una alta mortalidad a los seis meses, que varía entre el 33 y el 66 %.[7] A pesar de los avances en el diagnóstico oportuno y un tratamiento más eficaz, la mortalidad a los seis meses sigue siendo de alrededor del 40%.[3]

Algunos investigadores han encontrado que la presencia de anti-MDA5 por sí sola es un predictor independiente de supervivencia deficiente.[7] Aunque también se ha visto que MDA5 positivo con valores altos (a diferencia de positivo medio o débil) se asocia a enfermedad grave, pero su disminución no predice la respuesta al tratamiento, debido a que se reduce de igual manera en pacientes que tienen buen o mal desenlace de la enfermedad.[23] La presencia de anti-Ro52 y anti-MDA5 positivos tiende a presentar un fenotipo clínico más agresivo con EPI grave y ulceración cutánea, lo que se traduce en un peor pronóstico.[17,24]

Se puede utilizar el puntaje de FLAIR para predecir mortalidad. Este incluye ferritina (< 636 ng/mL, 0; ≥ 636 ng/mL, 2), lactato deshidrogenasa (< 355 U/L, 0; ≥ 355 U/L, 2), anticuerpo contra el gen *5* asociado a la diferenciación de antimelanoma (negativo, 0; +, 2; ++, 3; +++, 4), puntaje de imágenes de TC de alta resolución (< 133, 0; ≥ 133 , 3) y EPI-RP (no EPI-RP, 0; EPI-RP, 2). Esto da tres grupos de riesgo según la puntuación FLAIR: bajo, de 0 a 4; medio, de 5 a 9; y alto, de 10 a 13.[25]

Discusión

La DM anti-MDA5 es una entidad rara en nuestro medio. Por tal motivo se llevó a cabo esta revision; sin embargo, por la alta mortalidad con la que se asocia, es muy importante tomar en cuenta esta patología como diagnóstico diferencial, principalmente en pacientes que manifiesten lesiones cutáneas y deterioro de la función respiratoria. Esto ayudaría mucho a establecer un diagnóstico temprano de acuerdo con el cuadro clínico, la serología y hacer tamizaje de enfermedad intersticial pulmonar con pruebas de función pulmonar o tomografía, en caso de contar con ella, en todos los pacientes con diagnóstico sospechoso o confirmado, y de esta manera iniciar un tratamiento temprano y agresivo.

Por otro lado, en cuanto a las manifestaciones cutáneas, estas tienen un alto componente emocional para los pacientes y esto se debe a la afección de la calidad de vida, principalmente por las úlceras que presentan, para las cuales hay muchas recomendaciones en la literatura, aunque ninguna se considera de elección, por lo que sería conveniente comparar más estudios.

Conclusiones

Si consideramos todo lo anterior, es importante tomar en cuenta esta enfermedad reumatológica en casos futuros y darle un enfoque multidisciplinario tanto médico como psicológico con seguimiento estrecho, principalmente por la afeccion pulmonar, que es una causa de alta mortalidad en estos pacientes. La deteccion temprana de anticuerpos nos ayudaría mucho para confirmar de manera temprana a estos pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos al Departamento de Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

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

Referencias

1. Nombel A, Fabien N, Coutant F. Dermatomyositis With Anti-MDA5 Antibodies: Bioclinical Features, Pathogenesis and Emerging Therapies. Front Immunol. 2021;12:773352. doi: 10.3389/fimmu.2021.773352
2. Bolko L, Gitiaux C, Allenbach Y. Dermatomyosites Nouveaux anticorps, nouvelle classification. Med Sci MS. 2019;35:18-23. doi: 10.1051/medsci/2019178
3. Wu W, Guo L, Fu Y, Wang K, Zhang D, Xu W, et al. Interstitial Lung Disease in Anti-MDA5 Positive Dermatomyositis. Clin Rev Allergy Immunol. 2021;60(2):293-304. doi: 10.1007/s12016-020-08822-5
4. Gupta R, Kumar S, Gow P, Hsien-Cheng Chang L, Yen L. Anti-MDA5-associated dermatomyositis. Intern Med J. 2020;50(4):484-7. doi: 10.1111/imj.14789
5. Sampaio AL, Bressan AL, Vasconcelos BN, Gripp AC. Manifestações cutâneas associadas a doenças sistêmicas – Parte I. An Bras Dermatol Port. 2021;96(6):655-71. doi: 10.1016/j.abd.2021.02.008
6. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2020;82(2):267-81. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.1309
7. Kurtzman DJB, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features. J Am Acad Dermatol. 2018;78(4):776-85. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.010
8. Gerami P, Walling HW, Lewis J, Doughty L, Sontheimer RD. A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. Br J Dermatol. 2007;157(4):637-44. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08055.x
9. Udkoff J, Cohen PR. Amyopathic Dermatomyositis: A Concise Review of Clinical Manifestations and Associated Malignancies. Am J Clin Dermatol. 2016;17(5):509-18. doi: 10.1007/s40257-016-0199-z
10. Vastarella M, Gallo L, Cantelli M, Nappa P, Fabbrocini G. An Undetected Case of Tinea Capitis in an Elderly Woman Affected by Dermatomyositis: How Trichoscopy Can Guide to the Right Diagnosis. Skin Appendage Disord. 2019;5(3):186-8. doi: 10.1159/000495805
11. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. RMD Open. 2017;3(2):e000507. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000507
12. Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O; ENMC 239th Workshop Study Group. 239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018. Neuromuscul Disord NMD. 2020 Jan;30(1):70-92. doi: 10.1016/j.nmd.2019.10.005
13. Tansley SL, Simou S, Shaddick G, Betteridge ZE, Almeida B, Gunawardena H, et al. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. J Autoimmun. 2017;84:55-64. doi: 10.1016/j.jaut.2017.06.007
14. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(5):290-302. doi: 10.1038/nrrheum.2018.56
15. Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2020;21(3):339-53. doi: 10.1007/s40257-020-00502-6
16. Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, Yagi N, Tennichi M, Takeuchi A, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. Br J Dermatol. 2017;176(2):395-402. doi: 10.1111/bjd.14882
17. Huang K, Vinik O, Shojania K, Yeung J, Shupak R, Nimmo M, et al. Clinical spectrum and therapeutics in Canadian patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)-positive dermatomyositis: a case-based review. Rheumatol Int. 2019;39(11):1971-1981. doi: 10.1007/s00296-019-04398-2
18. Kim Y, Sykes AJ, Tugnet N, Cheng H. Digital ulcerations in anti-MDA5 dermatomyositis: Complete resolution following treatment with cyclophosphamide. Australas J Dermatol. 2020;61(2):e251-2. doi: 10.1111/ajd.13220
19. Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Chen F, Sasano H, Yukawa N, et al. Living-donor lobar lung transplantation for rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis: report of a case. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2013;61(1):32-4. doi: 10.1007/s11748-012-0106-3
20. Kim J, Kim YW, Lee SM, Kim YS, Kim YT, Song YW. Successful lung transplantation in a patient with dermatomyositis and acute form of interstitial pneumonitis. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(1):168-9.
21. Leclair V, Labirua-Iturburu A, Lundberg IE. Successful Lung Transplantation in a Case of Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease Associated with Antimelanoma Differentiation-associated Gene 5 Antibodies. J Rheumatol. 2018;45(4):581-3. doi: 10.3899/jrheum.171047
22. Shirakashi M, Nakashima R, Tsuji H, Tanizawa K, Handa T, Hosono Y, et al. Efficacy of plasma exchange in anti-MDA5-positive dermatomyositis with interstitial lung disease under combined immunosuppressive treatment. Rheumatol Oxf Engl. 2020;59(11):3284-92. doi: 10.1093/rheumatology/keaa123
23. Abe Y, Matsushita M, Tada K, Yamaji K, Takasaki Y, Tamura N. Clinical characteristics and change in the antibody titres of patients with anti-MDA5 antibody-positive inflammatory myositis. Rheumatol Oxf Engl. 2017;56(9):1492-7. doi: 10.1093/rheumatology/kex188
24. Xu A, Ye Y, Fu Q, Lian X, Chen S, Guo Q, et al. Prognostic values of anti-Ro52 antibodies in anti-MDA5-positive clinically amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease. Rheumatol Oxf Engl. 2021;60(7):3343-51. doi: 10.1093/rheumatology/keaa786
25. Lian X, Zou J, Guo Q, Chen S, Lu L, Wang R, et al. Mortality Risk Prediction in Amyopathic Dermatomyositis Associated with Interstitial Lung Disease: The FLAIR Model. Chest. 2020;158(4):1535-45. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.057

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 1

Íleo biliar: un reto diagnóstico y terapéutico. Presentación de un caso clínico

Gallstone ileus: a diagnostic and therapeutic challenge. Presentation of a clinical case

Juan Manuel Reyes-Morales[1a], Laura Karina Hernández-García[1b]

Resumen

Introducción: el íleo biliar representa el 4% de las causas de obstrucción intestinal en la población en general, pero incrementa a un 25% en los pacientes de más de 65 años. No presenta síntomas únicos, lo cual hace difícil su diagnóstico. Tiene una alta mortalidad (entre 12 y 27%) debido a las comorbilidades asociadas y al retraso diagnóstico. El objetivo de este caso clínico es comunicar la importancia del diagnóstico oportuno y el manejo quirúrgico del íleo biliar.
Caso clínico: se presenta el caso clínico de una paciente de 67 años con antecedente de diabetes mellitus de larga evolución sin control médico, sin antecedentes quirúrgicos previos, cuyo padecimiento comenzó dos días antes de su ingreso a urgencias con signos y síntomas de oclusión intestinal. Se le dio manejo médico sin mejoría y hubo retraso diagnóstico de oclusión intestinal mecánica, la cual fue intervenida quirúrgicamente siete días después del inicio del cuadro clínico. En la laparotomía exploradora se encontró un íleo biliar, con resolución satisfactoria de la patología a pesar del retraso diagnóstico.
Conclusiones: el íleo biliar es una entidad clínica de difícil diagnóstico que requiere un alto índice de sospecha. El objetivo del tratamiento del íleo biliar es liberar la obstrucción por medio de la enterolitotomía. Comparada con las otras técnicas, esta es la técnica recomendada para el manejo del íleo biliar, debido a su menor morbimortalidad.

Abstract

Background: Gallstone ileus represents 4% of the causes of bowel obstruction in general population, but it increases to 25% in patients above 65 years of age. Gallstone ileus does not present with unique symptoms, making diagnosis difficult. It has a high mortality (12 to 27%) due to associated comorbidities and diagnostic delay. The aim of this case report is to communicate the importance of prompt diagnosis and surgical management of gallstone ileus.
Clinical case: It is presented the clinical case of a 67-year-old female patient with a history of long-standing diabetes mellitus without medical control, without previous surgical history, who began suffering 2 days prior to admission to the emergency room with signs and symptoms of intestinal occlusion. She was given medical management without improvement and diagnostic delay of mechanical intestinal occlusion that was surgically intervened 7 days after the onset of clinical symptoms, finding gallstone ileus in the exploratory laparotomy, with satisfactory resolution of the pathology despite the diagnostic delay.
Conclusions: Gallstone ileus is a difficult clinical entity to diagnose and therefore requires a high index of suspicion. The aim of gallstone ileus treatment is to release the obstruction, which is done through enterolithotomy. It is the recommended technique for gallstone ileus management because of its lower morbidity and mortality, compared with the other techniques.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 57, Departamento de Cirugía General. Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México

ORCID: 0000-0002-3630-5311[a], 0000-0002-7058-174X[b]

Palabras clave
Enfermedades del Íleon
Fístula Biliar
Colelitiasis

Keywords
Ileal Diseases
Biliary Fistula
Cholelithiasis

Fecha de recibido: 01/06/2022

Fecha de aceptado: 01/08/2022

Comunicación con:
Juan Manuel Reyes Morales
dr.jmanuelreyes@gmail.com
55 5627 6900, extensión 21530

Cómo citar este artículo: Reyes-Morales JM, Hernández-García LK. Íleo biliar: un reto diagnóstico y terapéutico. Presentación de un caso clínico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):106-10.

Introducción

El íleo biliar es una complicación poco común de la colelitiasis. Es descrito como una obstrucción intestinal mecánica debida a la impactación de uno o más cálculos biliares grandes dentro del tracto gastrointestinal. Su causa es el paso de un cálculo biliar desde los conductos biliares hacia el lumen intestinal por medio de una fístula.[1,2] El tipo de fístula más frecuente se localiza entre la vesícula biliar y el duodeno. El íleo biliar fue descrito por primera vez en 1654 por Bartholin.[3] Representa entre el 1 y el 3% de todos los casos de obstrucción mecánica del intestino delgado, y puede llegar hasta 25% en pacientes mayores de 65 años, predominantemente en el sexo femenino, con una proporción de 3.5-6:1.[3] Una vez que el cálculo biliar está en el lumen intestinal, puede obstruir cualquier parte del tracto gastrointestinal, pero el lugar más común es el íleon distal.[4] La tasa de mortalidad asociada al íleo biliar va de 12 a 27%, y la tasa de morbilidad asociada alcanza un 50%, debido a la edad mayor de los pacientes, a las patologías asociadas, al ingreso hospitalario tardío y al tratamiento terapéutico retrasado.[5] Como un antecedente clínico significativo, únicamente alrededor de un 50% de estos pacientes tienen un historial previo de enfermedad de la vesícula biliar.[6]

Dado que el íleo biliar es una enfermedad poco común que representa un reto diagnóstico cuando no se cuenta con antecedentes y estudios de imagen sugerentes de esta enfermedad, además de que tiene un alto riesgo de mortalidad, el objetivo de este trabajo fue reportar el caso clínico de un íleo biliar y dar a conocer nuestra experiencia en su diagnóstico y manejo.

Caso clínico

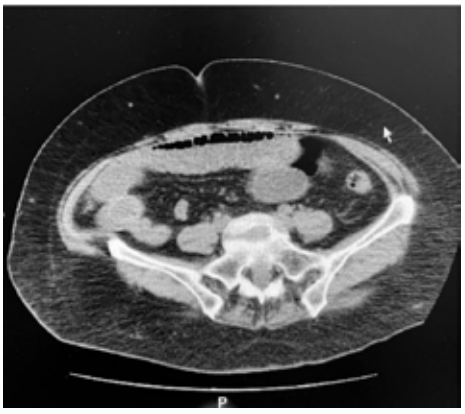
Mujer de 67 años, con antecedente de diabetes mellitus de larga evolución, con mal apego al tratamiento y descontrol glucémico, la cual negó que padeciera alguna otra enfermedad y no tenía antecedentes quirúrgicos. Su padecimiento de siete días de evolución comenzó con dolor abdominal tipo cólico de inicio en mesogastrio que a las 12 horas pasó a ser generalizado, acompañado de distensión abdominal progresiva, náuseas y vomito de contenido biliar, dificultad para canalizar gases y ausencia de evacuaciones; la mujer acudió a urgencias dos días después del inicio de la sintomatología. En su valoración inicial a la exploración física, se encontró un abdomen distendido, con perístasis aumentada, sin datos de irritación peritoneal. Los estudios de laboratorio iniciales se mostraron sin alteraciones: Hb 14.9 g/dL, leucocitos 8.4 x 103 mm^3, neutrófilos 73%, plaquetas 352.0 x 103 mm^3, albúmina 4.2 g/dL, glucosa 310 mg/dL, lipasa 52 U/L. Se le tomó a la paciente una radiografía de abdomen (figura 1) en la que se observaron niveles hidroaéreos sin más datos de relevancia, por lo que se le colocó una sonda nasogástrica con salida de 300 mL de contenido biliar y se decidió su ingreso para manejo médico a base de reposo intestinal y manejo de soluciones.

Figura 1 Radiografía de abdomen de pie

Se observan niveles hidroaéreros dentro de las asas dilatadas del intestino delgado

Durante su estancia en el piso de cirugía, la paciente tuvo un cuadro clínico estacionario, que tras dos días de ingreso presentó evolución desfavorable, caracterizada por un aumento en el número de emesis, que fue de hasta cinco por día a pesar del uso de sonda nasogástrica, la cual tuvo un gasto reportado de 24 horas de 120 mL, por lo que se decidió la recolocación de esta y se le practicó a la paciente

Figura 2 Tomografía axial computarizada del abdomen de la paciente

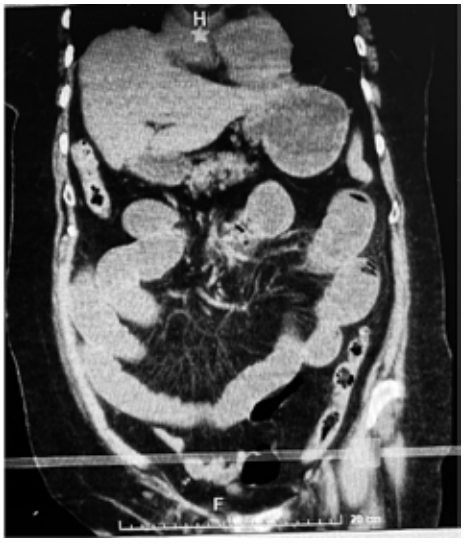


Se observa dilatación de las asas del intestino delgado de hasta 5 cm

una tomografía abdominal (figura 2), en donde se observó dilatación de asas de intestino delgado. En ese momento la paciente no presentó datos de irritación peritoneal ni datos de respuesta inflamatoria sistémica, por lo que se continuó con el manejo médico.

Tras su quinto día de manejo médico, la paciente continuó con emesis (tres por día) de contenido gastobiliar, con sonda nasogástrica con gasto promedio de 24 horas de 100 mL. A la exploración física con el abdomen distendido, la paciente presentó dolor a la palpación profunda generalizada, sin datos de irritación peritoneal ni datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Se revaloró la tomografía y se observó dilatación de asas de intestino delgado, así como una zona de transición a nivel de íleon terminal sin poder identificar la causa de esta (figura 3); por lo anterior,

Figura 3 Tomografía abdominal computarizada de la paciente



Se observa dilatación de las asas del intestino delgado, así como una zona de transición (flecha) a nivel del íleon terminal

al tratarse de una obstrucción mecánica en una zona de transición evidente se decidió llevar a cabo manejo quirúrgico.

Durante la intervención quirúrgica, se hizo laparotomía exploradora y se encontró un lito de 5 x 7 cm impactado a nivel de la válvula ileocecal (figura 4). Se llevó a cabo una enterotomía a 60 cm de la válvula ileocecal y se extrajo el lito biliar (figura 5). Posteriormente, se hizo el cierre de la enterotomía (figura 6) y se exploró la vesícula biliar, ante lo cual se documentó una fístula colecistoduodenal a la cual no se le realizó ningún procedimiento. Se concluyó el evento quirúrgico sin complicaciones ni incidentes.

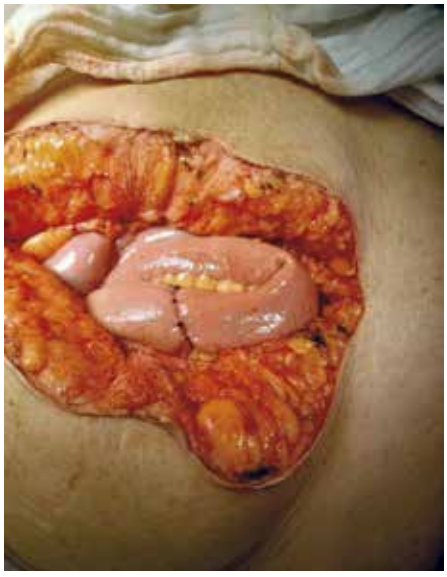
Figura 4 Lito biliar impactado a nivel de la válvula ileocecal

Figura 5 Enterotomía con extracción del lito biliar

La paciente se mantuvo en reposo intestinal durante tres días y comenzó a usar la vía oral a líquidos con posterior progresión a dieta blanda con adecuada tolerancia, así como adecuada canalización de gases y con evacuaciones presentes. Fue egresada al quinto día del postquirúrgico sin complicaciones ni incidentes.

Actualmente la paciente se mantiene en seguimiento por el Servicio de Consulta Externa, con adecuada tolerancia a la vía oral, sin alteraciones en el patrón evacuatorio intestinal y sin manifestaciones clínicas ni de laboratorio de patología al nivel de la vía biliar.

Figura 6 Cierre de la enterotomía



Discusión

El íleo biliar representa una causa poco frecuente de obstrucción intestinal mecánica (3%), la cual afecta a pacientes de edad avanzada con comorbilidades asociadas. Usualmente está asociado a fístula bilioentérica, por medio de la cual los cálculos biliares migran de la vesícula biliar al lumen intestinal, que es donde generan obstrucción mecánica.[7,8] El desarrollo de fístula bilioentérica es relativamente raro (aproximadamente 2% en pacientes con colecistitis). En pacientes con colelitiasis, aproximadamente entre 0.3 y 0.5% presentan íleo biliar y únicamente alrededor de 50% de estos pacientes tiene un historial previo de enfermedad de la vesícula biliar. Nuestra paciente no tuvo el antecedente de enfermedad relacionada con la vesícula biliar, lo cual sugeriría considerar el íleo biliar como diagnóstico diferencial.

La mayoría de las fístulas bilioentéricas son colecistoduodenales (de 53 a 68%).[9] Hay factores que propician la formación de la fístula, como tamaño del cálculo, la historia de enfermedad biliar, episodios repetidos de colecistitis aguda, género femenino y edad avanzada. Cuando el cálculo ha pasado al tubo digestivo, su diámetro se incrementa por acumulo en su superficie de detritus intestinales, con lo que llega a tener generalmente 3 cm de diámetro y se impacta con mayor frecuencia en el íleon distal en 90% de los casos (como en nuestro caso presentado).[10]

Existen tres formas de presentación clínica: aguda, que corresponde a la clásica presentación de íleo biliar, caracterizada por mostrar de manera súbita distención abdominal, vómito y constipación; subaguda, la cual se presenta como oclusión intestinal parcial y crónica, conocida como síndrome de Karewsky, que se caracteriza por episodios de dolor recurrente causado por el paso de cálculos biliares a través del intestino, lo cual se alterna con episodios asintomáticos.[11] Se debe sospechar la presencia de íleo biliar cuando un paciente de edad avanzada muestra la triada de Mordor (antecedente de cálculo biliar, signos de colecistitis aguda y aparición súbita de obstrucción intestinal).[12,13] El íleo biliar es una entidad clínica de difícil diagnóstico, por lo que debe tenerse en mente un alto índice de sospecha.

A la exploración física, el paciente suele mostrar fiebre, desequilibrio hidroelectrolítico, distención y dolor abdominal tipo cólico, con aumento inicial del peristaltismo, el cual desaparece conforme se instala el íleo. Menos de 20% de pacientes tiene colecistitis aguda concomitante. Las pruebas de laboratorio no suelen mostrar alteraciones específicas, por ejemplo, la cuenta de glóbulos blancos suele ser normal o discretamente elevada, las pruebas de función hepática por lo regular se encuentran dentro de parámetros normales.[14] La radiografía de abdomen se caracteriza por la presencia de la triada de Rigler y consiste en la presencia de cálculos radioopacos (menos del 10% de los casos), distención de asas intestinales y neumobilia. Estos hallazgos se presentan en un rango que va de 20 a 50% de los casos. La tomografía computarizada de abdomen reforzada con contraste es considerada el estándar de oro diagnóstico con sensibilidad arriba de 90% y es factible encontrar la triada de Rigler hasta en 80% de los casos. En nuestro caso clínico presentado, la radiografía y la tomografía de abdomen no mostraron la presencia de cálculos biliares radioopacos ni de neumobilia, lo que hace aún más difícil establecer un diagnóstico.

El tratamiento del íleo biliar es quirúrgico y está encaminado principalmente a resolver la obstrucción intestinal, previa estabilización del paciente. Existen dos opciones quirúrgicas: el manejo en una etapa, que consiste en enterolitotomía más colecistectomía y cierre de fístula bilioentérica, y el manejo en dos etapas, que se caracteriza por enterolitotomía en fase inicial, con colecistectomía de intervalo , (4-6 semanas) más cierre de fístula bilioentérica. La mortalidad en cirugía de un tiempo es de 16.9 frente a 11.7% en la de dos tiempos.[15,16,17,18] Aunque existe una tasa de recurrencia de íleo biliar de 5% (85% en los primeros seis meses) con la enterolitotomía, es sabido que la recurrencia de síntomas biliares es de 10%.[19,20] Por lo tanto, la enterolitotomía es el procedimiento de elección para pacientes con comorbilidades significativas, inestabilidad hemodinámica, o disección quirúrgica de alto riesgo. Se sugiere realizar la colecistectomía de intervalo con reparación de fístula bilioentérica solo en pacientes con síntomas recurrentes. Así, el manejo queda a la elección y el juicio del cirujano, el cual individualizará según las condiciones del paciente. En nuestro caso presentado, dado que la paciente no manifestó

datos de colecistitis, además de que no presentó datos de coledocolitiasis, únicamente se realizó la extracción del lito mediante enterotomía.

El abordaje suele hacerse con laparotomía; sin embargo, existe un incremento de reportes de laparoscopía exitosa. Este último ofrece las ventajas de una recuperación más temprana al llevarse a cabo por medio de incisiones quirúrgicas de menor tamaño. La laparoscopía en obstrucción del intestino delgado ha sido evaluada y parece exitosa.[21] Esto se consigue con personal médico capacitado en técnicas de laparoscopía avanzada, así como el equipo médico necesario.

Conclusión

El íleo biliar es una causa infrecuente de obstrucción intestinal y su diagnóstico requiere de alta sospecha. Aunque la radiografía de abdomen puede aportar datos sugestivos, el estándar de oro diagnóstico es la tomografía de abdomen; sin embargo, en ocasiones no es posible identificar datos patognomónicos de esta entidad, por lo que es importante reconocer datos de imagenología que sugiera una oclusión mecánica que requiera de manejo quirúrgico, todo esto tratando de ofrecer un tratamiento oportuno.

El tratamiento quirúrgico sugerido es la enterolitotomía; sin embargo, se debe individualizar según las condiciones de cada paciente.

Agradecimientos

Agradecemos a los médicos internos del Hospital General de Zona No. 57 (del IMSS) por hacer posible este reporte de caso.

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. Nuño Guzmán CM, Arróniz Jáuregui J, Moreno-Pérez PA, Chávez-Solís EA, Esparza-Arias N, Hernández-González CI. Gallstone ileus: One-stage surgery in a patient with intermittent obstruction. World J Gastrointest Surg. 2010;2:172-6.
2. Shireesh S, Camerotta A, Zavotsky J. Gallstone ileus: diagnostic and therapeutic dilemma. IJCRI. 2011;2(12):1-5.
3. Martín-Pérez J, Delgado-Plasencia L, Bravo-Gutiérrez A, Burillo-Putze G, Martínez-Riera A, Alarcó-Hernández A et al. El íleo biliar como causa de abdomen agudo. Importancia del diagnóstico precoz para el tratamiento quirúrgico. Cir Esp. 2013;91:485-9.
4. Beuran M, Ivanov I, Venter MD. Gallstone ileus—clinical and therapeutic aspects. J Med Life. 2010;3:365-71.
5. Beuran M, Venter MD, Ivanov I. Gallstone ileus still a problem with heart. Ann Acad Rom Sci Ser Med Sci. 2012;3(1):5-28.
6. Bakhshi GD, Chincholkar RG, Agarwal JR, Gupta MR, Gokhe PS, Nadkarni AR. Gallstone ileus: dilemma in the management. Clin Pract. 2017;7(3): 977.
7. Verma A, Moonat A, Lo A. An uncommon etiology of small bowel obstruction: gallstone ileus. J Hosp Med. 2010;5(2):21-2.
8. Stagnitti F, Tudisco A, Ceci F, Nicodemi S, Orsini S, Avallone M, et al. Biliodigestive fistulae and gallstone ileus: diagnostic and therapeutic considerations. Our experience. G Chir. 2014;35:235-8.
9. Chou JW, Hsu CH, Liao KF, Lai HC, Cheng KS, Peng CY, et al. Gallstone ileus: report of two cases and review of the literature. World J Gastroenterol. 2007;13:821-5.
10. Ploneda-Valencia CF, Gallo-Morales M, Rinchon C, Navarro-Muñiz E, Bautista-López CA, de la Cerda-Trujillo LF et al. El íleo biliar: una revisión de la literatura médica. Rev Gastroenterol Mex. 2017;82(3):248-54.
11. Chung AYA, Duke MC. Acute biliary disease. Surg Clin N Am. 2018;98:877-94.
12. Sánchez-Pérez EA, Álvarez-Álvarez, Madrigal-Téllez MA, Gutiérrez-Uvalle GE, Ramírez-Velásquez JE, Hurtado-López LM. Íleo biliar, experiencia en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Cir Cir. 2017;85(2):114-20.
13. Salazar Jiménez M, Alvarado Durán J, Fermín Contreras M, Rivero-Yáñez F, Lupian-Angulo AI, Herrera-González A. Íleo biliar, revisión del manejo quirúrgico. Cir Cir. 2018;86:182-6.
14. Martin Pérez J, Delgado Plasencia L, Bravo Gutiérrez A, Lorenzo-Rocha N, Burillo-Putze G, Medina-Arana V. Enterolitotomía más colecistectomía precoz, una cirugía de control de daños para pacientes con íleo biliar. Cir Cir. 2015;83(2): 156-60.
15. Halabi W, Kang Y, Ketana N, Lafaro KJ, Nguyen VQ, Stamos MJ, et al. Surgery for gallstone ileus a nationwide comparison of trends and outcomes. Ann Surg. 2014;259(2):329-35.
16. Behrens C, Amson B. Laparoscopic management of multiple gallstone ileus. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2010; 20:e64-5.
17. Zuegel N, Hehl A, Lindemann F, Witte J. Advantages of one-stage repair in case of gallstone ileus. Hepatogastroenterology. 1997;44(13):59-62.
18. Reisner RM, Cohen JR. Gallstone ileus: a review of 1,001 reported cases. Am Surg. 1994;60:441-446.
19. Sarli L, Pietra N, Costi R, Gobbi S. Gallstone ileus: laparoscopic-assisted enterolithotomy. J Am Coll Surg. 1998;186(3):370-1.
20. Al Obaid O. Gallstone ileus: a forgotten rare cause of intestinal obstruction. Saudi J Gastroenterol. 2007;13:39-42.
21. A. Zygomalas, S. Karamanakos, I. Kehagias. Totally laparoscopic management of gallstone ileus–technical report and review of the literature, J Laparoendosc Adv Surg Tech. A. 2012;22(3):265-8.

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 1

Teratoma maduro con diferenciación maligna tratado con peritonectomía con HIPEC

Mature teratoma with malignant differentiation treated with peritonectomy with HIPEC

Magaly Denise Peña-Arriaga[1a], Diana Paola Ramírez-Salado[1b], Laura Denisse Ramírez-González[2c], Héctor Martínez-Gómez[1d], Ruth Ruiz Esparza-Garrido[3e]

Resumen

Introducción: los teratomas maduros pertenecen al grupo de los tumores de ovario de estirpe germinal; por lo general, tienen un comportamiento benigno. La transformación maligna ocurre en un rango de 0.2 a 1% de los tumores. El objetivo es mostrar los resultados de peritonectomía con HIPEC en el tratamiento de un teratoma maduro con diferenciación maligna con células en anillo de sello.

Caso clínico: mujer de 43 años de edad, con diagnóstico de teratoma maduro maligno con células en anillo de sello. Se realizó cirugía de citorreducción primaria optima; histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, peritonectomía, apendicectomía, colecistectomía y esplenectomía, además de quimioterapia hipertérmica intraoperatoria (HIPEC).

Conclusiones: la transformación maligna de un teratoma maduro del ovario es un evento raro, pero no excepcional. Se utilizó HIPEC posterior a la citorredución óptima y hubo buenos resultados, ya que la paciente lleva un periodo libre de enfermedad de 36 meses. Es necesario el reporte de casos a fin de comparar diversos tipos de tratamiento para mejorar resultados oncológicos.

Abstract

Background: Mature teratomas belong to the group of germ line ovarian tumors; they generally have benign behavior. Malignant transformation occurs in 0.2% to 1% of tumors. The objective is to show the results of peritonectomy with HIPEC in the treatment of a mature teratoma with malignant differentiation with signet ring cells.

Clinical case: 43-year-old woman diagnosed with mature malignant teratoma with signet ring cells. It was performed optimal primary cytoreduction surgery, total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, peritonectomy, appendectomy, cholecystectomy and splenectomy adding intraoperative hyperthermic chemotherapy (HIPEC).

Conclusions: Malignant transformation of a mature teratoma of the ovary is a rare event, but not exceptional. HIPEC was used after optimal cytoreduction, with good results, since the patient is in a disease-free period of 36 months. It is necessary to report cases in order to compare different types of treatment to improve oncological results.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Servicio de Tumores Ginecológicos. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Servicio de Patología. Ciudad de México, México
[3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Unidad de Investigación en Genética Humana. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-5703-6405[a], 0000-0002-3194-3023[b], 0000-0003-2208-0534[c], 0000-0002-3495-051X[d], 0000-0003-2580-0525[e]

Palabras clave
Teratoma Maduro
Carcinoma
Células en Anillo de Sello
Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica

Keywords
Teratoma, Mature
Carcinoma
Signet Ring Cell
Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

Fecha de recibido: 10/06/2022

Fecha de aceptado: 01/08/2022

Comunicación con:
Magaly Denise Peña Arriaga
magalyd@live.com.mx
81 8010 6591

Cómo citar este artículo: Peña-Arriaga MD, Ramírez-Salado DP, Ramírez-González LD, Martínez-Gómez H, Ruiz Esparza-Garrido R. Teratoma maduro con diferenciación maligna tratado con peritonectomía con HIPEC. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):111-6.

Introducción

El *teratoma maduro* es el tumor de ovario de mayor incidencia, pues constituye 10-20% de todos los tumores de ovario. Es de estirpe germinal y por lo general tiene un comportamiento benigno.[1,2] Se compone de tejido maduro de ectodermo, mesodermo y endodermo.[3]

La transformación maligna ocurre en un rango que va del 0.2 al 1% de los teratomas maduros.[4,5,6,7] Se diagnostican entre los 30 y los 70 años, con un pico de incidencia entre los 40 y los 60 años. La mayoría de las pacientes son posmenopáusicas, con una mediana de 50.6 años.[8,9] El carcinoma de células escamosas (SCC por sus siglas en inglés) representa más del 80% de los casos,[4,6] seguido del adenocarcinoma derivado del epitelio ciliado respiratorio, el melanoma, el tumor carcinoide, el carcinoma de tiroides, el oligodendroglioma y el sarcoma.[2] El SCC derivado de la transformación maligna del teratoma maduro se ha revisado en informes anteriores y se ha analizado su perfil clínico. En 2008 se publicó una revisión sistemática de 277 casos por Akazawa *et al.*, quienes informaron las características clínicas del SCC. Sin embargo, en histologías no escamosas, el tratamiento y el pronóstico no es claro, por lo que es de especial interés hacer una revisión de la literatura disponible. El objetivo de esta publicación es mostrar el tratamiento y los resultados obtenidos en teratoma maduro con diferenciación maligna en células en anillo de sello, tratado con pertinectomía con quimioterapia hipertérmica intraoperatoria (HIPEC por sus siglas en inglés), del cual hasta el momento solo se tiene un reporte de caso.[4]

La transformación maligna es difícil de dignosticar en la etapa preoperatoria, ya que se asemeja a un teratoma quístico maduro.[3,8] Algunos de los cambios que la sugieren son la adherencia a las estructuras pélvicas circundantes, los nódulos, las placas o el engrosamiento en la pared del quiste.[5,10]

La utilidad clínica de los marcadores tumorales no está clara.[7] Sin embargo, en algunas series el nivel de CA-125 fue significativamente más alto en no SCC que en SCC.[4,6]

El tratamiento quirúrgico ha constituido el pilar del manejo. En la serie más grande reportada por Akazawa *et al.*, se hizo histerectomía abdominal con salpingooforectomía bilateral en el 80% de las pacientes con SCC y no SCC. Otros autores publicaron tratamientos preservadores de la fertilidad, incluida la salpingooforectomía unilateral o la cistectomía. Aproximadamente la mitad de los pacientes de ambos grupos se sometieron a omentectomía y linfadenectomía, sin diferencias significativas en la tasa de cada abordaje quirúrgico, y se reportó que la linfadenectomía mejoró las tasas de supervivencia en estadios avanzados, pero no la omentectomía.[4,11,12] Tseng *et al.* sugirieron ooforectomía unilateral conservadora sin necesidad de tratamiento postoperatorio, en etapa clínica IA, en pacientes jóvenes y nulíparas.[5,7]

Adyuvancia

La quimioterapia adyuvante de primera línea para los cánceres de ovario epiteliales es el régimen más utilizado en SCC y no SCC. El carboplatino/paclitaxel es el esquema utilizado con más frecuencia, aunque parece ser menos eficaz en comparación con los cánceres epiteliales comunes de ovario.[11,13] Se debate el papel de la radioterapia y la quimiorradioterapia.[2]

Sobrevida global

La sobrevida global en pacientes con tratamiento quirúrgico y adyuvancia con quimioterapia reportada en la literatura no difirió significativamente y mostró mejor pronóstico en el estadio I, en comparación en los estadios II, III y IV.

Se ha reportado un tiempo medio de sobrevida global de 51.8 meses (rango de 12-140 meses). De un total de 15 series de casos con 155 pacientes, solo un caso presentó células en anillo de sello y se trató con carboplatino/paclitaxel, por lo que no existe información suficiente que permita comparar esquemas de tratamiento.[2,4]

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con transformación maligna en teratoma es adverso[8,9] y la mayoría mueren en el plazo de un año.[11] Sin embargo, el pronóstico es mejor si el tumor se limita a un ovario con cápsula intacta y con un grosor uniforme de la pared del quiste.[5] Stamp *et al.* informaron otros factores asociados a mal pronóstico: diseminación tumoral, ascitis, adherencia y tipo de tumor distinto del SCC.[11,14,15]

Caso clínico

Se describe el caso de una mujer de 43 años de edad, con antecedente de ser madre con cáncer de mama, diagnosticado antes de la menopausia. La paciente comenzó con síntomas gastrointestinales inespecíficos, como plenitud postprandial, aumento del perímetro abdominal, dolor abdominal intermitente con predominio en el mesogastrio de 12 meses de evolución. Posteriormente, se agregó disnea de medianos esfuerzos. La paciente acudió con un médico de primer contacto, quien estableció el protocolo de estudio y le solicitó ultrasonido de abdomen y pelvis, el cual

evidenció un tumor que abarcaba la totalidad de la cavidad abdominal, y complementó el estudio con tomografía computarizada contrastada de tórax, abdomen y pelvis, la cual mostró un tumor de 27.5 x 12.7 x 28.2 cm, heterogéneo, de predominio líquido, con presencia de septos (figuras 1 y 2).

Figura 1 Tomografía computarizada de abdomen y pelvis

Corte Sagital que muestra extensión de teratoma maduro con diferenciación maligna de 28 x 12 x 27 cm

Figura 2 Tomografía computarizada de abdomen y pelvis

Corte coronal que muestra extensión de teratoma maduro con diferenciación maligna, así como la presencia de componente heterogéneo y septos

Los marcadores tumorales presentaron Ca 125 en 84.16, ACE 10.07, AFP 1.83, B-HGC 0.1. La biometría hemática mostró pruebas de función hepática y tiempos de coagulación dentro de parámetros normales. La paciente fue enviada al Servicio de Tumores Ginecológicos del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde propusimos laparotomía con estudio transoperatorio. Se procedió a intervención quirúrgica en la que se llevó a cabo salpingooforectomía izquierda, la cual fue enviada a estudio transoperatorio.

En el evento quirúrgico se encontró mucinosis, con un índice de carcinomatosis de 16 puntos, con implantes de mucina en toda la extensión del peritoneo parietal, cápsula de Gleason y bazo, además de tumor de ovario izquierdo roto (figura 3).

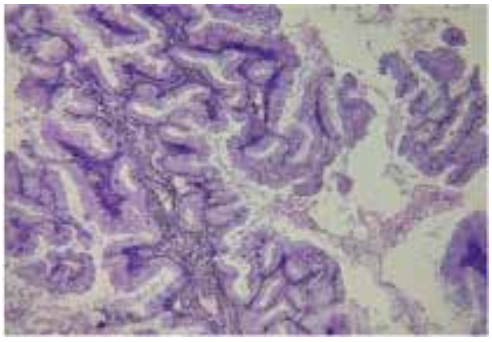
Se recibió en estudio transoperatorio el ovario izquierdo de 3450 g, que midió 28 x 27 x 14 cm, con cápsula rota, superficie interna multiloculada con contenido mucinoso y se identificó un área quística de 7 x 6.5 cm, con contenido sebáceo y pelos. A los cortes histológicos, se observó tejido de ectodermo compuesto por epitelio escamoso y folículos pilosos, así como tejido de endodermo compuesto por epitelio de tipo intestinal, el cual en diversos cortes presentó atipia marcada con disposición arquitectural compleja hasta llegar a encontrar células en anillo de sello, correspondiente a adenocarcinoma. No se identificaron elementos inmaduros en el muestreo del tumor (figuras 4 y 5).

Se continuó con la cirugía etapificadora y citorreductora de ovario, que consistió en histerectomía total + salpingooforectomía bilateral + peritonectomía + apendicectomía. Ante hallazgos de actividad tumoral se decidió realizar colecistectomía y esplenectomía y se adicionó quimioterapia hipertérmica intraoperatoria con 45 mg

Figura 3 Laparotomía con citorreducción primaria

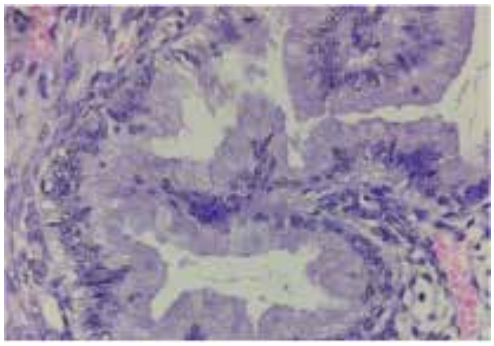
Fotografía que muestra múltiples implantes de mucina en peritoneo parietal y visceral

Figura 4 Imagen por microscopía de luz (40 x)



Tinción con hematoxilina/eosina 40 x que muestra corte de tumor de ovario en el que se observa epitelio intestinal con células en anillo de sello

Figura 5 Imagen por microscopía de luz (100 x)



Tinción hematoxilina/eosina 100 x que muestra corte de tumor de ovario con células que presentan atipia marcada con disposición arquitectural compleja, correspondientes a adenocarcinoma

de cisplatino en 1000 mL de solución salina fisiológica al 0.9% a 40 grados centígrados, y se logró una citorreducción óptima, que se clasificó como etapa IIIC. Asimismo, se observaron implantes del tumor (adenocarcinoma) en el omento, la cápsula hepática y la cápsula esplénica en el reporte histopatológico.

La paciente fue enviada al Servicio de Oncología Médica y se le consideró candidata a recibir adyuvancia con carboplatino y paclitaxel en seis ciclos, los cuales finalizaron sin eventualidades. Por el momento, tiene buenos resultados oncológicos, con periodo libre de enfermedad de siete meses; se encuentra en seguimiento en el Servicio de Tumores Ginecológicos.

Discusión

Los teratomas maduros son tumores benignos comunes y representan del 10 al 20% de todos los tumores de ovario; sin embargo, la diferenciación maligna es bastante infrecuente y su incidencia ronda entre el 0.2 y 2%. Hay series como la de Wei *et al.* que reportan un 7.6% de transformación maligna. La incidencia en grupo de pacientes posmenopáusicas fue de 75%[16] y en 80% de los casos en carcinoma de células escamosas. La diferenciación maligna en células en anillo de sello solo se encontró en 0.6% de los casos en la serie más grande publicada, con un total de un caso, por lo que hay poca evidencia científica acerca del pronóstico y el tratamiento.[17,18] Existen otras series de casos reportados en la literatura, las cuales pueden servir de preámbulo para el tratamiento en los casos con diferenciación maligna en anillo de sello. En el cuadro I se incluyen las series más relevantes, ya que al ser un caso excepcional no contamos con antecedentes.

Se debe considerar la posibilidad de transformación maligna, especialmente en mujeres posmenopáusicas y cuando hay tumores de gran tamaño.[19] Los marcadores tumorales prequirúrgicos no han jugado un papel relevante en la diferenciación de los teratomas benignos y malignos, especialmente en los diferentes a los de células escamosas; por lo tanto, se requiere un mayor esfuerzo para desarrollar nuevos biomarcadores para el diagnóstico temprano, junto con la evaluación y el seguimiento de los tratamientos. El examen de la sección congelada juega un papel activo en la identificación tanto del método de tratamiento quirúrgico como del pronóstico del paciente.[5,20] Dada la rareza de estas neoplasias es muy probable que en el estudio transoperatorio no se llegue a identificar la zona de transformación maligna del teratoma, ya que el muestreo extenso del tumor se hace en el estudio definitivo.[19] La transformación maligna puede presentarse en cualquiera de las tres capas de células germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo) y la más común es la originada del ectodermo, que es el carcinoma epidermoide que corresponde a un 80% de los casos reportados.[21] Otras neoplasias que pueden presentarse son adenocarcinomas, carcinoma adenoescamoso, carcinoma tiroideo, carcinoma sebáceo, melanoma, sarcomas y neoplasias neuroendócrinas que representan del 0.2 al 1.4%.[8,14,22]

En nuestro caso tuvimos la fortuna de que se identificó un área multiloculada compacta sospechosa, a la que se le realizó corte congelado y mostró múltiples glándulas con arquitectura compleja y atipia nuclear que ayudó con el diagnóstico transoperatorio. Respecto a la inmunohistoquímica Yan *et al.* encontraron que p62 y la caspasa 8 pueden convertirse en nuevos biomarcadores de pronóstico para el tratamiento del cáncer de ovario.[16,23]

Respecto al tratamiento, al igual que los tumores epiteliales, la mayoría recibe quimitoterapia adyuvante a base de platinos, más comúnmente asociado a taxanos o bien en combinación con bleomicina y etopósido.[24] En la serie

Cuadro I Series de casos de diferenciación maligna de teratoma maduro

No.	Autores y año	Muestra	Mediana de edad	Tamaño (cm)	Tipos histológicos	Tratamiento utilizado	Adyuvancia
1	Akazawa *et al.* (2008)	277	48.9	14.3	SCC	HTA + SOB +/- LPB +/- OMT	CBP/paclitaxel
2	Sakuma *et al.* (2010)	20	52.5	8.8	SCC, Aca, ASca, MM	HTA + SOB +/- LPB +/- OMT Apendicectomía	*Cisplatino, peplomycin, vincristine, mitomycin C 3 casos RT*
3	Ulker *et al.* (2012)	6	43	11.5	SCC, células claras, Aca mucinoso	HTA + SOB + LPB + OMT	CBP/paclitaxel 3 casos RT
4	An *et al.* (2013)	44	48	16	SCC	HTA + SOB +/- LPB, ooforectomía unilateral	CBP/paclitaxel
5	Tehranian *et al.* (2021)	2	52	16	SCC	HTA + SOB + LPB + OMT	CBP/paclitaxel/ segunda línea gemcitabine
6	Wang *et al.* (2021)	12	56	18	SCC	HTA + SOB + LPB + OMT	CBP/paclitaxel, BEP

SCC: carcinoma de células escamosas; Aca: adenocarcinoma; Asca: adenocarcinoma escamoso; MM: melanoma; HTA: histerectomía total abdominal; SOB: salpingooforectomía bilateral; LPB: linfadenectomía pélvica bilateral; OMT: omentectomía; CPB: carboplatino; BEP: bleomicina, etopósido, platino; RT: radioterapia

de 14 casos publicada por Qin *et al.*, 12 pacientes obtuvieron remisión completa de la enfermedad; sin embargo, se presentó progresión en dos casos cuya sobrevida fue de 26.3 meses, lo cual sugiere que la mayoría puede responder bien a la quimioterapia. Las tasas estimadas de sobrevida global y supervivencia libre de enfermedad a cinco años fueron 31.2 y 31.6%, respectivamente.[17]

La paciente presentada fue tratada con quimioterapia hipertérmica asociada a peritonectomía, debido a que según estudios publicados por Van Driel *et al.* entre las pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadio III, la adición de HIPEC a la cirugía citorreductora resultó en mayor periodo libre de progresión y aumento en la sobrevida global, comparada con la cirugía sola y no dio lugar a tasas mayores de efectos secundarios. Si bien todo ello se ha demostrado en el contexto de cirugías de intervalo, en el caso de nuestra paciente fue otorgada en cirugía citorreductora primaria con buenos resultados oncológicos; sin embargo, se requieren más estudios para sugerirlo como tratamiento estándar, pues este caso es el primero reportado con este tratamiento y características.[25]

Conclusiones

La transformación maligna de un teratoma maduro del ovario es un evento raro, pero no excepcional que suele presentarse como un hallazgo patológico incidental. Representa un reto para el ginecólogo oncólogo. No se pueden planificar ensayos prospectivos aleatorizados sobre el tratamiento quirúrgico y postoperatorio debido a la rareza de estas neoplasias malignas. Sin embargo, una gran base de datos centralizada internacional podría maximizar el conocimiento de los médicos para definir mejor las pautas de tratamiento, por lo que este trabajo es una aportación sumamente valiosa para una base de datos futura, especialmente en esta histología y tratamiento.[2]

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. Mathew MR, Ramdas A, Kurian SS, Kuruvilla L, Singh N. A rare malignant transformation of an ovarian cystic teratoma: A case report. Case Rep Pathol. 2018;2018:1-4. doi: 10.1155/2018/6892783
2. Gadducci A, Pistolesi S, Guerrieri M, Cosio S, Carbone F, Naccarato A. Malignant Transformation in Mature Cystic Teratomas of the Ovary: Case Reports and Review of the Literature. Anticancer Res. 2021(6):3669-75. doi: 10.21873/anticanres.12644
3. Black JD, Roque DM, Pasternak MC, Buza N, Rutherford TJ, Schwartz PE, et al. A Series of Malignant Ovarian Cancers Arising From Within a Mature Cystic Teratoma A Single Institution Experience Int J Gynecol Cancer. 2015;25(5):792-7. doi: 10.1097/IGC.0000000000000431

4. Akazawa M, Onjo S. Malignant Transformation of Mature Cystic Teratoma Is Squamous Cell Carcinoma Different From the Other Types of Neoplasm? Int J Gynecol Cancer. 2018; 28(9):1650-6. doi: 10.1097/IGC.0000000000001375
5. Sayhan S, Ayaz D, Demir Keçeci S, Dicle N, Kiliçalp A, Hanhan M. Malign Transformation in the Mature Cystic Teratoma of the Ovary: Presentation of 9 Case Studies. Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst. 2015;25(1):1-6.
6. Shimada T, Higashijima A, Fukushima A, Komatsu N, Noguchi M, Ohashi K, et al. Malignant transformation from mature cystic teratoma of the ovary: Malignant transformation from teratoma. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(9):1957-60. doi:10.1111/jog.14043
7. Rim SY, Kim SM, Choi HS. Malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma. Int J Gynecol Cancer. 2006;16:140-4. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00285.x
8. Mandal S, Badhe BA. Malignant transformation in a mature teratoma with metastatic deposits in the omentum: a case report. Case Rep Pathol. 2012;2012:568062. doi:10.1155/2012/568062
9. Rathore R, Sharma S, Agarwal S. Malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary: a retrospective study of eight cases and review of literature. Prz Menopauzalny. 2018;17(2):63-8. doi:10.5114/pm.2018.77304
10. Kelly RR, Scully RE. Cancer developing in dermoid cyst of the ovary. A report of 8 cases, including carcinoid and a leiomyosarcoma. Cancer. 1961;14:989-1000.
11. Tehranian A, Ghahghaei-Nezamabadi A, Seifollahi A, Kasraei S, Dehghani-Nejad H, Maleki-Hajiagha A. Ovarian mature cystic teratoma with malignant transformation: two case reports. J Med Case Rep. 2021;15(1):23. doi:10.1186/s13256-020-02594-4
12. Toba N, Takahashi T, Ota K, Takanashi A, Iizawa Y, Endo Y, et al. Malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary presenting as ovarian torsion: a case report and literature review. Fukushima J Med Sci. 2020;66 (1):44-52. doi:10.5387/fms.2019-31
13. Vang R, Gown AM, Zhao C, Barry TS, Isacson C, Richardson MS, et al. Ovarian mucinous tumors associated with mature cystic teratomas: morphologic and immunohistochemical analysis identifies a subset of potential teratomatous origin that shares features of lower gastrointestinal tract mucinous tumors more commonly encountered as secondary tumors in the ovary. Am J Surg Pathol. 2007;31(6):854-69. doi:10.1097/pas.0b013e31802efb4
14. Sakuma M, Otsuki T, Yoshinaga K, Utsunomiya H, Nagase S, Takano T, et al. Malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary: a retrospective study of 20 cases. Int J Gynecol Cancer. 2010;20:766-71.
15. Mandal S, Badhe BA. Malignant Transformation in a Mature Teratoma with Metastatic Deposits in the Omentum: A Case Report. Case Reports in pathology. 2012. Article ID 568062. doi: 10.1155/2012/568062
16. Wei F, Jiang Z, Yan C. Analysis of 20 mature ovarian cystic teratoma cases in postmenopausal women. Chin Med J (Engl). 2001;114:137-8.
17. Qin L, Zhao T, Liu X, Wang H, Gu X, Chen D, et al. Malignant transformation arising from mature ovarian cystic teratoma: A case series. Medicine. 2021;100:13(e24726). doi: 10.1097/MD.0000000000024726
18. Vang R, Gown AM, Zhao C, Barry TS, Isacson C, Richardson MS, et al. Ovarian mucinous tumors associated with mature cystic teratomas: morphologic and immunohistochemical analysis identifies a subset of potential teratomatous origin that shares features of lower gastrointestinal tract mucinous tumors more commonly encountered as secondary tumors in the ovary. Am J Surg Pathol. 2007;31(6):854-69. doi:10.1097/pas.0b013e31802efb45
19. Belaid I, Khechine W, Ben Abdelkader A, Bedioui A, Ezzairi F, Chabchoub I, et al. Adenocarcinoma of intestinal type arising in mature cystic teratoma of ovary: A diagnostic dilemma. Clin Case Rep. 2020;8:644-7. doi: 10.1002/ccr3.2718
20. Vernea F, Volodarsky-Perel A. Mature Cystic Teratoma of Ovary With Mucinous Epithelial Neoplasm and Malignant Mural Nodule. A Case Report and Review of the Literature. International Journal of Gynecological Pathology. 2015;34(1):25-9. doi: 10.1097/pgp.0000000000000110
21. Bonnett BM, Seidman JD. Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas. Relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. Am J Surg Pathol. 2003;27:650-7.
22. An JS, Wu LY, Li XG, Zhang R, Song Y, Ma SK, et al. [Clinical analysis of 44 cases with malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma.] [Article in Chinese] Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2013;48:123-8.
23. Jamor J, Conte AB, Alaoui FZF, Jayi S, Chaara H, Melhouf MA. Malignant transformation of ovarian mature teratoma: 04 cases report, review of the literature. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2020;9:819-24.
24. Wang X, Li W, Kong Y, Liu X, Cui Z. Clinical analysis of 12 cases of ovarian cystic mature teratoma with malignant transformation into squamous cell carcinoma. J Int Med Res. 2021;49(2): 300060520981549. doi: 10.1177/0300060520981549
25. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder, HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. N Engl J Med. 2018;378:230-40. doi: 10.1056/NEJMoa1708618

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 1

Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos: diagnóstico y manejo multidisciplinario

Complete androgen insensitivity syndrome: diagnosis and multidisciplinary management

Ketzarly Gitzelim Gallardo-Durán[1a], Beatriz Elizabeth De la Fuente-Cortez[2b], Teresa Carolina Villarreal-Benavides[1c], Catalina García-Vielma[1d]

Resumen

Introducción: el síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (SICA) es un desorden de la diferenciación sexual, causado por un defecto en el gen receptor de andrógenos (AR; OMIM# *313700*). Se caracteriza por la resistencia de los tejidos diana a la acción de la testosterona, lo que impide el desarrollo genital masculino de manera normal. El objetivo es describir un caso familiar de SICA y destacar la importancia del manejo médico multidisciplinario y el diagnóstico temprano de este síndrome.

Caso clínico: presentamos dos casos de SICA en una familia mexicana. Caso 1: paciente de 18 años con amenorrea primaria y antecedente de intervención quirúrgica a edad temprana, sin realizarle gonadectomía. Caso 2: paciente de 11 años que debido al antecedente de su hermana fue intervenida quirúrgicamente a esa edad. En ambas pacientes, se reporta ausencia de útero y ovarios, vagina hipoplásica y gónadas masculinas. El cariotipo 46,XY fue detectado con técnica de bandas GTG y CBG e hibridación *in situ* fluorescente con presencia del cromosoma Y en el 100% de las células analizadas. Aunque ambas se identificaban con su sexo de asignación, fueron referidas a consulta de psiquiatría de la institución.

Conclusiones: se discute la importancia del manejo multidisciplinario para el diagnóstico de SICA a edades tempranas con la finalidad de tomar decisiones respecto al tratamiento y manejo de las pacientes y evitar la malignización de las gónadas masculinas.

Abstract

Background: Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) is a sexual differentiation disorder, caused by a defect in the androgen receptor gene (AR; OMIM# *313700*). It is characterized by the resistance of target tissues to the action of testosterone, which prevents normal male genital development. The objective is to describe a family case of CAIS and highlight the importance of multidisciplinary medical management and early diagnosis of this syndrome.

Clinical case: We present two cases of SICA in a Mexican family. Case 1: 18-year-old female patient with primary amenorrhea and a history of surgery at an early age, without performing gonadectomy. Case 2: 11-year-old female patient who, due to the history of her sister, underwent surgery at that age. In both patients, absence of uterus and ovaries, hypoplastic vagina and male gonads is reported. The 46,XY karyotype was detected with the GTG and CBG band technique and fluorescent in situ hybridization with the presence of the Y chromosome in 100% of the cells analyzed. Although both patients were identified with their assigned sex, they were referred to the institution's psychiatric clinic.

Conclusions: The importance of multidisciplinary management for the diagnosis of SICA at an early age is discussed, in order to make decisions regarding the treatment and management of patients, avoiding malignant transformation of the male gonads.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Biomédica del Noreste, Departamento de Citogenética Molecular. Monterrey, Nuevo León, México
[2]Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Departamento de Genética. Monterrey, Nuevo León, México

ORCID: 0000-0002-2174-1866[a], 0000-0002-8330-9710[b], 0000-0003-1916-7794[c], 0000-0003-3078-5761[d]

Palabras clave
Amenorrea
Andrógenos
Manejo de Atención al Paciente
Síndrome de Resistencia Androgénica
México

Keywords
Amenorrhea
Androgens
Patient Care Management
Androgen Resistance Syndrome
Mexico

Fecha de recibido: 11/06/2022

Fecha de aceptado: 16/08/2022

Comunicación con:
Catalina García Vielma
katygarcia2@hotmail.com
81 8190 4036

Cómo citar este artículo: Gallardo-Durán KG, De la Fuente-Cortez BE, Villarreal-Benavides TC, García-Vielma C. Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos: diagnóstico y manejo multidisciplinario. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):117-22.

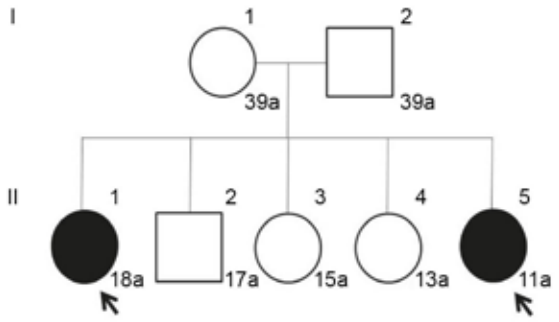
Introducción

El SICA forma parte de los trastornos de la diferenciación sexual. Tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X y es producto de mutaciones en el gen receptor para andrógenos (AR; OMIM# *313700*).[1] Según la Federación Mexicana de Enfermedades Raras, se estima una prevalencia de entre 1:20,000 y 1:99,000 varones nacidos vivos.[2] Las características fenotípicas pueden manifestarse en la infancia con hernia inguinal con labios protuberantes que contienen testículos o en la adolescencia con amenorrea primaria. El diagnóstico se realiza basado en la clínica de la paciente y niveles elevados de hormona luteinizante (LH) y testosterona, con poca o nula virilización y cariotipo 46,XY.[3] Es importante que se haga el diagnóstico en etapas tempranas para proceder a establecer tratamientos oportunos. En estos casos, interviene un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud.[4] Los primeros en recibir a la paciente, son el área de medicina general, para posteriormente apoyarse en otras especialidades médicas como la ginecología, la genética y la psiquiatría. Asimismo, para el manejo integral intervienen otras áreas, como el laboratorio clínico, patología, servicio social y el laboratorio de citogenética. El principal riesgo de estas pacientes es desarrollar gonadoblastoma, disgerminoma o seminoma, por lo que se recomienda la búsqueda intencional de gónadas dismórficas a edades tempranas.[5] Presentamos dos hermanas mexicanas de 18 y 11 años, con antecedente de hernia inguinal y amenorrea primaria como motivo de consulta. La primera de ellas fue intervenida quirúrgicamente en su infancia sin realizar gonadectomía. Discutimos la clínica de las pacientes y realzamos la importancia del manejo multidisciplinario en etapas tempranas de la enfermedad.

Caso 1

Paciente mujer, mexicana, de 18 años, II-1 (figura 1), obtenida de parto eutócico, cuyos datos pre y post natales se desconocen.

Figura 1 Árbol genealógico de los casos 1 (II-1) y 2 (II-5)



La paciente acudió a nuestra consulta de medicina general y refirió que a los cinco años fue intervenida quirúrgicamente, en otro hospital diferente al nuestro, por hernia inguinal bilateral, con gónada que no fue extirpada. A los 15 años la paciente fue manejada con terapia de reemplazo hormonal por varios meses por amenorrea primaria, sin presentar nunca menarquia; el inicio de su vida sexual fue a los 17 años con dispareunia. La paciente fue referida a ginecología, donde a la exploración física presentó tórax en dimensiones normales, con glándulas mamarias en Tanner IV, ausencia de vello axilar (figura 2) y púbico, genitales externos femeninos con hipoplasia de labios, clítoris y vagina.

Figura 2 Caso 1: paciente II-1 mostrando ausencia de vello axilar y glándulas mamarias desarrolladas

Se le hicieron estudios clínicos de laboratorio, los cuales mostraron niveles de FSH 46.8 mUI/mL (valores de referencia: mujeres antes de la pubertad 0-5.0 UI/L, durante la pubertad: 0.3-10.0 UI/L, adultos: 1.5-12.4 UI/L; varones: antes de la pubertad 0-5.0 UI/L, durante la pubertad: 0.3-10.0 UI/L, adultos: 1.5-12.4 UI/L), LH 36.5 mUI/mL (valor de referencia: 5-25 UI/L mujeres antes de la menopausia y 1.8-8.6 UI/L varones mayores de 18 años), testosterona sérica de 250 ng/mL (valores de referencia: varones adultos 2.62-15.93 ng/mL y mujer joven: 2.2-8.0 ng/mL), estradiol 22 pg/mL (valor de referencia: mujeres antes de la menopausia: de 30-400 pg/mL, mujeres después de la menopausia: 0-30 pg/mL, varones: 10- 50 pg/mL).

El ultrasonido abdómino-pélvico evidenció ausencia de útero y rudimento de vagina, gónadas presentes en anillo inguinal superficial, de 1.3 x 3.5 x 1.1 cm en el lado derecho y 1.5 x 2.1 x 1.6 cm del lado izquierdo. A partir de estos resultados, se le hizo gonadectomía bilateral a la paciente y se enviaron ambas gónadas a estudio histopatológico, el cual reveló dos testículos con túbulos seminíferos atróficos

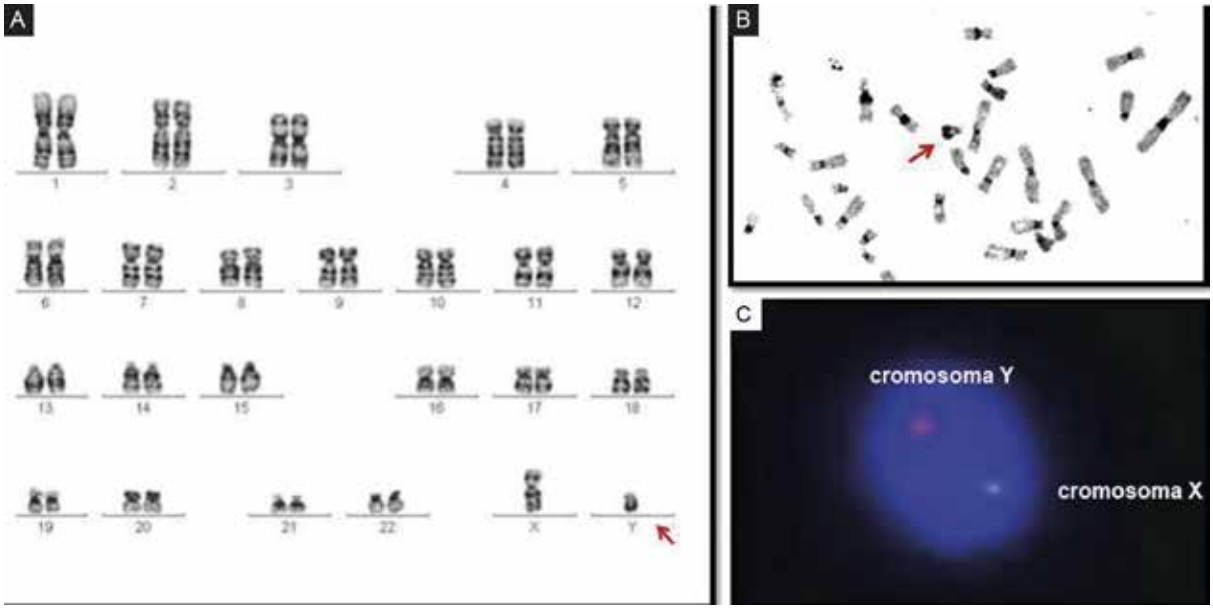
que contenían solo células de Sertoli, asociados a hiperplasia de células de Leydig. Se pidió apoyo al departamento de citogenética, se hizo estudio cromosómico de linfocitos en sangre venosa periférica con bandas GTG (bandas G con tripsina y giemsa) (figura 3a) y bandas CBG (bandas C con bario y giemsa) (figura 3b) y se encontró fórmula cromosómica 46,XY, normal. Se realizó hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con sonda específica para el cromosoma Y marcada en rojo (DYZ1, *Vysis, Abbott, Illinois, USA*) y sonda específica para el cromosoma X marcada en verde (DXZ1, Vysis, Abbott, Illinois, USA) utilizada como control. Se analizaron 1000 núcleos y se encontraron 100% de las células analizadas con presencia de cromosoma Y: nuc ish (DZY1, DXZ1) x 1 [1000] (figura 3c).

Caso 2

Paciente mujer, mexicana, de 11 años, II-5 (figura 1), hermana del caso 1, fenotípicamente femenina, quinta gesta, obtenida por cesárea. Refirió que al nacimiento se detectó masa tumoral en labio mayor izquierdo, por lo que se indicó intervención quirúrgica por sospecha de probable hernia inguinal y se encontró gónada que se reportó como testículo en el análisis histopatológico, por lo que se extirpó a su vez la gónada contralateral. A la exploración ginecológica y el ultrasonido abdómino-pélvico se encontraron genitales externos femeninos hipoplásicos, vagina pequeña y con fondo de saco con ausencia de gónadas. Ante los estudios clínicos de laboratorio, se presentaron los siguientes niveles: FSH 55 mUI/mL, LH 23.9 mUI/mL, testosterona sérica de 450 ng/mL, estradiol 18 pg/mL. El cariotipo con bandas GTG mostró complemento cromosómico 46,XY normal, con presencia de cromosoma Y completo, confirmado por bandas CBG. Se hizo FISH con sonda específica para el cromosoma Y marcada en rojo (DYZ1, *Vysis, Abbott, Illinois, USA*) y sonda específica para el cromosoma X marcada en verde (DXZ1, *Vysis, Abbott, Illinois, USA*) utilizada como control. Se analizaron 1000 núcleos y se enontraron 100% de las células analizadas con presencia de cromosoma Y: nuc ish (DZY1, DXZ1) x 1 [1000].

De acuerdo con la historia clínica, los resultados de gabinete, el laboratorio clínico y los estudios citogenéticos, el diagnóstico de ambas pacientes fue SICA. Se brindó asesoramiento por el departamento de genética tanto a las pacientes como a sus familiares. La mamá y las otras dos hermanas no pudieron ser estudiadas y no fue posible realizar el estudio molecular para detectar alguna mutación en el gen *AR*, lo cual es una limitante para este estudio, pero no lo fue para establecer el diagnóstico de las pacientes. Ninguna de las pacientes tenía datos de alteraciones óseas, ni sospechas de alguna alteración metabólica. La evolución postoperatoria de ambas pacientes resultó satisfactoria. En el caso 1, se inició terapia de reemplazo hormonal con estrógenos conjugados, a una dosis de 0.625 mg/día. Aun-

Figura 3 Resultados de las pruebas citogenéticas del caso clínico 1



A) Cariotipo en sangre periférica con bandeo GTG que muestra cariotipo 46,XY masculino normal (cromosoma Y completo, indicado por flecha roja); B) Cariotipo de sangre periférica con bandas CBG que confirma la presencia del cromosoma Y (indicado por flecha roja); C) FISH en linfocitos de sangre periférica con sonda específica para la región heterocromática del cromosoma Y marcada en rojo (DYZ1) y sonda específica para el cromosoma X marcada en verde (DXZ1) y utilizada como control

que ambas pacientes se identificaban con su sexo de asignación femenino, fueron enviadas a terapia de apoyo en el departamento de psiquiatría de la institución.

Cuestiones éticas

Ambas pacientes firmaron consentimiento informado por escrito para la publicación de sus datos, resultados y fotografías en el presente artículo.

Discusión

El diagnóstico de SICA normalmente se lleva a cabo en la adolescencia por amenorrea primaria o con menor frecuencia por hernia inguinal en la infancia.[6] En nuestro primer paciente (caso 1) destaca el abordaje médico que le brindaron a los cinco años, cuando fue sometida a cirugía sin realizarle gonadectomía. Cuantos más años se conserven las gónadas, mayor será el riesgo de malignizarse,[7] con un riesgo aproximado del 12%.[8] Algunos autores refieren que es mejor retirarlas hasta la adolescencia que ya se hayan desarrollado los caracteres sexuales secundarios[7,9] para asegurar la pubertad espontánea y la conversión de testosterona a estrógenos mediante la aromatasa.[10] Cuando la gonadectomía se hace en la infancia, se induce la pubertad por medio de terapia de reemplazo hormonal para prevenir la regresión de caracteres sexuales secundarios y consecuencias debidas a la deficiencia de estrógenos, como baja densidad ósea y osteoporosis.[8,10] De cualquier forma, es indicativo que la paciente esté informada de la decisión del equipo médico para manejo y seguimiento en etapas posteriores. La paciente del caso 1 solo estaba enterada de que se le había realizado una cirugía sin información de que se habían respetado las gónadas.

Llaman la atención los niveles altos de FSH y LH en esta paciente. Podemos pensar que el haber conservado sus gónadas masculinas hasta los 18 años influyó para que se elevaran los niveles de estas hormonas, ya que al no haber receptor que capte la testosterona, no hay retroalimentación negativa y siguen produciéndose las gonadotropinas.[11,12]

La paciente del caso 2 tuvo un diagnóstico más temprano, gracias al antecedente de su hermana, ya que para su edad (11 años) aún no se esperaría un desarrollo puberal completo.

Al analizar ambos casos, podemos definir que es de gran importancia el abordaje del médico de primer contacto, ya que su labor está basada en detectar alteraciones y referirlas a otras especialidades médicas para establecer un diagnóstico.

El manejo del SICA debe ser individualizado y lo debe hacer un equipo multidisciplinario[7] enfocado en atender las necesidades funcionales, sexuales y psicosexuales de la paciente en cuanto a identidad de género, rol de género y orientación sexual, tanto para el paciente como para su familia.[13] Antes de proceder al manejo es fundamental establecer los principios éticos del correcto actuar para respetar la autonomía del paciente y asegurarse de que cuente con toda la información necesaria de su padecimiento para que pueda tomar decisiones.[14,15]

La mayoría de las pacientes con SICA se identifican con el sexo de asignación femenino,[14] pero aun así es necesario considerar la edad adecuada para poder decidir; se estima que entre los cinco y los seis años pueden tener un rol de identidad y entre los 12 y los 14 años pueden tomar decisiones autónomas. Los grupos de autoayuda que expongan experiencias personales son importantes para la aceptación y el desarrollo óptimo, así como el apoyo psicológico a familiares, ya que se ha documentado que en especial las madres experimentan sentimientos de culpa.[16] Se recomienda seguimiento por el departamento de psiquiatría y acompañamiento psicológico, para evaluar una salud mental, debido al riesgo de presentar alteraciones de la psique.

Una parte importante del tratamiento de las pacientes con SICA es el remplazo hormonal, apoyados con el área de ginecología. Si la gonadectomía se realiza en la infancia, la pubertad debe ser inducida por remplazo hormonal estrogénico, por medio de etinilestradiol con una dosis inicial de 2 µg diarios desde los 11 años para después incrementar la dosis 2-4 µg por dos años hasta que se alcance la dosis de 30 µg. Una vez alcanzada la pubertad, se continúa con el curso de estrógenos ya sean orales o transdérmicos.[17] Si la gonadectomía se realiza en la adolescencia, es importante vigilar por medio de estudios de imágenes que no exista malignidad de las gónadas, porque ningún marcador tumoral es detectado en la circulación.[18] Las pacientes con SICA tienen estrechez del introito vaginal, lo que ocasiona dificultad a la penetración vaginal. Esto puede corregirse con dilataciones quirúrgicas. Se requiere apoyo de un ginecólogo especialista en fertilidad para explicar las opciones (como la adopción o el útero subrogado) en caso de querer lograr un embarazo.[17,18]

Se debe deferir al departamento de genética para brindar asesoramiento para explicar a los padres que este padecimiento es debido a una alteración genética en el cromosoma X y que existe la posibilidad de ser heredado a otras hijas por una madre portadora.[18] Hay otros casos familiares reportados, similares al nuestro que realzan la importancia del diagnóstico y manejo multidisciplinario del SICA (cuadro I),[19,20,21,22] ninguno de ellos en nuestro país.

Cuadro I Casos familiares de SICA reportados con abordaje similar a nuestras pacientes y que realzan la importancia del diagnóstico y manejo multidisciplinario

Referencia	País	Año	Sexo	Edad	Descripción del caso
Androgen insensitivity syndrome - case report[19]	República Checa	2014	Femenino	11 años	Dos hermanas y una tía materna con SICA con ausencia del crecimiento normal durante la infancia. Se realizó gonadectomía laparoscópica en ambas pacientes
Complete Androgen Insensitivity Syndrome in Three Generations of Indian Pedigree[20]	India	2016	Femenino	27, 24 y 21 años	Tres casos en la misma familia con FSH normal y LH ligeramente elevada y testosterona en rangos normales masculinos, amenorrea primaria y presencia de masas inguinales bilaterales, ausencia de ovarios y útero. También se mencionan otros casos de amenorrea primaria en la familia, pero no fueron evaluados clínicamente
Case of sisters with complete androgen insensitivity syndrome and discordant Müllerian remnants[21]	Estados Unidos	2009	Femenino	17 años	Dos hermanas, con amenorrea primaria, ausencia de ovarios, útero y restos de tejido mülleriano
Complete Androgen Insensitivity Syndrome in Three Sisters[22]	Turquía	2014	Femenino	19, 22 y 27 años	Reporte de tres hermanas con SICA, con amenorrea primaria, ausencia de útero y ovarios, y presencia de masa palpable bilateral en región inguinal. Dos de ellas ya estaban casadas, sin poder tener hijos

Conclusiones

Se enfatiza la importancia de estudiar adecuadamente a las pacientes con SICA y brindar información veraz y oportuna a los familiares. Es indispensable la estrecha colaboración de un equipo multidisciplinario de médicos especialistas para brindar un abordaje completo y temprano. No debe fomentarse la relación paternalista con la paciente; se debe explicar que existe discordancia del sexo de asignación con el cromosómico. Esto no define su conducta, ni su identidad sexual, ya que esta se ve más influenciada por el ambiente cultural. Lo anterior, siempre respetando la autonomía de la paciente para que, con base en la información proporcionada, pueda tomar las decisiones propias de su salud.

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

Referencias

1. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, Kanavakis E, Kalpini-Mavrou A. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. Hormones (Athens). 2008;7(3):217-29. doi: 10.14310/horm.2002.1201
2. Batista RL, Frade Costa EM, Rodrigues A de S, Gomes NL, Faria JA Jr, Nishi MY, et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. Arch Endocrinol Metab. 2018;62(2):227-35. doi: 10.20945/2359-3997000000031
3. Federación Mexicana de Enfermedades Raras. Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos. México: Femexer.org; 30 de abril de 2014. Disponible en: http://www.femexer.org/3522/sindrome-de-insensibilidad-completa-a-los-androgenos/
4. Solana MA, Paris A. Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos. SAEGRE. 2013; 20(1):36-9. Disponible en: http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2013/n1/36-40-2013n1.pdf
5. Farias-Cortés JD, Minakata-Ochoa F, Sedano-Portillo I. Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos: reporte de un caso, ilustración del manejo quirúrgico. Revista Mexicana de Urología. 2014;74(2):117-22. doi: 10.1016/S2007-4085(15)30023-9
6. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(4):569–80. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.005
7. Li BK, Ding Q, Wan XD, Wang X. Clinical and genetic characterization of complete androgen insensitivity syndrome in

a Chinese family. Genet Mol Res 2011;10(2):1022-31. doi: 10.4238/vol10-2gmr1130
8. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HFL, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(8):2664-9. doi: 10.1210/jcem.85.8.6742
9. Li L, Liu WM, Liu MX, Zheng SQ, Zhang JX, Che FY, et al. A missense mutation in the androgen receptor gene causing androgen insensitivity syndrome in a Chinese family. Asian J Androl. 2017;19(2):260-1. doi: 10.4103/1008-682X.172647
10. Tadokoro-Cuccaro R, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21(6):499-503: doi: 10.1097/MED.0000000000000107
11. Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR. Complete androgen insensitivity syndrome: a review. J Pediatr Adolesc Gynecol 2008;21(6):305-10. doi: 10.1016/j.jpag.2007.09.006
12. Holterhus PM, Wiebel J, Sinnecker GHG, Brüggenwirth HT, Sippell WG, Brinkmann AO, et al. Clinical and molecular spectrum of somatic mosaicism in androgen insensitivity syndrome. Pediatr Res. 1999;46(6):684-90. doi: 10.1203/ 00006450 -199912000-00009
13. Hughes IA, Houk C, Ahmed S F, Lee P A; LWPES1/ESPE2 Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child. 2006;91(7):554-63. doi: 10.1136/adc.2006.098319
14. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou, K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. Lancet. 2012; 380(9851): 1419-28. doi: 10.1016/S0140 -6736(12)60071-3
15. Indig G, Serrano M, Dalke KB, Nwadiogo IE, Grimstad F. Clinician Advocacy and Intersex Health: A History of Intersex Health Care and the Role of the Clinician Advocate Past, Present, and Future. Pediatric Annals. 2021;50(9):e359-65. doi: 10.3928/19382359-20210816-01
16. Bransford, CL. Reconciling Paternalism and Empowerment in Clinical Practice: An Intersubjective Perspective. Social Work. 2011;56(1):33-41. doi: 10.1093/sw/56.1.33
17. Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GHG, Thyen U. Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. European Journal of Pediatrics. 2010;169(6):671-9. doi: 10.1007/s00431-009-1086-x
18. Reis E, McCarthy MW. What Hospitalists Should Know About Intersex Adults. Perspect Biol Med. 2016;59(3):391-8. doi: 10.1353/pbm.2016.0033
19. Khollová S, Hrdonková E, Pomahačová R. Androgen insensitivity syndrome - case report. Ceska Gynekol. 2014;79(1): 38-42.
20. Kar B, Sivamani S, Kundavi S, Varma TR. Complete androgen insensitivity syndrome in three generations of Indian pedigree. J Obstet Gynaecol India. 2016;66(Suppl 1):358-62. doi: 10.1007/s13224-015-0736-3
21. Nichols JL, Bieber EJ, Gell JS. Case of sisters with complete androgen insensitivity syndrome and discordant Müllerian remnants. Fertil Steril. 2009;91(3):932.e15-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.027
22. Verim L. Complete Androgen Insensitivity Syndrome in Three Sisters. Int J Fertil Steril. 2014;7(4):353-6.

Caso clínico
Vol. 61
Núm. 1

Manejo quirúrgico de atresia duodenal por páncreas anular y atresia intestinal IIIb

Surgical management of duodenal atresia due to annular pancreas and intestinal atresia IIIb

Néstor Gibrán López-Díaz[1a], Edgar Fernando Oliver-García[1b], Juan Carlos Núñez-Enríquez[2c]

Resumen

Introducción: la presencia de atresia duodenal relacionada con atresia intestinal tipo IIIb es una asociación rara, con pocos casos reportados en la literatura, y representa un reto quirúrgico si se toma en cuenta que incluso los casos aislados de atresia intestinal tipo IIIb lo representan. El objetivo fue reportar el manejo quirúrgico exitoso del caso de una malformación intestinal compleja, caracterizada por una oclusión duodenal secundaria a páncreas anular y atresia intestinal tipo IIIb, con una malrotación intestinal por definición y la presencia de divertículo de Meckel.

Caso clínico: reportamos el caso de un recién nacido enviado de segundo nivel de atención con un diagnóstico de obstrucción duodenal no diagnosticado prenatalmente, que resultó en atresia duodenal por páncreas anular y atresia intestinal tipo IIIb, según la clasificación de Grosfeld. La presencia de atresia duodenal con atresia intestinal tipo IIIb es una condición extremadamente rara y todavía lo es más asociada con páncreas anular. Estos casos son un desafío si se toma en cuenta la corta longitud de intestino delgado y su consiguiente necesidad de nutrición parenteral total por un periodo prolongado.

Conclusiones: el manejo quirúrgico de esta malformación intestinal compleja resultó en un caso con una adecuada evolución postquirúrgica, basada en el inicio mediato de alimentación enteral con un periodo corto de necesidad de nutrición parenteral total que finalmente resultó en una corta estancia hospitalaria.

Abstract

Background: The presence of duodenal atresia related to type IIIb intestinal atresia is a rare association, with few cases reported in the literature, representing a surgical challenge considering that even isolated cases of type IIIb intestinal atresia are a challenge. The objective was to report the successful surgical management of a case of a complex intestinal malformation, characterized by duodenal occlusion secondary to annular pancreas and type IIIb intestinal atresia, with intestinal malrotation by definition and the presence of Meckel's diverticulum.

Clinical case: We present the case report of a newborn sent to the second level of care with a diagnosis of duodenal obstruction not diagnosed prenatally, which resulted in duodenal atresia due to annular pancreas and type IIIb intestinal atresia according to the Grosfeld classification. The presence of duodenal atresia with type IIIb intestinal atresia is an extremely rare condition, even more so associated with annular pancreas. These cases are a challenge considering the short length of the small intestine and its consequent need for total parenteral nutrition for a prolonged period.

Conclusions: The surgical management of this complex intestinal malformation resulted in a case with an adequate post-surgical evolution, based on the immediate start of enteral feeding with a short period of need for total parenteral nutrition that finally resulted in a short hospital stay.

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Servicio de Cirugía Pediátrica. Ciudad de México, México
[2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-4008-5400[a], 0000-0003-3464-0631[b], 0000-0002-8070-9727[c]

Palabras clave
Obstrucción Duodenal
Atresia Intestinal;
Páncreas Anular

Keywords
Duodenal Obstruction
Intestinal Atresia
Annular Pancreas

Fecha de recibido: 16/06/2022

Fecha de aceptado: 15/08/2022

Comunicación con:
Néstor Gibrán López Díaz
nestorgilopez@gmail.com
55 3328 5931

Cómo citar este artículo: López-Díaz NG, Oliver-García EF, Núñez-Enríquez JC. Manejo quirúrgico de atresia duodenal por páncreas anular y atresia intestinal IIIb. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):123-9.

Introducción

La atresia duodenal (AD) tiene una incidencia de 1:5000-10,000 recién nacidos vivos. Es más común en el sexo masculino y en la mayoría de los casos el sitio de obstrucción es postampular.[1,2,3] Sus causas se dividen en intrínsecas y extrínsecas, y las primeras son las más frecuentes. La fisiopatología mas aceptada es la propuesta por Tandler, quien la asocia a un defecto de recanalización duodenal entre la quinta y la décima semana de gestación, tiempo en que la luz intestinal debería estar bien definida en toda su longitud.[4,5,6]

Se ha descrito que más de la mitad de los pacientes con AD tienen anomalías congénitas asociadas, entre las cuales están, aunque no son las más comunes, las del tracto gastrointestinal, como el páncreas anular, la malrotación y la atresia intestinal.[7] El manejo de la AD es quirúrgico y tiene como objetivo restablecer la continuidad de la luz intestinal por medio de una duodenoduodenostomía; sin embargo, la resolución final del padecimiento dependerá del tipo de atresia duodenal y de si existe o no asociación con atresia intestinal (AI) u otra malformación del tracto digestivo.[8,9] No hay una incidencia exacta de AD asociada a AI u otras malformaciones intestinales congénitas. Recientes análisis han reportado incidencias entre 1.6-3%.[10]

Por otro lado, la etiología de la AI se ha asociado a una agresión vascular en las últimas semanas de gestación; la presencia de ambas condiciones simultáneamente es extremadamente rara.[1] Específicamente la atresia intestinal tipo IIIb se puede conocer con el término *intestino en cáscara de manzana*, el cual fue usado por primera vez en 1961 por Santulli y Blanc. Esta variante constituye hasta el 10% de los casos.[11] Con base en el último reporte de caso de AD asociada a AI en cáscara de manzana del año 2019 por Kirtane *et al.* se reportan al momento, con el presente estudio, trece casos en la literatura, de los cuales y hasta donde sabemos este es el único con asociación a páncreas anular en un paciente no sindromático (cuadro I al final del artículo), sin mencionar el hallazgo del divertículo de Meckel.[12,13,14,15]

La presencia de ambas condiciones podría ser incluso una coincidencia debido a los pocos casos reportados y a sus distintas etiologías, pero no descartamos que se deba a una patología con una etiología en común.[18] Las tasas de supervivencia respecto a la atresia intestinal IIIb han mejorado significativamente; sin embargo, su tratamiento y evolución postquirúrgica sigue siendo un reto. Por lo anterior, presentamos el reporte de un recién nacido con diagnóstico de atresia duodenal, sin malformaciones a la inspección externa, a expensas de hemangiomas en cabeza y región genital, a quien a la laparotomía exploradora se le encontró una AD por páncreas anular y atresia intestinal tipo IIIb, y el cual se trató de forma exitosa.

Caso clínico

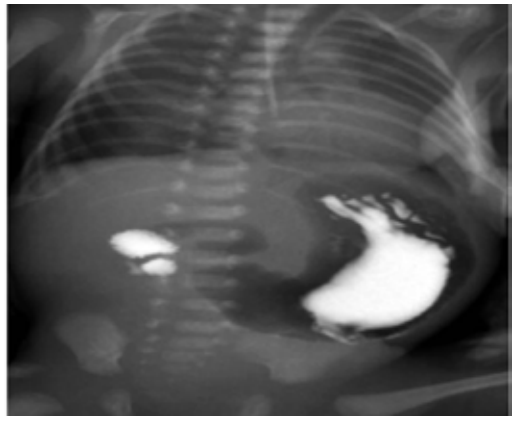
Se trata de producto del sexo masculino de la gesta 1, madre de 27 años, embarazo de 32 semanas de gestación con control prenatal adecuado, obtenido por cesárea urgente por desprendimiento placentario; no respiraba ni lloraba al nacer, por lo que se inició reanimación con adecuada recuperación a la intubación orotraqueal. Peso al nacer 1.225 kg, talla 42 cm. Después del nacimiento, se observó abdomen superior globoso, por lo que se colocó sonda orogástrica con presencia de gasto biliar y se solicitó radiografía de abdomen la cual presentaba imagen de "doble burbuja" y ausencia de aire distal (figura 1). El paciente fue enviado a nuestra unidad hospitalaria a los 25 días de vida para manejo quirúrgico ante sospecha de AD.

Terapéutica

Al ingreso se realizó ultrasonido abdominal con evidencia de atresia duodenal y ecocardiograma sin evidencia de cardiopatía congénita; finalmente, el paciente fue intervenido quirúrgicamente a los 33 días de vida. Se le hizo una laparotomía exploradora con la que se encontró AD en la tercera porción, cabo proximal muy dilatado y presencia de tejido pancreático que rodeaba la segunda porción duodenal (figura 2).

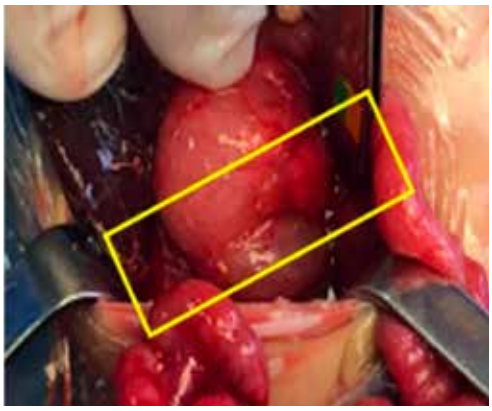
Posteriormente, se localizó el cabo distal yeyunal, que correspondió a atresia intestinal tipo IIIb de aproximadamente 50 cm, la cual estaba rodeada por la arteria ileocólica en forma helicoidal hasta su llegada a la válvula ileocecal; se evidenció divertículo de Meckel a 16 cm de la válvula ileocecal (figura 3). Se hizo incisión de cabo distal y se

Figura 1 Radiografía abdominal anteroposterior de paciente realizada en su unidad de envió al quinto día de vida



Radiografía con imagen típica de "doble burbuja", se visualiza medio de contraste en cámara gástrica y duodenal administrado en su unidad de referencia

Figura 2 Atresia duodenal por páncreas anular evidenciada al momento de la intervención quirúrgica en nuestra unidad hospitalaria

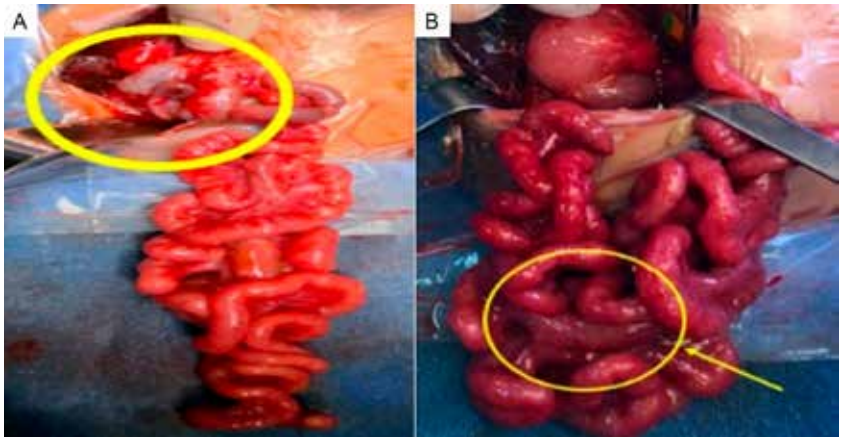


Tejido pancreático que rodeaba la porción duodenal correspondiente al páncreas anular

introdujo sonda Nelaton para corroborar permeabilidad; se encontró segmento atrésico al primer cm, el cual se resecó. Posteriormente, se infundió solución salina con jeringa de 10 cc y se corroboró la permeabilidad del resto de intestino; se cerró cabo con súrgete continuo y puntos Lembert con PDS 5-0. Se evidenció malrotación intestinal, por lo que se realizó lisis de bandas de Ladd, apendicetomía invaginante y posicionamiento de ciego en hipocondrio izquierdo. Posteriormente se llevó a cabo duodeno-yeyuno anastomosis latero-lateral con PDS 5-0 previo a segunda porción duodenal y se evitó la estenosis por páncreas anular; se colocó sonda nasoyeyunal transanastomótica 12 Fr y drenaje peritoneal y se hizo el cierre abdominal sin necesidad de derivación ni resección intestinal (figura 4).

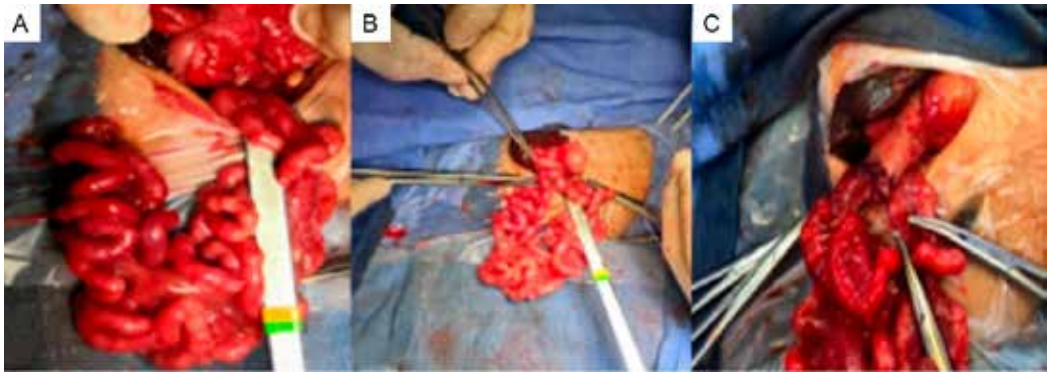
El paciente permaneció en ayuno con nutrición parenteral total por ocho días y se le administró fórmula extensamente

Figura 3 Imagen transoperatoria con evidencia de atresia intestinal tipo IIIb



A: se observa malrotación intestinal con presencia de ciego a la izquierda del duodeno en cuadrante superior derecho que se distingue por presencia de apéndice cecal. B: divertículo de Meckel a 16 cm de válvula ileocecal; se muestra cabo distal atrésico

Figura 4 Imágenes correspondientes a procedimiento quirúrgico



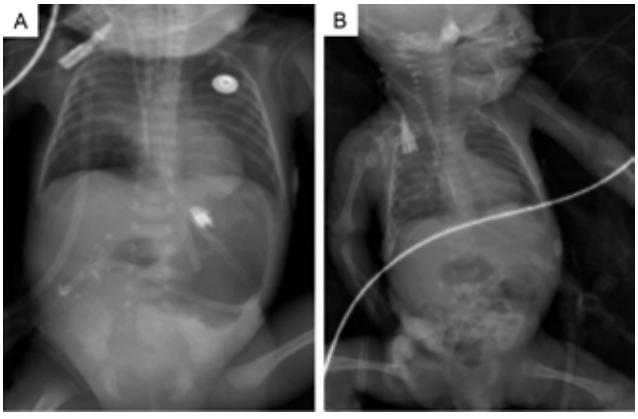
A: incisión duodenal a primera porción del duodeno, con la que se evitó estenosis pancreática secundaria a páncreas anular. B: afrontamiento de cabos para anastomosis duodenoyeyunal latero-lateral. C: visualización del término de la anastomosis; previamente se colocó sonda transanastomótica bajo visión directa antes del cierre del plano anterior

hidrolizada a través de sonda nasoyeyunal, la cual se retiró al décimo día postquirúrgico con adecuada tolerancia a incrementos paulatinos hasta tolerar su capacidad total. Las radiografías de control mostraron adecuada distribución de aire distal compatible con evolución favorable (figura 5). No hubo necesidad de reintervención quirúrgica y el paciente fue egresado a su domicilio a los 55 días de vida. Actualmente, el paciente tiene casi un año de edad y presenta adecuado crecimiento y desarrollo, sin complicaciones postquirúrgicas a la fecha.

Discusión

La AD puede ser detectada mediante ecografía prenatal hasta en un 52% de los pacientes. Después del nacimiento, los pacientes presentan signos y síntomas de obstrucción intestinal alta con vómito de contenido biliar. Aproximadamente 50% de los pacientes presentan otra anomalía congénita que se asocia a síndrome de Down (25-40%) y a páncreas anular.[16,17,19] La presencia de una imagen en "doble burbuja" en los estudios de imagen, como en nuestro caso, puede resultar en un distractor al momento del diagnóstico, por lo que es indispensable en todo paciente con atresia duodenal buscar de forma dirigida otras malformaciones intestinales al momento de la cirugía. En general, los resultados quirúrgicos de atresia duodenal e intestinal de forma independiente son excelentes, mientras que el resultado de la atresia intestinal tipo IIIb no lo es tanto; sin embargo, es una entidad rara y constituye del 5 al 10% de todas las atresias, y se asocia a una alta incidencia de complicaciones y mortalidad.[4,18,20] La coexistencia de atresia intestinal tipo IIIb y atresia duodenal es muy poco frecuente: los casos descritos en la literatura son escasos; hablando de tipos específicos de atresia duodenal, un caso de atresia duodenal secundaria a membrana duodenal fenestrada asociada a atresia intestinal tipo IIIb se publicó por primera vez en el año 2004 por Peetsold *et al.*[11] Con respecto a este estudio y los casos reportados al momento, el 54% de los pacientes descritos son del sexo femenino, lo que difiere de la literatura donde el sexo masculino es el mas afectado, 77% fue < 36 semanas de gestación y más del 58% con un peso < 1.5 kg, lo cual relaciona el padecimiento con prematuridad y bajo peso al nacer; en ocho de los casos reportados, se realizó el abordaje quirúrgico antes de los ocho días de vida y de estos el 37.5% se reportó como defunción, que corresponde al 75% de las mismas de este estudio; en aquellos casos en los que se reportó el inicio del estímulo enteral, se realizó en una media de 11 días (DE 8.7) posteriores a la cirugía. Finalmente 30.7% de los pacientes descritos en este reporte tuvieron un desenlace fatal.

Figura 5 Radiografías de control tomadas a las 72 horas y al décimo día postquirúrgico



A: radiografía postquirúrgica tomada a las 72 horas con presencia de sonda transanastomótica y ausencia de aire distal. B: radiografía tomada a los 10 días de la cirugía, sin presencia de sonda nasoyeyunal y evidencia de distribución de aire distal

Conclusiones

En términos generales la coexistencia de ambas situaciones se considera una asociación poco probable debido a que se describen distintas etiologías para ambas patologías; sin embargo, a la fecha no existen estudios genéticos en estos pacientes que puedan incluir esta entidad como un síndrome de malformación intestinal, aunque por nuestra parte no excluimos dicha posibilidad. Los informes de aparición familiar de atresia duodenal combinada y atresia intestinal en "cascara de manzana" respaldan dicha posibilidad; empero, los escasos casos reportados de esta entidad a la fecha son una limitante para dicha aseveración. Entendemos que no podemos relacionar tasas de éxito quirúrgico a partir del tiempo ideal para realizar la cirugía; sin embargo, en ciertos casos apoyamos el diferimiento quirúrgico posterior a las dos semanas de vida bajo apoyo nutricional enteral total, a fin de optimizar condiciones antes de la cirugía; nuestra recomendación particular en este caso y en todo paciente con una malformación intestinal compleja es, ante todo, mantener el objetivo de preservar la mayor longitud de intestino delgado con la evaluación sistemática de la permeabilidad intestinal total, incluso en los casos más complejos, a fin de realizar el menor número de anastomosis y resección intestinal, o las mínimas necesarias para mejorar el pronóstico postquirúrgico a favor de una menor dependencia de nutrición parenteral total y la alimentación enteral temprana, bajo un criterio clínico adecuado con la finalidad de conseguir una menor estancia hospitalaria y una mejor calidad de vida.

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

Referencias

1. Kirtane JM, Bhange SA, Nabi F, Shah V. Duodenal atresia with familial apple peel syndrome: Case study with review of literature. BMJ Case Reports. 2019;12(8):1-4.
2. Alnosair AA, Naga MI, Abdula MR, Al-Salem AH. Congenital Duodenal atresia whit "apple peel configuration" of the small intestines and absent superior mesenteric artery: a case report and review of literature. J Pediatr Surg Case Rep 2014; 2:215-8.
3. Escobar MA, Ladd AP, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, et al. Duodenal atresia and stenosis: Long-term follow-up over 30 years. Journal of Pediatric Surgery. 2004; 39(6):867-71. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.02.025
4. Ahmad A, Sarda D, Joshi P, Kothari P. Duodenal atresia with "apple-peel configuration" of the ileum and absent superior mesenteric artery: A rare presentation. African Journal of Paediatric Surgery. 2009;6(2),120-1.
5. Dickson JAS. Apple peel small bowel: An uncommon variant of duodenal and jejunal atresia. Journal of Pediatric Surgery. 1970;5(6):595-600.
6. Best KE, Tennant PW, Addor MC, Bianchi F, Boyd P, Calzolari E, et al. Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97:F353-8.
7. Tatekawa Y, Kanehiro H, Nakajima Y. Duodenal atresia associated with "apple peel" small bowel without deletion of fibroblast growth factor-10 or fibroblast growth factor receptor 2IIIb: Report of a case. Surgery Today. 2007;37(5):430-3.
8. Nouira F, Sarrai N, Charieg A, Jlidi S, Chaouachi B. Small bowel obstruction by an anomalous congenital band. Acta Chir Belg. 2012;112(1):77-8.
9. Deguchi K, Tazuke Y, Matsuura R, Nomura M, Yamanaka H, Soh H, et al. Factors Associated With Adverse Outcomes Following Duodenal Atresia Surgery in Neonates: A Retrospective Study. Cureus. 2022;14(2):1-14. doi: 10.7759/cureus.22349
10. Miscia ME, Lauriti G, Lelli Chiesa P, Zani A. Duodenal atresia and associated intestinal atresia: a cohort study and review of the literature. Pediatric Surgery International. 2019;35(1), 151-7.
11. Peetsold MG, Ekkelkamp S, Heij HA. Late presentation of duodenal web in a patient with situs inversus and apple peel jejunal atresia. Pediatric Surgery International. 2004;20(4):301-3.
12. Arbell D, Orkin B, Naveh Y, Gur I, Udassin R. Duodenojejunal atresia with absent dorsal mesentery, choledochal cyst, and malrotation in a premature newborn-a case report. J Pediatr Surg. 2006;41(6):e11-3. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.02.032
13. Patil RT, Gupta R, Parelkar SV, Oak S, Sanghvi B, Prakash A, et al. A rare case of duodenal atresia with apple-peel configuration of the small intestine and malrotation. Eur J Pediatr Surg. 2011;21(5):340-2. doi: 10.1055/s-0031-1277134.
14. Pathak M, Narula D. A case of duodenal atresia with apple peel appearance: Challenging the current embryology. J Clin Neonatol. 2014;3(2):112-4. doi: 10.4103/2249-4847.134709
15. Weber DM, Freeman NV. Duodenojejunal atresia with apple peel configuration of the ileum and absent superior mesenteric artery: Observations on pathogenesis. J Pediatr Surg. 1999 34(9):1427-9.
16. Leonidas JC, Amoury RA, Ashcraft KW, Fellows RA. Duodenojejunal atresia with "apple-peel" small bowel. A distinct form of intestinal atresia. Radiology. 1976;118(3):661-5. doi: 10.1148/118.3.661
17. Sasa RV, Ranko L, Snezana C, Lidija B, Djordje S. Duodenal atresia whit apple-peel configuration at the ileum and absent superior mesenteric artery. BMC Pediatr. 2016;16(1):150. doi: 10.1186/s12887-016-0690-y
18. Altokhais TI. Duodenal atresia with appel-peel jujenoilial deformity: case report and review of the literature. J Pediatr Surg Case Rep. 2014;2:156-8.
19. Smith MD, Landman MP. Feeding Outcomes in Neonates With Trisomy 21 and Duodenal Atresia. Journal of Surgical Research. 2019;244:91-5. doi: 10.1016/j.jss.2019.06.030
20. Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases. Arch Surg. 1998;133(5):490-6.

Cuadro I Reporte de casos publicados

Autor, año y país	Sexo	SDG	Peso (kg)	Anormalidad asociada	Edad a la cirugía	Procedimiento	Inicio de estímulo enteral	Resultado	Egreso
Kirtane *et al.*, 2019, India[1]	F	36	2.25	PCA/CIA Malrotación de intestino medio	2 días	Procedimiento de Ladd más duodenoyeyuno, anastomosis y yeyunostomía para alimentación a 2.5 cm distal a anastomosis/ Reintervención a los 37 días de vida por obstrucción intestinal	5 días	Vivo	70 días
Arbell, *et al.* 2006, Israel[12]	M	32	1.5	Vólvulo intestinal asociado a malrotación, quiste de colédoco, ausencia de conexión de conductos biliares a intestino	2 días	Duodenoyeyunostomía termino-terminal, apendicetomía y resección de quiste de colédoco más cistoduodenoanastomosis	--	Vivo	6 meses
Ahmad, *et al.* 2009, India[4]	M	34	1.2	--	8 días	Duodenoyeyuno-anastomo-sis		Defunción al segundo día PO	NA
Patil, *et al.* 2011, India[13]	F	33	1.6	Malrotación	7 días	Procedimiento de Ladd más duodenoyeyunoanastomosis	--	Defunción a los 41 días PO	NA
Narula *et al.* 2014, India[14]	M	33	1.3	--	2 días	Resección cabo distal yeunal con anastomosis duodenoyeyunal término lateral	6 días	Vivo	10 días
Leonidas *et al.* 1976, EEUU[16]	F	--	1.745	Malrotación	1 día	Resección de cabo proximal del duodeno correspondiente a tercera porción más duodenoyeyunoanastomosis y gastrostomía	--	Defunción a los 2 meses	NA
Peetsold, *et al.*, 2004, Países Bajos[11]	F	--	--	Situs inversus abdominalis	1: etapa neonatal 2: 3 años 3 y 4: 16 años	1: anastomosis yeyuno-yeyunal 2: laparotomía exploradora con resección de anastomosis y reanastomosis yeyuno-yeyunal 3: laparotomía exploradora más apertura longitudinal de sitio anastomótico con cierre transversal del mismo 4: laparotomía exploradora con doudeno-duodenostomía para tratar una obstrucción secundaria a membrana duodenal, más yeyunostomía	28 días	Vivo	16 años (5 semanas después de último evento quirúrgico)

Continúa en la página129...

....Continúa de la página 128

Autor, año y país	Sexo	SDG	Peso (kg)	Anormalidad asociada	Edad a la cirugía	Procedimiento	Inicio de estímulo enteral	Resultado	Egreso
Yukihiro Tatekawa 2007, Japón[7]	F	36	2.104	--	--	Duodenoduodenostomía más duodenoileostomía término-lateral	--	Vivo	77 días
Sasa, *et al.* 2016, Montenegro[17]	M	29	1.240	--	2 días	Resección de total de segmento yeyunal en piel manzana con anastomosis duodenoileal, término-terminal y colocación de sonda transanastomótica	--	Defunción al día 3 PO	NA
Weber, *et al.*, 1999, Omán[15]	F	36	2.1	Síndrome de Down, páncreas anular	--	Duodenoyeyuno anastomosis	6 días	Vivo	23 días
Alnosair, *et al.* 2014, Arabia Saudita[2]	F	31	1.4	Opacidades corneales bilaterales y microcefalia	RN	Anastomosis duodenoyeyunal término-terminal más apendicetomía	--	Vivo	--
Ibrahim, *et al.*, 2014, Arabia Saudita[18]	M	33	1.9	Malrotación intestinal por presencia de bandas de Ladd	2 días	Anastomosis duodenoyeyunal terminolateral mas liberación de bandas de Ladd	11 días	Vivo	--
Presente caso, México	M	32	1.225	Malrotación intestinal, páncreas anular, divertículo de Meckel, hemangiomas	33 días	Procedimiento de Ladd más anastomosis duodenoyeyunal latero-lateral a primera porción de duodeno	9 días	Vivo	55 días

F: femenino; M: masculino; RN: recién nacido; PO: postoperatorio; --: no reportado; NA: no se aplica; SDG: semanas de gestación

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