



Tendencias de la mortalidad por VIH en México, 2000-2022

Oswaldo Sinoe Medina-Gómez *et al.*

Aportaciones originales

Patrones electroencefalográficos y su asociación con el pronóstico funcional en encefalitis autoinmune anti-NMDA

Christian Alejandro Aguilar-Vázquez *et al.*

Detección de células tumorales circulantes en mujeres con cáncer de mama temprano

Alfonso Vallejos-Parás *et al.*

Características clínicas, demográficas e histopatológicas de pacientes con sarcoma de Kaposi que viven con VIH

Melissa Lomelí-Canedo *et al.*

Características del melanoma en mexicanos atendidos en el Centro Médico Nacional “La Raza”

Blanca Carlos-Ortega *et al.*

Artículos de opinión

Roles emergentes de los neutrófilos en el pronóstico del cáncer colorrectal

Alejandra Mantilla *et al.*

Casos clínicos

Arritmia como primer síntoma de los tumores cardíacos neonatales: reporte de caso

Óscar Andrés Ramírez-Terán *et al.*

DIRECTOR GENERAL

Zoé Alejandro Robledo Aburto

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

Hermilo Domínguez Zárate

UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

Rosana Pelayo Camacho

**TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
EN SALUD**

Laura Cecilia Bonifaz Alfonso

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Rodolfo Rivas Ruiz

EDITORES EMÉRITOSGuillermo Fajardo Ortíz
Juan Manuel Saucedá García**EDITORA**

Laura Cecilia Bonifaz Alfonso

EDITORES ASOCIADOSEduardo Ferat Osorio
María del Rosario Niebla Fuentes
Niels Agustín Hansen Wachter Rodarte
Aidé Pérez Holguín
Victor Saúl Vital Reyes
Alejandro Moctezuma Paz**CONSEJEROS EMÉRITOS**

Alberto Lifshitz Guinzberg

CONSEJO EDITORIALCésar 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 Stéfano 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 Geriátrica
Gerardo Guínto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio de Medicina Interna de México
Javier Santacruz Varela
Facultad de Medicina UNAM
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina**CUIDADO DE LA EDICIÓN**Iván Álvarez Hernández
Omar G. Vivas Medrano**DISEÑO GRÁFICO**

Mylene Araiza Márquez

DOCUMENTALISTA EDITORIAL

Omar Chávez Martínez

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: 04-2023-062115195400-102, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R.

ISSN-e 2448-5667

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6).

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: Aulas del Hospital de Especialidades
Técnica: Alto relieve, bajo relieve, tallado en cantera de colores

Autor: José Chávez Morado

Fotografía: Alejandro Moctezuma Paz

Editorial

Editorial

e6383

Influenza aviar: un reto latente

Avian influenza: a latent challenge

David Alejandro Cabrera-Gaytán

Aportaciones originales

Original contributions

e6208

Tendencias de la mortalidad por VIH en México, 2000-2022

HIV mortality trends in Mexico, 2000-2022

Oswaldo Sinoe Medina-Gómez, Antonio Barrios-Pérez, Arturo Sosa-Tapia, Irving Díaz-Muñoz

e6201

Hallazgos ecocardiográficos posteriores a infección por SARS-CoV-2 en residentes cardiopulmonarmente asintomáticos

Echocardiographic findings after SARS-CoV-2 infection in medical residents without previous cardiopulmonary pathology in a tertiary hospital

María Fernanda Rivera-Argumedo, Edgar Bautista-Soto, Ernesto Hernández-Jiménez, Álvaro José Montiel-Jarquín, Arturo García-Galicia, Maricarmen Tapia-Venancio, María Fernanda Rojas-Velasco, Ana Cari Altamirano-Sánchez, Nancy Rosalía Bertado-Ramírez, Adriana Hernández-Carrasco

e5507

Depresión y ansiedad en pacientes con hemodiálisis en atención primaria

Depression and anxiety in primary care patients with hemodialysis

Ana Yanzi Arroyo-Montes, Edward Ochoa-Tapia

e6210

Programa de trabajo administrativo del Centro de Investigación Educativa y Formación Docente en Puebla

Administrative work program of de Educational Research and Teacher Training Center in Puebla

Blanca Estela Ruiz-Barrón, Sarahi Guerrero-Barrios, Luz Karina Ramírez-Dueñas, Socorro Méndez-Martínez, Jorge Ayón-Aguilar, Máximo Alejandro García-Flores

e6277

Violencia laboral como predictor de ideación suicida en médicos internos de pregrado

Workplace violence as a predictor of suicidal ideation in undergraduate internal physicians

Moisés Omar Ayala-Burboa, Raquel García-Flores, Teresa Iveth Sotelo-Quiñonez, Christian Oswaldo Acosta-Quiroz

e6205

Alteraciones morfológicas eritrocitarias como predictores de la gravedad del daño renal

Erythrocyte morphological alterations as predictors of kidney injury severity

Azucena Cruz-Balbuena, Leticia Piedras-Reyes, Juan Carlos Sánchez-Serrano, Maricruz Meneses-Angel, José Luis Rubio-Cruz, Alexis Yael Fernández-Rivera

e6006

Patrones electroencefalográficos y su asociación con el pronóstico funcional en encefalitis autoinmune anti-NMDA

Electroencephalographic patterns and their association with functional prognosis in anti-NMDA autoimmune encephalitis

Christian Alejandro Aguilar-Vázquez, Nallely Denisse Ruvalcaba-Sánchez, Julián Alberto Hernández-Domínguez, Sergio De Jesús Aguilar-Castillo

e6119

Aspectos epidemiológicos y clínicos del síndrome de Guillain-Barré, 2012-2022

Epidemiological and clinical aspects of Guillain-Barré syndrome, 2012-2022

Coltzing Hazael Hernández-Jardón, Leora Velásquez-Pérez

e6244

Detección de células tumorales circulantes en mujeres con cáncer de mama temprano

Detection of circulating tumor cells in women with early breast cancer

Eunice López-Muñoz, José Eduardo Márquez-García, Angélica Moncada-Morales, Coral García-Rivera, Miguel Ángel López-Valle, Arturo Aguilar Rojas

e6125

Características clínicas, demográficas e histopatológicas de pacientes con sarcoma de Kaposi que viven con VIH en México

Clinical, demographic and histopathological characteristics of patients with Kaposi's sarcoma living with HIV in Mexico

Melissa Lomelí-Canedo, Beatriz de Guadalupe Pizano-Márquez, Mario Magaña-García

e6253

Riesgo de delirium posoperatorio en adultos mayores bajo anestesia general balanceada

Risk of postoperative delirium in older adults under balanced general anesthesia

Basilía Anabel Cahuich-Rodríguez, Arlene Guadalupe Acosta-Mass, Héctor Isaac Rocha-González

Clic
en los títulos



e6289

Características del melanoma en mexicanos atendidos en el Centro Médico Nacional “La Raza”

Characteristics of melanoma in Mexicans seen at “La Raza” National Medical Center
Blanca Carlos-Ortega, Ulises Ángeles-Garay, Marian Fernández-Martínez, Guillermo Gómez-Campos, Rodrigo Roldán-Marín

e6309

Fuerza de la mano e hipertensión arterial, un estudio de casos y controles
Grip strength and high blood pressure: a case-control study

Martha Beatriz Bustamante-Hernández, José de Jesús Garduño-García, Elías Cardoso-Pena, Laura Montenegro-Morales, Eneida Camarillo-Romero, Gabriel Gerardo Huitrón-Bravo, Socorro Camarillo-Romero

e6251

Impacto del COVID-19 en la enfermedad biliar: presentación en cirugías pospuestas

Impact of COVID-19 on gallbladder disease: presentation of postponed surgeries
Milton Alberto Muñoz-Leija, Marion Carolina Áleman-Jiménez, Francisco Daniel Guerrero-Mendivil, Ricardo Xavier Cuellar-Támez, Fernando Alcorta-Núñez, Victor Daniel Cárdenas-Salas, Griselda Luna-Quizihuitl, Edgar Francisco Rodríguez-Bracho, Heliodoro Plata-Álvarez

e6177

Estrategia Pierde Kilos, Gana Vida, alcances y perspectivas

The Pierde Kilos, Gana Vida strategy, scope and prospects
María Nayeli Acosta-Gutiérrez, Julia del Carmen Rodríguez-García, David Manuel Miranda-Canteros, Célida Duque-Molina, Ernesto Krug-Llamas, Alma Belen Membrilla-Torres, Beatriz Nohemi Aguirre-Mendoza, Itzel Valtierra-Martínez, Joel Bailon-Brito, Diego Salomón Balcón-Caro

Artículos de revisión

Review articles

e6281

Tuberculosis: análisis de la historia y generación de múltiple resistencia a antibióticos

Tuberculosis: Analysis of the history and development of multiple antibiotic resistance
Yolanda Monserrath Jacobo-Delgado, Luis Adrián De Jesús-González, Bruno Rivas-Santiago

e6171

Detección de los errores innatos del metabolismo: directrices en México y otros países

Detection of inborn errors of metabolism: guidelines in Mexico and other countries
Sarahí Guerrero-Barrios, Mariana Chiquillo-Domínguez, Jorge Ayón-Aguilar, Sergio Elihu Rodríguez-Alfaro, Socorro Méndez-Martínez, Máximo Alejandro García-Flores

Artículos de opinión

Opinion articles

e6169

Roles emergentes de los neutrófilos en el pronóstico del cáncer colorrectal

Emerging roles of neutrophils in the prognosis of colorectal cancer
Alejandra Mantilla, María de Lourdes Ramírez-Ramírez, Antonio Jorge Berlanga-Taylor, Eduardo Vadillo

Casos clínicos

Clinical cases

e5619

Uso de ultrasonido en la malformación de vena de Galeno

Use of ultrasound in vein of Galen malformation
Marisol De La Rosa-Alamilla, Rubí Chávez-Silva, Herminia Uscanga-Carrasco

e5979

Sirenomelia: reporte de un caso

Sirenomelia: a case report
Christian Emmanuel Rodríguez-Partida, Iván Israel Gutiérrez-Gómez

e6132

Reporte de caso en población mexicana de trastorno asociado al gen BCL11B

BCL11B associated disorder a case report in Mexican population. Case report
Israel Enrique Crisanto-López, María Patricia Saldaña-Guerrero, Rosa María Hernández-Camacho, Dulce María Castro-Coyotl

e6258

Bacteriemia por *Clostridiodes difficile*. Primer caso reportado en México

Clostridiodes difficile bacteremia. First mexican case report
Iván González-Godínez, Edgar Carrillo-Vázquez, Ana Laura Garduño-Ortiz, Sebastián Enrique Chacón-Hernández, Homero Antonio Hevia-Del Puerto Cabrera

e6313

Arritmia como primer síntoma de los tumores cardíacos neonatales: reporte de caso

Arrhythmia as the first symptom of neonatal cardiac tumors: Case report
Óscar Andrés Ramírez-Terán, Eduardo Tomás-Alvarado

David Alejandro Cabrera-Gaytán^{1a}

Resumen

El virus influenza aviar se identificó por primera ocasión en China, en el año 1996, pero fue en 2021 cuando inició la presencia de numerosos brotes de influenza aviar en diferentes regiones del mundo, incluido México. Este virus ha causado un impacto significativo en la salud y bienestar animal, ya que afecta, principalmente, a aves silvestres, aves de corral y a otros animales, incluido el ser humano, por lo que ha puesto en riesgo la seguridad alimentaria y la subsistencia de quienes dependen de la avicultura.

Abstract

The avian influenza virus was first identified in China in 1996, but it was in 2021 when numerous outbreaks of avian influenza began in different regions of the world, including Mexico. This virus has caused a significant impact on animal health and well-being, since it mainly affects wild birds, poultry and other animals, including humans, putting the food security and subsistence of those who depend on it at risk.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Calidad de Insumos y Laboratorios Especializados. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0001-5314-4786^a](https://orcid.org/0000-0001-5314-4786)

Palabras clave

Salud Pública
 Epidemiología
 Virosis
 Gripe Aviar

Keywords

Public Health
 Epidemiology
 Virus Diseases
 Avian Flu

Ante el incremento de los brotes de influenza aviar, el Centro para el Control de Enfermedades de Europa (ECDC, por sus siglas en inglés) publicó en 2023 sus pautas para el estudio en personal expuesto.¹ Se destaca que las personas que estén expuestas, por cuestión laboral o por cualquier otra causa, a aves o mamíferos infectados con el virus de influenza aviar deben tomar precauciones y monitorear el desarrollo de síntomas durante un mínimo de 10 y hasta 14 días después de la última exposición, así como realizar los estudios de laboratorio correspondientes para la identificación del virus.

Asimismo, dadas las incertidumbres relacionadas con

la transmisión de mamífero a mamífero, las personas que hayan estado expuestas a mamíferos infectados sin protección (por ejemplo, mascotas en el hogar), idealmente, deben hacerse estudios de laboratorio lo antes posible. En este sentido, se menciona que hay tres niveles de exposición en función a la actividad y nivel de protección:

- a) *Exposición de nivel alto*: el nivel de exposición puede ser alto si una persona tiene contacto directo o indirecto con un animal infectado, sus secreciones o su entorno (por ejemplo, polvo) sin seguir las medidas de protección técnicas y organizativas. El nivel de exposición sería alto para una persona que estuviera a menos de un metro

Comunicación con:

David Alejandro Cabrera Gaytán
 david.cabrerag@imss.gob.mx
 55 5747 3500, extensión 20201

Cómo citar este artículo: Cabrera-Gaytán DA. Influenza aviar: un reto latente. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6383. doi: 10.5281/zenodo.12668094

de un paciente sintomático infectado con el virus de influenza aviar (tosar, estornudar) durante un período prolongado (> 15 minutos).

- b) *Exposición de nivel moderado*: es aplicable cuando las personas han sido expuestas a otra persona con la infección de influenza aviar sin síntomas, que comparten el mismo espacio de trabajo, en particular si este está cerrado.
- c) *Exposición de bajo nivel*: aplica cuando se tiene un encuentro incidental (sin contacto) con una persona infectada, o para los trabajadores del sector de la salud que no están en contacto directo/indirecto con las personas infectadas o sus entornos (por ejemplo, el personal administrativo del hospital). Se puede considerar a aquellos trabajadores de la salud que están protegidos con medidas adecuadas y usan correctamente el equipo de protección personal.

A esto es necesario incluir el tipo de exposición, tal como: 1) Inhalación de partículas del virus presentes en el ambiente (por ejemplo, trabajadores de la salud que participan en procedimientos que generan aerosoles en el hospital) o partículas de polvo del ambiente; 2) por contacto directo en la atención a una persona infectada con el virus; 3) por contacto indirecto tras tocar objetos o superficies contaminadas con el virus y luego tocarse la cara, la boca o los ojos, y 4) exposición ocular durante procedimientos que generan aerosoles sin protección.

Por lo que, dentro de la investigación del caso, se debe incluir: actividad laboral o recreativa, frecuencia y duración de la exposición, tipo y nivel de exposición, antecedentes del entorno, estudio de contactos y la presencia de manifestaciones clínicas. Para el estudio de contactos, es necesario considerar la fecha de la última exposición de riesgo (del evento o de un caso índice) y el desarrollo de síntomas para el seguimiento. Ante el escenario del desarrollo de síntomas, la gama puede ser desde manifestaciones localizadas, como conjuntivitis, que se han documentado en México^{2,3} y en Reino Unido,^{4,5} o manifestaciones a nivel de aparato digestivo (diarrea, vómito y dolor abdominal);⁶ así como síntomas atípicos (encefalitis, meningoencefalitis o encefalopatía de etiología desconocida, neumonía grave y choque séptico).^{7,8}

En este sentido, en el paradigma de definiciones operacionales de caso, el ECDC ha incluido en ellas a personas asintomáticas, dada la trascendencia de la infección, por lo que el *caso probable* de infección por el virus de influenza aviar considera antecedentes de exposición a animales infectados y un resultado positivo de laboratorio al virus sin síntomas o una persona con síntomas en espera de con-

firmación de laboratorio o una persona asintomática o con síntomas leves, cuyo resultado de laboratorio sea positivo al virus con un valor Ct alto (Ct > 32).¹ Mientras que se trata de un *caso confirmado* cuando se han desarrollado síntomas y un resultado positivo por laboratorio para el virus de influenza aviar con un valor Ct bajo (Ct ≤ 32) que volvió a dar positivo (preferiblemente en un laboratorio nacional de referencia para la influenza). De igual forma, cuando una prueba serológica resulta positiva, es decir, una respuesta de anticuerpos específicos (aumento de cuatro veces o más o un título alto único), incluso en ausencia de síntomas.¹ En este sentido, la disrupción consiste en el estudio de personas asintomáticas y pueden considerarse como confirmación a la infección.

Incluye el estudio molecular para la identificación del virus, pero también la toma de muestras sanguíneas para el estudio de serología en un evento único o en al menos dos tomas de muestras. Debido a lo ocurrido en México por los brotes de influenza aviar A(H7N3) en los altos de Jalisco en años previos, se recolectaron muestras de exudado faríngeo/nasal, de conjuntiva y las muestras sanguíneas a los trabajadores de las granjas avícolas, donde al estudio epidemiológico de caso de influenza se le adicionaron variables sobre la exposición, los cuales se incorporaron posteriormente al estudio epidemiológico actual.

Finalmente, la situación de influenza aviar en el mundo se ha incrementado en los últimos años, tanto en aves silvestres como domésticas y diversos mamíferos.⁹ Se han detectado casos en humanos en 17 países de los cinco continentes con los cinco subtipos emergentes (H5N8, H10N3, H3N8, H10N5 y H5N2) y cuatro reemergentes (H5N1, H5N6, H7N9 y H9N2) del virus de influenza aviar desde 2019 hasta 2024.^{9,10} Las identificaciones recientes de influenza A(H5N1) continúan extendiéndose geográficamente, como se documenta en la primera infección humana en Victoria, Australia, en mayo de 2024,¹¹ así como en una transmisión novedosa de ganado lechero a un trabajador de Texas, EUA, y su identificación del virus en la leche del ganado¹² en abril de 2024 y en la primera defunción de influenza A(H5N2) de baja patogenicidad en México, ocurrida el 24 de abril en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".^{9,13}

Ante lo expuesto con anterioridad, es necesario mantener la vigilancia epidemiológica de la enfermedad respiratoria viral en el país, con un acucioso interrogatorio sobre los antecedentes de la persona, si se sospecha de una posible infección de influenza aviar. Sin embargo, existe un antecedente en México de infección por A(H5N2), sin antecedentes aparentes de riesgo, pero que resalta la importancia de la toma adecuada de la muestra y de la capacidad para identificar el virus en los laboratorios de vigilancia epidemio-

lógica, así como el aislamiento de la persona. El virus de influenza aviar sigue siendo un riesgo latente de transmisión al humano.

Referencias

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Investigation protocol for human exposures and cases of avian influenza in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2023.
2. López-Martínez I, Balish A, Barrera-Badillo G, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H7N3) virus in poultry workers, Mexico, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9):1531-4. doi: 10.3201/eid1909.130087.
3. Belser JA, Davis CT, Balish A, et al. Pathogenesis, Transmissibility, and Ocular Tropism of a Highly Pathogenic Avian Influenza A (H7N3) Virus Associated with Human Conjunctivitis. *J Virol* 2013;87. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jvi.00154-13>
4. Nguyen-Van-Tam JS, Nair P, Acheson P, et al. Outbreak of low pathogenicity H7N3 avian influenza in UK, including associated case of human conjunctivitis. *Euro Surveill*. 2006; 11(18):pii=2952. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/esw.11.18.02952-en>
5. Uyeki TM, Milton S, Reinosso WC, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Infection in a Dairy Farm Worker. *N Engl J Med* 2024;390:2028-2029. doi: 10.1056/NEJMc2405371
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Avian influenza overview September – December, 2021. Stockholm: ECDC; 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/avian-influenzaoverview-september-december-2021>
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet on A(H5N1). Stockholm: ECDC; 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/zoonotic-influenza/facts/factsheet-h5n1>
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet on A(H7N9). Stockholm: ECDC; 2023. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/zoonotic-influenza/facts/faq-H7N9>
9. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control, European Union Reference Laboratory for Avian Influenza, Alexakis L, et al. Scientific report: Avian influenza overview March–June 2024. *EFSA Journal* 2024;22(7):8930. Disponible en: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8930>
10. Changing epidemiological patterns in human avian influenza virus infections. *The Lancet Microbe*. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00158-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00158-7)
11. Department of Health. Human case of avian influenza (bird flu) detected in returned traveller to Victoria. Victoria Australia; 2024. Disponible en: <https://www.health.vic.gov.au/health-advisories/human-case-of-avian-influenza-bird-flu-detected-in-returned-traveller-to-victoria>
12. Centers for Disease Control and Prevention. How CDC is monitoring influenza data among people to better understand the current avian influenza A (H5N1) situation. Atlanta: CDC; 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/bird-flu/h5-monitoring/index.html>
13. Secretaría de Salud. Secretaría de Salud informa que no existe riesgo para la población ante detección de primer caso humano de influenza aviar A (H5N2). Comunicado de prensa. 5 de junio de 2024. Disponible en: <https://www.gob.mx/agricultura/prensa/secretaria-de-salud-informa-que-no-existe-riesgo-para-la-poblacion-ante-deteccion-de-primer-caso-humano-de-influenza-aviar-a-h5n2-367259?idiom=es>

Oswaldo Sinoe Medina-Gómez^{1a}, Antonio Barrios-Pérez^{1b}, Arturo Sosa-Tapia^{1c}, Irving Díaz-Muñoz^{1d}

Resumen

Introducción: alrededor de 39 millones de personas viven con VIH a nivel mundial, el 62% de las personas que viven con VIH reciben terapia antirretroviral (TAR). La combinación de TAR ha permitido suprimir la replicación viral y progresión de la enfermedad, disminuyendo la mortalidad por VIH.

Objetivo: analizar las tendencias de VIH en México durante el período 2000-2022.

Material y métodos: se realizó un estudio ecológico de las defunciones por VIH ocurridas en el periodo 2000 a 2022. Se realizó el ajuste de tasas de mortalidad por el método directo y se utilizó la regresión de *joinpoint* para analizar las tendencias y estimar el cambio porcentual anual.

Resultados: la tasa de mortalidad nacional por VIH fue de 0.05 por 100,000 habitantes, mientras que en 2022 se redujo a 0.04 por 100,000 habitantes. El análisis de tendencias permitió identificar dos puntos de cambio con una reducción significativa en las tasas de mortalidad a nivel nacional en el periodo 2007-2022, para posteriormente presentar un descenso en la mortalidad. A nivel estatal, se presentaron variaciones en las tendencias en algunos estados que mostraron incrementos significativos al final del periodo de estudio (Jalisco, Campeche y Quintana Roo). Los cambios por sexo fueron heterogéneos.

Conclusiones: las reducciones en las tasas de mortalidad por VIH se limitan a algunas entidades del país, por lo que es necesario implementar estrategias de salud acordes a las características sociales, económicas, culturales y con perspectiva de género.

Abstract

Background: About 39 million people are living with HIV worldwide, 62% of people living with HIV receive antiretroviral therapy. The combination of ART has allowed suppression of viral replication and disease progression, decreasing mortality.

Objective: To analyze HIV trends in Mexico during the period 2000-2022.

Material and methods: An ecological study of deaths due to HIV during the period 2000 to 2022 was carried out. Mortality rates were adjusted by the direct method and joinpoint regression was used to analyze trends and estimate the annual percentage change.

Results: The national HIV mortality rate was 0.05 per 100,000 population while in 2022 it decreased to 0.04 per 100,000 population. Trend analysis identified two points of change, with a significant reduction in mortality rates at the national level in the period 2007-2022 and a subsequent decrease in mortality. At the state level, there were variations in trends with some states showing significant increases at the end of the study period, such as Jalisco, Campeche, and Quintana Roo. Changes by sex were heterogeneous.

Conclusions: Reductions in HIV mortality rates are limited to some states of the country, so it is necessary to implement health strategies according to social, economic, and cultural characteristics and with a gender perspective.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-1286-7317^a, 0009-0000-4759-3593^b, 0009-0002-0907-763X^c, 0000-0002-1430-3606^d

Palabras clave
 VIH
 Mortalidad
 Análisis de Regresión
 México

Keywords
 HIV
 Mortality
 Regression Analysis
 Mexico

Fecha de recibido: 14/05/2024

Fecha de aceptado: 25/06/2024

Comunicación con:

Oswaldo Sinoe Medina Gómez
 epired@gmail.com
 55 5087 5870

Cómo citar este artículo: Medina-Gómez OS, Barrios-Pérez A, Sosa-Tapia A *et al.* Tendencias de la mortalidad por VIH en México, 2000-2022. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6208. doi: 10.5281/zenodo.13306693

Introducción

En 1981 se detectaron los primeros casos de personas que presentaban enfermedades oportunistas, dando origen a lo que actualmente se conoce como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).¹ Posteriormente, en 1983 y 1984, el Instituto Pasteur de París y el Instituto Nacional de Cáncer de Bethesda, en los Estados Unidos (EUA), identificaron el agente causal del SIDA, que recibió el nombre de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).²

En 1986 se detectó un tipo de VIH distinto al inicialmente identificado, por lo que se le denominó VIH-2, lo que contribuyó a mejorar la comprensión sobre los mecanismos de transmisión entre la población.^{3,4}

De acuerdo con el informe del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el SIDA (ONUSIDA) 2022, se estima que alrededor de 39 millones de personas viven con VIH a nivel mundial, 1.3 millones adquirieron la infección y se produjeron 630,000 defunciones relacionadas con el SIDA.⁵ Asimismo, durante el mismo periodo, se estima que en México 370,000 personas viven con VIH, además de que se presentaron 20,000 nuevas infecciones y 4,600 defunciones relacionadas con el SIDA.

Entre las personas que viven con VIH en México, existe una proporción de 4 hombres por cada mujer infectada, siendo los más afectados los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y las personas transgénero.⁶ Además, se ha documentado que los hombres jóvenes son los más afectados por el VIH respecto a la población general. En 2019, los hombres mexicanos de entre 25 y 39 años tuvieron hasta tres veces más probabilidades de vivir con VIH respecto a la población general. Se ha estimado que el número de HSH es de aproximadamente 1,200,000 y que la prevalencia de vivir con VIH entre ellos es de 11.9%, la cual resulta 63 veces mayor que el promedio general nacional, representando el 42% de todos los casos de VIH en el país.⁷ Los casos reportados históricamente en el periodo 1983-2022 han sido más frecuente en hombres (81.7%), principalmente en el grupo de 25 a 29 años. El número de casos nuevos que se presentaron en 2022 fue de 16,791 personas, siendo los más afectados los estados de Quintana Roo, Yucatán, Colima, Campeche y Tabasco.⁸

Respecto a la cobertura de tratamiento, se ha reconocido que el 62% de las personas que viven con VIH reciben terapia antirretroviral (TAR).⁹ La combinación de TAR ha permitido suprimir la replicación viral y la progresión de la enfermedad, disminuyendo la aparición de enfermedades oportunistas y evidenciando una disminución de la mortalidad. Sin embargo, dentro del organismo de las personas que viven con VIH persisten reservorios virales de

larga duración, por lo que es necesario un tratamiento de por vida para evitar una reactivación del virus.¹⁰

En México se inició el empleo de TAR desde 1997 en pacientes que contaban con seguridad social. Posteriormente, durante el 2003 se inició una política pública de acceso gratuito y universal al TAR.¹¹ Sin embargo, a pesar de esta intervención, la mortalidad atribuida al VIH no disminuyó en la magnitud esperada.

La prevalencia de VIH continúa siendo un enorme desafío para el sistema de salud de México. A través del tiempo se han identificado poblaciones vulnerables caracterizadas por la desigualdad de oportunidades, exclusión social, difícil acceso a servicios de salud, así como el abuso de sustancias inyectables. Adicionalmente, se debe considerar que existen diferentes circunstancias que modifican la prevalencia de esta enfermedad, tales como el comportamiento sexual, la utilización de preservativo y el acceso a la TAR.¹²

Aunque la calidad y la esperanza de vida continúan aumentando entre las personas que viven con VIH, existe un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, metabólicas y psicológicas.^{13,14,15}

Por tal motivo, el objetivo de esta investigación fue analizar las tendencias de la mortalidad por VIH-SIDA según el estado de residencia en México durante el periodo 2000-2022.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo ecológico en el que se incluyeron todos los registros de defunciones ocurridas en durante el periodo 2000 a 2022, cuya causa básica de defunción fue registrada bajo los códigos B20 a B24 (enfermedad por VIH) de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, décima edición (CIE-10). Se excluyeron aquellas defunciones desprovistas de información en cuanto a sexo, edad y lugar de residencia habitual del fallecido. La información se obtuvo del reporte de mortalidad emitido por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI)¹⁶ y se estimaron las tasas crudas de mortalidad por VIH a nivel nacional y estatal de acuerdo con el número de defunciones ocurridas dividido entre el número de personas en un año determinado, según el registro reportado por el Consejo Nacional de Población (CONAPO).¹⁷ Posteriormente, se realizó el ajuste de tasas de mortalidad por el método directo utilizando el programa EPIDAT 4.2 y considerando como población de referencia la reportada para el país en el 2022.

El análisis de tendencias de las tasas ajustadas de mor-

talidad según la entidad federativa de residencia habitual y sexo fue realizado utilizando el paquete estadístico *Joinpoint Regression Program* versión 5.0.2, considerando una varianza constante en un modelo no correlacionado y añadiendo transformación logarítmica. Este método permitió ajustar los datos e identificar tendencias, utilizando modelos de puntos de unión, donde de acuerdo con la magnitud y sentido de los cambios en la tendencia en la tasa de mortalidad por VIH e identificar cambios estadísticamente significativos, proporcionando, además, la estimación del cambio porcentual anual (CPA) y los intervalos de confianza al 95% a lo largo del periodo analizado, cada punto de unión informó un cambio en la tendencia. Se consideró un máximo de 4 puntos de unión y un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El modelo final seleccionado fue el modelo más parsimonioso que el programa identificaba de acuerdo con los criterios de información bayesiano (BIC). El BIC es una medida estadística que considera el número de parámetros, observaciones y el valor maximizado de la función de verosimilitud de los modelos generados para seleccionar el modelo más adecuado entre varios modelos con diferentes números de puntos de cambio (*joinpoints*). Cada modelo propuesto se evalúa y se le asigna un BIC. El modelo con el BIC más bajo es elegido porque se considera que ofrece el mejor balance entre ajuste y parsimonia.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre el año 2000 al 2022 se obtuvo un registro de 110,595 defunciones por VIH, lo que corresponde a un 0.08% del total de defunciones ocurridas durante el mismo periodo en México. El total de registro que cumplieron los criterios de selección para su análisis fue de 109,812 defunciones, la mayor proporción de estas muertes ocurrieron en hombres (82.49%).

Al inicio del periodo de estudio la tasa de mortalidad nacional por VIH era de 0.05 por 100,000 habitantes. Mientras que, en 2022, dicha tasa se redujo a 0.04 por 100,000 habitantes, lo que representa una diferencia de 0.01 entre las tasas de ambos periodos.

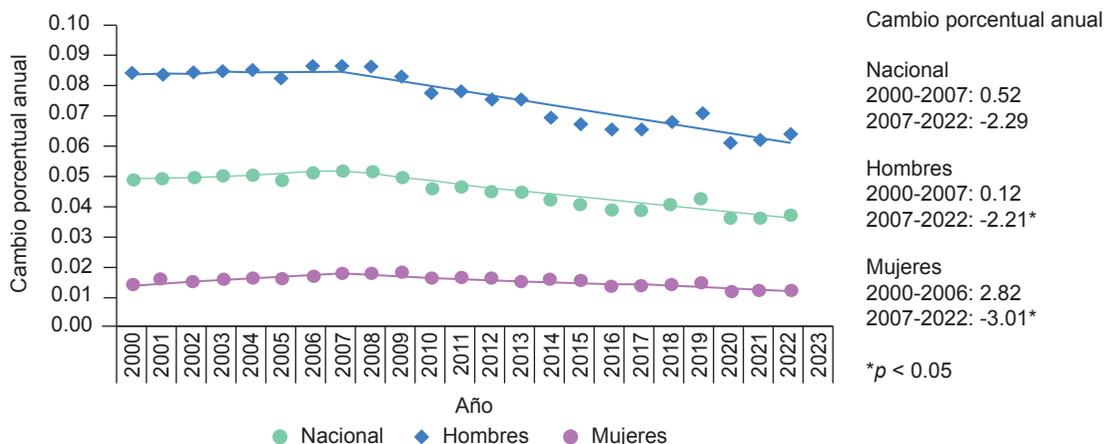
Considerando las tasas de mortalidad estandarizadas se observa un incremento en el número de defunciones entre el 2000 y hasta el 2007. Posterior a ese periodo, la tasa de mortalidad ajustada por VIH en México muestra una tendencia hacia la baja hasta alcanzar un valor de 3.70 en 2022.

En el año 2000, las entidades federativas que presentaron una mayor mortalidad fueron Baja California, Quintana Roo y Veracruz mientras que para 2022, los estados de Quintana Roo (10.41), Campeche (9.95) y Veracruz (7.34) presentaron la mayor tasa de mortalidad ajustada, mientras que Tlaxcala (0.53), Zacatecas (0.71) y Guanajuato (1.47) presentaron las tasas de mortalidad estandarizada más bajas en este año.

En el análisis de tendencia de la tasa de mortalidad ajustada a nivel nacional con el análisis de *joinpoint* se identificaron cuatro puntos de unión diferentes. A partir del año 2000 y hasta el 2007 (primer punto de unión) existe un CPA positivo no significativo (0.52; IC95%: -0.75 a 3.97). Entre 2007 y hasta el 2022 se presenta una reducción significativa en las tasas de mortalidad (CPA: -2.29; IC95%: -3.05 a 1.87) (figura 1).

Al realizar el análisis por *Joinpoint* por cada estado de la república se obtienen resultados heterogéneos respecto a los resultados obtenidos a nivel nacional. Si bien la mayoría de los estados presentan CPA negativos significativos, las entidades que no muestran significancia estadística en su APC durante el periodo estudiado son: Baja California Sur,

Figura 1 Cambio porcentual anual en la mortalidad por VIH en México, 2000-2022



Fuente: elaboración propia a partir de datos del INEGI

Guerrero, Hidalgo, Estado de México, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Querétaro y Yucatán. Por su parte, los estados que han presentado un incremento de su CPA significativo al final del periodo analizado son Jalisco (CPA: 5.38; IC95%: 2.11 a 13.07), Campeche (CPA: 2.50; IC95%: 1.29 a 3.73) y Quintana Roo (CPA: 1.69; IC95%: 0.98 a 2.39) (cuadro I).

Los cambios presentados por sexo según la entidad federativa de residencia habitual son heterogéneos tanto en hombres como en mujeres (cuadros II y III).

Discusión

La mortalidad por VIH ha presentado un importante incremento, principalmente en países en desarrollo. Sin embargo, con la implementación de medidas preventivas y el inicio de tratamientos antirretrovirales se ha logrado incidir de manera satisfactoria en los niveles de mortalidad.^{18,19,20}

A pesar de ello, la mortalidad entre países muestra grandes diferencias en los últimos años, en países como China, la tasa de mortalidad por VIH es más baja respecto a México y, en contraste, resulta ser menor a la que presentan países de la región, como Brasil.^{21,22}

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran la evolución en la tendencia que el VIH ha tenido en México, identificando que inicialmente se presentó un patrón ascendente hasta alcanzar su cúspide en el 2008 y posteriormente la tendencia en la mortalidad fue descendente; el mismo comportamiento ha sido descrito en diversos países.²³ En países del oriente medio y el norte de África se presentó una tendencia ascendente en la mortalidad por VIH en el periodo 1990 a 2019 para posteriormente descender, mientras que en países del este mediterráneo se presentó un comportamiento ascendente similar y el descenso de la mortalidad comenzó en 2005, es decir, dos años previo a lo encontrado en nuestros resultados en México.^{24,25}

Cuadro I Cambio porcentual anual de la mortalidad por VIH según entidad federativa, 2000-2022

Entidad	Periodo	CPA	Entidad	Periodo	CPA
Aguascalientes	2000-2022	-3.77*	Nuevo León	2000-2022	-0.91
Baja California	2000-2022	-1.85*	Oaxaca	2000-2008	4.61*
Baja California Sur	2000-2022	-0.37		2008-2016	-9.36*
Campeche	2000-2022	2.50*		2016-2022	0.20
Chiapas	2000-2006	7.01*	Puebla	2000-2022	-3.34*
	2006-2022	-2.15*	Querétaro	2000-2022	0.77
Chihuahua	2000-2006	4.81	Quintana Roo	2000-2022	1.69*
	2006-2022	-4.63*	San Luis Potosí	2000-2006	6.51*
Ciudad de México	2000-2022	-3.62*		2006-2022	-1.5*
Coahuila	2000-2022	-1.51*	Sinaloa	2000-2004	11.16*
Colima	2000-2022	1.21		2004-2022	-2.76*
Durango	2000-2022	-1.99*	Sonora	2000-2009	6.29*
Guanajuato	2000-2022	-3.29*		2009-2022	-1.43*
Guerrero	2000-2003	7.05	Tabasco	2000-2002	21.12*
	2003-2015	-2.69*		2002-2010	.03
	2015-2020	-12.51		2010-2018	-4.19*
	2020-2022	11.05		2018-2022	-18.58*
Hidalgo	2000-2022	-0.21	Tamaulipas	2000-2007	7.27*
Jalisco	2000-2015	-4.45*		2007-2022	-1.17*
	2015-2022	5.38*	Tlaxcala	2000-2015	-2.80
Estado de México	2000-2003	-6.74*		2015-2022	-13.4*
	2003-2022	-1.24	Veracruz	2000-2007	3.61*
Michoacán	2000-2022	-2.65*		2007-2022	-2.52*
Morelos	2000-2022	-1.60*	Yucatán	2000-2022	-0.11
Nayarit	2000-2022	-0.95	Zacatecas	2000-2022	-2.48*

*CPA: cambio porcentual anual; IC95%: intervalo de confianza al 95%

* $p < 0.05$

Cuadro II Cambio porcentual anual de la mortalidad por VIH en hombre según entidad federativa, 2000-2022

Estado	Periodo	CPA	Estado	Periodo	CPA
Aguascalientes	2000-2022	-3.69*	Oaxaca	2000-2008	4.60
Baja California	2000-2022	-2.25*		2008-2016	-9.66
Baja California Sur	2000-2022	-0.39		2016-2022	1.59
Campeche	2000-2022	2.46*	Puebla	2000-2022	-2.75*
Chiapas	2000-2005	8.51*	Querétaro	2000-2022	1.06
	2005-2022	-1.62*	Quintana Roo	2000-2022	1.69*
Chihuahua	2000-2006	4.08	San Luis Potosí	2000-2006	6.22*
	2006-2022	-4.00*		2006-2022	-1.61*
Ciudad de México	2000-2022	-3.67*	Sinaloa	2000-2005	7.31
Coahuila	2000-2022	-1.88*		2005-2022	-3.29*
Colima	2000-2020	2.00*	Sonora	2000-2005	8.67*
	2020-2022	-30.22*		2005-2019	0.40
Durango	2000-2022	-2.20*		2019-2022	-10.52*
Guanajuato	2000-2022	-3.19*	Tabasco	2000-2002	25.79*
Guerrero	2000-2009	0.00		2002-2011	5.02*
	2009-2022	-6.59*		2011-2018	-4.93*
Hidalgo	2000-2022	0.47		2018-2022	-17.56*
Jalisco	2000-2015	-4.74*	Tamaulipas	2000-2007	7.75*
	2015-2018	11.26		2007-2022	-1.80*
	2018-2022	0.42	Tlaxcala	2000-2020	-3.90*
Estado de México	2000-2003	-6.45*		2020-2022	-40.35*
	2003-2022	-1.01	Veracruz	2000-2006	3.39*
Michoacán	2000-2022	-2.71*		2006-2022	-2.16*
Morelos	2000-2022	-1.25*	Yucatán	2000-2022	-0.06
Nayarit	2000-2022	-1.40	Zacatecas	2000-2022	-1.97
Nuevo León	2000-2022	-1.05*			

*CPA: cambio porcentual anual; IC95%: intervalo de confianza al 95%

* $p < 0.05$

Los resultados obtenidos de este estudio refuerzan lo reportado previamente respecto a que la epidemia por VIH se expresa de manera heterogénea entre las distintas áreas geográficas, sexos y grupos de edad.²⁶ Además, las desigualdades sociales, culturales y económicas son determinantes que se asocian a un diagnóstico tardío y a una mayor tasa de mortalidad,^{27,28,29} lo cual podría explicar los diferentes patrones en las tendencias de mortalidad que se presentaron entre los estados, considerando los niveles de marginación y acceso a servicios de salud.

Nuestros resultados muestran una reducción, aunque no significativa, en la mortalidad por VIH durante el periodo 2016-2019, periodo en el que se implementó la Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento Antirretroviral del Paciente Adulto con Infección por el VIH de 2017.

La implementación de la estrategia de triple optimización

en el año 2019, a través de la modificación de esquemas de primera línea a esquemas más potentes, mejores perfiles de seguridad y disminución de efectos adversos, ha permitido mejorar la adherencia y la calidad de vida, y es a partir de este año que se muestra una reducción importante del CPA en las tasas de mortalidad.

Se ha señalado que a pesar de las diversas intervenciones para la prevención y tratamiento del VIH en México, las reducciones en las tasas de mortalidad por VIH se limitan solo a algunas regiones geográficas.³⁰ Nuestros resultados fortalecen lo mencionado previamente, considerando que durante el 2017 los estados de Chiapas, Sonora, Tabasco y Veracruz mostraron un incremento en el CPA; mientras que para el 2022, los estados con mayor alza en el CPA en las tasas de mortalidad por VIH fueron Jalisco, Campeche y Quintana Roo.

Cuadro III Cambio porcentual anual de la mortalidad por VIH según entidad federativa, en mujeres; 2020-2022

Estado	Periodo	CPA	Estado	Periodo	CPA
Aguascalientes	2000-2022	2.18	Morelos	2000-2022	-3.40*
Baja California	2000-2007	4.52*	Nayarit	2000-2022	1.60
	2007-2022	-1.53*	Nuevo León	2000-2003	28.23*
Baja California Sur	2000-2022	0.31		2003-2022	-1.54
Campeche	2000-2002	166.94*	Oaxaca	2000-2006	10.77*
	2002-2022	2.46		2006-2022	-6.85*
Chiapas	2000-2008	6.89*	Puebla	2000-2009	-0.79
	2008-2022	-3.80*		2009-2022	-9.13*
Chihuahua	2000-2007	8.04*	Querétaro	2000-2022	-0.67
	2007-2022	-4.67*	Quintana Roo	2000-2022	2.57*
Ciudad de México	2000-2022	-3.23*	San Luis Potosí	2000-2017	3.82
Coahuila	2000-2002	78.16*		2017-2020	-35.28
	2002-2022	-1.06		2020-2022	81.51
Colima	2000-2002	5368.24*	Sinaloa	2000-2003	26.57*
	2002-2022	0.16		2003-2022	-0.66
Durango	2000-2013	8.02*	Sonora	2000-2008	17.85*
	2013-2022	-13.79*		2008-2022	-0.12
Guanajuato	2000-2022	-4.20*	Tabasco	2000-2010	8.47*
Guerrero	2000-2015	0.70		2010-2020	-6.20*
	2015-2020	-17.34		2020-2022	-38.38*
	2020-2022	20.85	Tamaulipas	2000-2019	4.00*
Hidalgo	2000-2011	0.74		2019-2022	-14.44
	2011-2014	-37.35*	Tlaxcala	2000-2022	-15.68
	2014-2019	33.51*	Veracruz	2000-2008	7.72*
	2019-2022	-31.49*		2008-2022	-3.91*
Jalisco	2000-2016	-4.91*	Yucatán	2000-2008	8.24
	2016-2022	4.64		2008-2022	-3.31
Estado de México	2000-2022	-2.53*	Zacatecas	2000-2022	-5.16*
Michoacán	2000-2022	-2.64*			

*CPA: cambio porcentual anual; IC95%: intervalo de confianza al 95%

* $p < 0.05$

Conclusiones

Lo anterior permite reconocer la importancia de desarrollar e implementar estrategias de salud acordes a las necesidades y características sociales, económicas, culturales y con perspectiva de género de la población y lograr la estrategia 90–90–90 propuesta por la Organización Mundial de la Salud para contribuir al fin de la epidemia del SIDA.

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

Referencias

1. Agarwal-Jans S. Timeline: HIV. *Cell*. 2020;183(2):550. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.004.
2. Visseaux B, Le Hingrat Q, Damond F, et al. Physiopathologie de l'infection par le VIH-2. *Virologie*. 2019;23(5):277-91. doi: 10.1684/vir.2019.0789
3. McLaren PJ, Fellay J. HIV-1 and human genetic variation. *Nat Rev Genet*. 2021;(10):645-657. doi: 10.1038/s41576-021-00378-0.
4. D'Souza G, Golub ET, Gange SJ. The Changing Science of HIV Epidemiology in the United States. *Am J Epidemiol*. 2019; 188(12):2061-68. doi: 10.1093/aje/kwz211.
5. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA). Estadísticas mundiales sobre el VIH - Hoja informativa. ONUSIDA. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
6. Gutiérrez-Gabriel I, Godoy-Guinto J, Lucas-Alvarado H, et al. Calidad de vida y variables psicológicas que afectan la adherencia al tratamiento anti-retroviral en pacientes mexicanos

- con infección por VIH/SIDA. *Rev Chil Infectol.* 2019;36(3):331-39. doi: 10.4067/S0716-10182019000300331.
7. Al Mohajer M. Designing a Local Policy to Reduce HIV in Mexico City. *Avicenna J Med.* 2023;13(03):187-91. doi: 10.1055/s-0043-1773791.
 8. Dirección General de Epidemiología. Informe Histórico VIH 4to trimestre 2022. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH. Secretaría de Salud. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/828578/VIH_DVEET_4toTrim_2022.pdf
 9. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA). México 2022. ONUSIDA. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/mexico>
 10. Lomelí-Martínez SM, González-Hernández LA, Ruiz-Anaya AJ, et al. Oral Manifestations Associated with HIV/AIDS Patients. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(9):1214. doi: 10.3390/medicina58091214.
 11. Bravo-García E, Magis-Rodríguez C, Palacios-Martínez M, et al. La mortalidad por VIH en las jurisdicciones sanitarias de México de 1990 a 2015. *Salud Publica Mex.* 2019;61(5):563-71. doi: 10.21149/10040.
 12. Qiao YC, Xu Y, Jiang DX, et al. Epidemiological analyses of regional and age differences of HIV/AIDS prevalence in China, 2004-2016. *Int J Infect Dis.* 2019;81:215-20. doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.016.
 13. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, et al. HIV and cardiovascular disease. *Lancet HIV.* 2020;7(4):e279-e293. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30036-9.
 14. Slama L, Barrett BW, Abraham AG, et al. Risk for incident diabetes is greater in prediabetic men with HIV than without HIV. *AIDS.* 2021;35(10):1605-1614. doi: 10.1097/QAD.0000000000002922.
 15. Velo Higuera C, Martín-Bejarano García M, Domínguez-Rodríguez S, et al. Prevalence of psychological symptoms and associated risk factors in a Spanish sample of HIV-positive youth compared to uninfected peers. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022;96(3):203-212. doi: 10.1016/j.anpede.2020.05.007.
 16. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Mortalidad. INEGI. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/mortalidad/>
 17. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Bases de datos de la Conciliación Demográfica 1950 a 2019 y Proyecciones de la población de México 2020 a 2070. CONAPO. Disponible en: <https://www.gob.mx/conapo/documentos/bases-de-datos-de-la-conciliacion-demografica-1950-a-2019-y-proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-2020-a-2070?idiom=es>
 18. Yin X, Kong L, Du P, et al. Effects of direct-acting antiviral treatment on reducing mortality among Medicare beneficiaries with HIV and HCV coinfection. *AIDS Care.* 2022;34(10):1330-1337. doi: 10.1080/09540121.2021.1981221.
 19. Lehman A, Ellis J, Nalintya E, et al. Advanced HIV disease: A review of diagnostic and prophylactic strategies. *HIV Med.* 2023;24(8):859-876. doi: 10.1111/hiv.13487.
 20. Trickey A, Zhang L, Gill MJ, et al. Associations of modern initial antiretroviral drug regimens with all-cause mortality in adults with HIV in Europe and North America: a cohort study. *Lancet HIV.* 2022;9(6):e404-e413. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00046-7.
 21. Dou Z, Luo Y, Zhao Y, et al. Trends in Mortality and Prevalence of Reported HIV/AIDS Cases - China, 2002-2021. *China CDC Wkly.* 2023;5(42):943-47. doi: 10.46234/ccdcw2023.177.
 22. da Cunha A, Marquez M. Analysis of trend in mortality due to HIV/AIDS-defining and non-HIV/AIDS defining illnesses according to sociodemographic characteristics, by Federative Unit and Brazil, 2000-2018. *Epidemiol Serv Saude.* 2022;31(2):e2022093. doi: 10.1590/S2237-96222022000200021.
 23. GBD 2017 HIV collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV.* 2019;6(12):e831-e859. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30196-1.
 24. Khorrami Z, Balooch-Hasankhani M, Khezri M, et al. Trends and projection of incidence, mortality, and disability-adjusted life years of HIV in the Middle East and North Africa (1990-2030). *Sci Rep.* 2023;13(1):13859. doi: 10.1038/s41598-023-40743-z.
 25. GBD 2015 Eastern Mediterranean Region HIV/AIDS Collaborators. Trends in HIV/AIDS morbidity and mortality in Eastern Mediterranean countries, 1990-2015: findings from the Global Burden of Disease 2015 study. *Int J Public Health.* 2018;63(Suppl 1):123-136. doi: 10.1007/s00038-017-1023-0.
 26. Marium A, Ogunsola AS, Mercy UC, et al. HIV mortality trends among older adults in the United States, 1999-2020. *Arch Gerontol Geriatr.* 2023;109:104950. doi: 10.1016/j.archger.2023.104950.
 27. Jani C, Patel K, Walker A, et al. Trends of HIV Mortality between 2001 and 2018: An Observational Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2021;6(4):173. doi: 10.3390/tropicalmed6040173.
 28. Kerrigan D, Donastorg Y, Barrington C, et al. Assessing and Addressing Social Determinants of HIV among Female Sex Workers in the Dominican Republic and Tanzania through Community Empowerment-Based Responses. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020;17(2):88-96. doi: 10.1007/s11904-020-00485-3.
 29. Hogan JW, Galai N, Davis WW. Modeling the Impact of Social Determinants of Health on HIV. *AIDS Behav.* 2021 N;25(Suppl 2):215-224. doi: 10.1007/s10461-021-03399-2.
 30. Shiba-Matsumoto AR, Bravo-García E, Sánchez-Domínguez MS, et al. Políticas nacionales para el control del VIH y la evolución de la epidemia en México: un análisis de 1990 a 2017. *Salud Publica Mex.* 2023;65(3):285-96. doi: 10.21149/14441.

Hallazgos ecocardiográficos posteriores a infección por SARS-CoV-2 en residentes cardiopulmonarmente asintomáticos

Echocardiographic findings after SARS-CoV-2 infection in residents cardiopulmonarily asymptomatic

María Fernanda Rivera-Argumedo^{1a}, Edgar Bautista-Soto^{2b}, Ernesto Hernández-Jiménez^{3c}, Álvaro José Montiel-Jarquín^{3d}, Arturo García-Galicia^{3e}, Maricarmen Tapia-Venancio^{3f}, María Fernanda Rojas-Velasco^{2g}, Ana Cari Altamirano-Sánchez^{4h}, Nancy Rosalía Bertado-Ramírez³ⁱ, Adriana Hernández-Carrasco^{5j}

Resumen

Introducción: la enfermedad por SARS-CoV-2 presenta un amplio espectro de complicaciones y repercusiones cardiovasculares, renales y cognitivas. Los principales hallazgos cardiovasculares son pericarditis, miocarditis y trastornos del ritmo, descritos en un 5 a 11% de la población general. Sin embargo, en México no existe información concreta sobre las repercusiones cardiovasculares de la infección en personal sanitario.

Objetivo: identificar los hallazgos ecocardiográficos posinfección por SARS-CoV-2 en médicos residentes de un hospital de concentración de tercer nivel.

Material y métodos: se realizó un estudio descriptivo. Se seleccionaron 62 médicos residentes con diagnóstico de COVID-19 en un periodo de marzo 2020 a febrero 2023. Se les realizaron ecocardiogramas transtorácicos y, posteriormente, se describieron los hallazgos obtenidos.

Resultados: se reclutaron 62 residentes, 38 hombres y 24 mujeres. Los principales hallazgos ecocardiográficos fueron: refringencia del pericardio (90.3%), derrame pericárdico (6.5%), movilidad del ventrículo izquierdo anormal (1.6%), función diastólica anormal (8.1%), insuficiencia aórtica (6.5%), insuficiencia mitral (19.4%), insuficiencia pulmonar (35.5%), tricuspídea (80.6%), FEVI media de 65% y PSAP de 23 mmHg.

Conclusiones: los hallazgos ecocardiográficos más relevantes fueron pericardio refringente, derrame pericárdico, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo e insuficiencia valvular, predominio en hombres.

Abstract

Background: SARS-CoV-2 disease is associated with a wide spectrum of cardiovascular, renal, and cognitive complications and effects. The most common cardiovascular findings are pericarditis, myocarditis and arrhythmias described in 5-11% of the general population. Specific information on cardiovascular outcomes in healthcare workers in Mexico is lacking.

Objective: To determine the echocardiographic findings after SARS-CoV-2 infection in residents at a tertiary care teaching hospital.

Material and methods: A prospective, cross-sectional, and selective study was performed. A sample of 62 resident physicians with a diagnosis of COVID-19 was selected from March 2020 to February 2023. Transthoracic echocardiograms were performed, and the findings were described.

Results: The main echocardiographic findings were: pericardial refractoriness (90.3%), pericardial effusion (6.5%), abnormal left ventricular mobility (1.6%), abnormal diastolic function (8.1%), aortic regurgitation (6.5%), mitral regurgitation (19.4%), pulmonary regurgitation (35.5%), tricuspid regurgitation (80.6%), mean LVEF of 65% and PSAP of 23 mmHg.

Conclusions: The most relevant echocardiographic findings were refractory pericardium, pericardial effusion, left ventricular diastolic dysfunction, and valvular insufficiency, predominantly in men.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho", Hospital de Especialidades de Puebla, Servicio de Medicina Interna. Puebla, Puebla, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho", Hospital de Especialidades de Puebla, Dirección de Educación e Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho", Hospital de Especialidades de Puebla, Departamento de Cardiología. Puebla, Puebla, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Biomédica de Oriente. Atlixco, Puebla, México

⁵Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Facultad de Medicina. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0009-0006-2002-4693^a, 0009-0004-5175-2656^b, 0009-0003-5159-8516^c, 0000-0003-0531-9611^d, 0000-0003-2535-4967^e, 0009-0006-4679-8988^f, 0009-0006-2033-5136^g, 0009-0008-1404-0085^h, 0000-0003-1879-3152ⁱ, 0009-0006-2769-2213^j

Palabras clave

COVID-19
 SARS-CoV-2
 Insuficiencia de la Válvula Tricúspide
 Disfunción Ventricular

Keywords

COVID-19
 SARS-CoV-2
 Tricuspid Valve Insufficiency
 Ventricular Dysfunction

Fecha de recibido: 06/05/2024

Fecha de aceptado: 26/05/2024

Comunicación con:

Álvaro José Montiel Jarquín
 alvaro.montielj@imss.gob.mx
 22 2238 4907

Cómo citar este artículo: Rivera-Argumedo MF, Bautista-Soto E, Hernández-Jiménez E *et al.* Hallazgos ecocardiográficos posteriores a infección por SARS-CoV-2 en residentes cardiopulmonarmente asintomáticos Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6201. doi: 10.5281/zenodo.13306709

Introducción

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN genómico monocatenario de sentido positivo (+ssRNA) con envoltura, no identificado previamente en humanos.¹ La proteína S codificada por su genoma es responsable de la unión al receptor de la célula diana del huésped en células epiteliales alveolares tipo II (AECII), cardíacas, renales y endotelio de los capilares pulmonares y renales.^{2,3}

El espectro de presentación de la enfermedad por COVID-19 es diverso, desde una evolución asintomática con presencia de síntomas menores como fiebre, tos, fatiga, cefalea, náuseas o vómito, diarrea, anosmia, disgeusia o ageusia y mialgias; hasta casos graves con datos de disnea, neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), enfermedad multiorgánica, sepsis y muerte.^{4,5}

Dentro de las complicaciones más comunes por covid-19 se encuentra el SDRA grave, afección cardiovascular, renal, enfermedad cerebrovascular aguda, encefalitis, tromboembolismos, disfunción hepática y choque séptico.^{6,7}

La covid-19 se ha asociado particularmente a complicaciones cardíacas como arritmias, pericarditis y miocarditis, causadas por el síndrome inflamatorio multisistémico que presenta involucro cardíaco en un 80% de los casos.^{8,9} Es incierta la fisiopatología específica de la afección cardiovascular en la enfermedad por covid-19, sin embargo, está bien establecido que los pacientes con comorbilidades cardiovasculares y/o metabólicas, así como con disfunción endotelial subyacente, desarrollan complicaciones relacionadas a una respuesta inmunológica disfuncional y coagulopatías.^{10,11}

Los casos de afectación cardiovascular ocurren durante la infección y después de su resolución, sufriendo diferentes grados de secuelas cardíacas.^{12,13} Este fenómeno ha sido llamado síndrome post-covid. Se ha sugerido que puede ocurrir una lesión miocárdica silenciosa después de haber padecido covid-19, incluso entre pacientes que permanecieron asintomáticos durante y después de la infección aguda. El fenotipo cardiovascular de este síndrome se caracteriza por dolor torácico, palpitaciones, fatiga, síndrome de taquicardia postural ortostática, coagulopatías, disfunción endotelial e infarto.¹⁴

La ecocardiografía bidimensional es un método no invasivo, efectivo y seguro para evaluar las características estructurales y funcionales del corazón,¹⁵ pues ayuda a identificar enfermedades cardíacas, función y estado hemodinámico.¹⁶ La ecocardiografía ha ganado importancia en pacientes con covid-19 con afectación multiorgánica, especialmente en casos que implican inestabilidad hemo-

dinámica, su practicidad y accesibilidad lo sitúa como una herramienta fundamental en la comprensión de las alteraciones cardíacas posterior a la infección por SARS-CoV-2.^{17,18}

Son pocos los reportes que evalúan las repercusiones cardiovasculares que la infección ha tenido en el personal de la salud. El objetivo de este trabajo de investigación fue describir los hallazgos ecocardiográficos posteriores a haber padecido covid-19 en residentes de un hospital de tercer nivel de atención médica.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo en un hospital de tercer nivel de atención para médicos residentes infectados por SARS-CoV-2 durante la pandemia del año 2020. Los sujetos del estudio fueron evaluados durante el periodo de marzo del 2020 a febrero del 2023.

Se incluyeron médicos residentes de ambos sexos, con valoración por el servicio de Medicina del trabajo, sin reporte de patología cardiovascular asociada, que cursaron con covid-19 confirmada con prueba serológica positiva, sintomáticos o asintomáticos durante el periodo agudo de la enfermedad, sin haber recibido vacuna para SARS-CoV-2 dentro de 30 días previos a la realización del ecocardiograma. Se excluyeron aquellos que presentaron alguna enfermedad cardiovascular durante el año previo al estudio.

A los residentes que cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar, previa firma de consentimiento informado, se les realizó un ecocardiograma transtorácico, el análisis del estudio ultrasonográfico fue realizado por el servicio de Cardiología.

Las variables consideradas para el análisis estadístico fueron: edad, sexo, comorbilidades, antecedentes cardiovasculares, infección por SARS-CoV-2, vacunación y síntomas cardiovasculares durante la infección. En el ecocardiograma presencia de: pericardio refringente, grosor del pericardio y derrame pericárdico, diámetros de aurícula izquierda, diámetros de aurícula derecha; del ventrículo izquierdo: pared anterior, pared posterior, diámetro diastólico y sistólico, fracción de eyección, movilidad ventricular, función diastólica; del ventrículo derecho: pared libre, diámetros del ventrículo derecho; valvulares: insuficiencia mitral, insuficiencia aórtica, insuficiencia tricúspide, insuficiencia pulmonar; presión sistólica de la arteria pulmonar y diámetro de vena cava inferior.

El análisis estadístico se realizó por medio del programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS v26.0, Chicago, IL USA). Se utilizó estadística des-

criptiva para el análisis de variables categóricas y datos continuos, las cuales se expresaron como número (n), porcentaje (%), medias, medidas de tendencia central y dispersión. La normalidad de los datos se valoró mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La asociación entre variables categóricas dicotómicas se estableció por medio de la prueba exacta de Fisher. Se utilizó la regresión logística de Firth para determinar la razón de probabilidades (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%), para evaluar el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares ante la presencia específica de sintomatología durante el evento agudo por covid-19. Los valores $p \leq 0.05$ (bilaterales) se consideraron estadísticamente significativos.

Instrumentos

Se utilizó un equipo de ecocardiografía marca SIEMENS, modelo Acuson CV70, transductor de 5 MHz, los estudios de imagen fueron realizados por médicos cardiólogos de un hospital de tercer nivel.

Procedimiento

Se les realizó un ecocardiograma transtorácico bidimensional a todos los médicos residentes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se obtuvieron imágenes ecocardiográficas utilizando las cuatro vistas estándar (eje largo paraesternal, eje corto paraesternal, apical de dos cámaras y apical de cuatro cámaras y cinco cámaras), utilizando las técnicas recomendadas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Sociedad Europea de Cardiología.¹⁹

Aspectos éticos

El presente estudio se realizó en seguimiento a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975.²⁰ Se sometió para su aprobación ante el Comité Local de Investigación en Salud 2101, con número de registro Institucional R-2023-2101-115. La firma de consentimiento informado para la realización del ecocardiograma transtorácico y la recolección de datos por parte de los médicos residentes se obtuvo libremente.

Resultados

Se reclutó un total de 62 médicos residentes, se evaluaron hombres (61.3%) y mujeres (38.7%). La edad media fue 29 años (DE \pm 2). El promedio de infecciones previas por SARS-CoV-2 fue de 2 (DE \pm 1).

Se reportó una prevalencia de comorbilidades del 11.3%, con predominio del sexo masculino (9.6%) respecto al femenino (1.6%). Las comorbilidades identificadas fueron: hipertensión arterial sistémica (3.2%) y asma (3.2%), dislipidemia (1.6%), enfermedad renal crónica (1.6%) e hipotiroidismo (1.6%). Los antecedentes cardiovasculares se reportaron en el 6.5% de la población, correspondientes a hipertensión arterial sistémica, bloqueo completo de rama derecha del haz de His y aorta bivalva.

Los principales síntomas referidos por los pacientes durante el periodo agudo de la enfermedad fueron: taquicardia (54.8%), fatiga (38.7%), dolor precordial (19.4%) y bradicardia (1.6%).

Con respecto a los principales hallazgos ecocardiográficos en la población estudiada se reportó pericardio refringente (90.3%) y derrame pericárdico (6.5%). El grosor medio del pericardio fue de 2.88 mm, con un grosor máximo de 5 mm.

El diámetro transverso de la aurícula izquierda tuvo una media de 32 mm (DE \pm 3) con diámetro mayor de 40 mm, sin diferencia estadística entre ambos sexos. El diámetro transverso de la aurícula derecha tuvo una media de 29 mm (DE \pm 3) con un diámetro máximo de 40 mm en los hombres y 34 mm en las mujeres.

Respecto al ventrículo izquierdo, la movilidad fue anormal en el 1.6% de la población. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) tuvo una media de 65% (DE \pm 9) con un mínimo del 50%. La función diastólica se encontró anormal en el 8.1% de los pacientes (2 hombres y 3 mujeres).

Los hallazgos identificados en el ventrículo derecho fueron: el diámetro basal tuvo una media de 29 mm (DE \pm 5) con un máximo de 40 mm, sin diferencia entre ambos sexos. El diámetro longitudinal tuvo una media de 61 mm (DE \pm 7) con un máximo de 79 mm, sin diferencia entre ambos sexos. La media de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) fue de 23 mmHg (DE \pm 5) con un máximo de 41 mmHg para los hombres y de 33 mmHg para las mujeres. No se encontró diferencia significativa en hallazgos ecocardiográficos en la morfología cardíaca entre hombres y mujeres. Los hallazgos ecocardiográficos detallados se muestran en el cuadro I.

El análisis dirigido a la funcionalidad de las válvulas cardíacas demostró una prevalencia de afectación de tipo insuficiencia tricúspideas, presente en el 80.6% de la población, sin predisposición por sexo. El análisis descriptivo de la presencia de insuficiencias valvulares se muestra en el cuadro II.

Cuadro I Hallazgos ecocardiográficos médicos residentes posinfección COVID-19

Hallazgos ecocardiográficos	Hombres		Mujeres	
	Media	DE ±	Media	DE ±
Grosor pericárdico (mm)	2.9	0.9	2.8	0.8
Diámetro transverso de la aurícula izquierda (mm)	32	3	32	3
Diámetro longitudinal de la aurícula izquierda (mm)	39	4	39	5
Diámetro transverso de la aurícula derecha (mm)	29	4	29	2
Diámetro longitudinal de la aurícula derecha (mm)	37	5	37	5
Pared anterior del ventrículo izquierdo (mm)	7.7	0.9	7.5	0.9
Pared posterior ventrículo izquierdo (mm)	7	1	7	1
Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (mm)	44	4	43	4
Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (mm)	29	5	30	3
FEVI (%)	64	9	68	9
Pared libre del ventrículo derecho	3.7	0.7	3.3	0.5
Diámetro basal del ventrículo derecho (mm)	30	5	28	5
Diámetro medio del ventrículo derecho (mm)	28	5	26	4
Diámetro longitudinal del ventrículo derecho (mm)	62	7	60	8
PSAP (mmHg)	23	5	23	4
Vena cava inferior (mm)	11	2	11	2

AI: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar

Estimación de riesgo para desarrollar pericardio refringente, insuficiencias valvulares y comorbilidades

La prevalencia de antecedentes cardiovasculares, comorbilidades y síntomas durante el periodo agudo de infección no representaron un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencias valvulares en los pacientes (OR: < 1.0) (cuadro III).

De la muestra seleccionada ningún médico residente desarrolló un cuadro severo de infección por covid-19 y no hubo defunciones debidas a covid-19.

Discusión

En este estudio se describen los hallazgos ecocardiográficos de médicos residentes, la mayoría aparentemente

Cuadro II Distribución por sexo de insuficiencias valvulares

Válvula	n (%)	Hombres	Mujeres
Mitral	12 (19.4)	6	6
Tricúspide	50 (80.6)	29	21
Aórtica	4 (6.5)	2	2
Pulmonar	22 (35.5)	16	6

Cuadro III Riesgo de pericardio refringente

Factor		Sí	No	OR	IC
Fatiga	Sí	24	0	1.18	1.03-1.36
	No	32	6		
Taquicardia	Sí	32	2	1.09	0.92-1.30
	No	24	4		
Dolor precordial	Sí	10	2	0.9	0.64-1.18
	No	46	4		

sanos, posteriores al evento agudo de infección por covid-19, con una gravedad categorizada como leve.

La infección por SARS-CoV-2 se asocia a complicaciones cardiovasculares de forma directa o indirecta, como pericarditis, miocarditis, arritmias, falla cardíaca y eventos tromboembólicos, lo que incrementa la mortalidad.^{21,22} Estas complicaciones fueron, en su mayoría, congruentes con nuestros resultados, ya que la afectación al pericardio, la taquicardia y la afección valvular estuvieron presentes en ambos estudios.

El predominio del sexo masculino en esta población concuerda con otros reportes de estudios similares realizados en población general.²³ Se reportaron comorbilidades en el 11.3% de los pacientes, de los cuales el 28.57% tenía hipertensión arterial diagnosticada, aproximadamente, a dos meses de haber cursado con la infección; el 14.28% refirió

enfermedad renal crónica, clasificada como KDIGO G3b, con diagnóstico previo a la covid-19, sin modificación en el tratamiento posterior a la covid-19. Al momento del estudio, la totalidad de los pacientes incluidos refirieron ausencia de sintomatología cardiopulmonar en la valoración por el servicio de Cardiología. Aquellos pacientes que fueron detectados con hipertensión arterial sistémica continuaron en abordaje por Cardiología para el tratamiento de su patología.

El 6.5% presentó algún antecedente cardiovascular, de los cuales todos fueron hombres, sin síntomas asociados ni repercusión clínica al momento del estudio. Todos tuvieron covid-19 leve y el síntoma predominante fue la taquicardia en el 54.8% de los mismos, seguido de fatiga en el 38.7%, lo cual fue congruente con la literatura internacional.²⁴ Como hallazgo incidental, se presentó bradicardia en una mujer sin comorbilidades y cuyos hallazgos ecocardiográficos no fueron relevantes.

Dentro de las variables ecocardiográficas relacionadas a la membrana pericárdica se evaluaron las siguientes características: refringencia del pericardio, derrame pericárdico y grosor de esta, encontrándose presentes en el 90.3% y 6.5% respectivamente; de acuerdo con el sexo, los hombres tuvieron una membrana pericárdica de dimensiones mayores, en comparación con las mujeres. Estas características ecocardiográficas no se encuentran descritas en otros estudios previamente realizados y las primeras dos características mencionadas sugieren un estado posinflamatorio de la membrana pericárdica.^{25,26}

Los hallazgos ecocardiográficos tuvieron una incidencia mayor en los hombres en comparación con las mujeres, lo cual concuerda con otros estudios realizados.²⁷

Las anomalías más severas encontradas fueron: derrame pericárdico en el 6.5%, insuficiencia mitral en el 19.4%, insuficiencia aórtica en el 6.5%, insuficiencia pulmonar en el 35.5% e insuficiencia tricuspídea en el 80.6% de los pacientes, lo cual sugiere mayor alteración en cavidades derechas. Estas anomalías se clasificaron como leves en todos los pacientes y sin repercusión clínica hasta el momento de la recolección de la información para llevar a cabo este estudio. En la literatura internacional, se describen como alteraciones cardíacas principales la presencia de disfunción sistólica derecha e izquierda y derrame pericardio, sin embargo, los reportes relacionados con afectación de válvulas cardíacas son limitados.^{28,29}

Se realizaron pruebas de estadística analítica para determinar el riesgo conferido por síntomas, antecedentes cardiovasculares o comorbilidades en el desarrollo de alteraciones ecocardiográficas. La fatiga fue el único síntoma que presentó un OR de 1.18 (IC: 1.03-1.3) para los pacientes en

quienes se encontró pericardio refringente.

Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentra la demarcación a describir las características ecocardiográficas a largo plazo en pacientes jóvenes con cuadro de infección leve, sin tomar en consideración a los pacientes con infección grave en quienes las alteraciones pudieron alcanzar una nueva perspectiva respecto a la severidad. Otra limitación se encuentra en la obtención de datos, los cuales corresponden únicamente a un centro médico, sin un análisis de diversas poblaciones en función de las características asistenciales propias del centro de atención médica. Adicionalmente, debido a la naturaleza transversal del presente estudio, no es posible determinar la causalidad de las alteraciones cardiovasculares previas a la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, todos los médicos incluidos fueron catalogados como sanos por el servicio de Medicina del trabajo, antes de su ingreso al Instituto. Por lo tanto, se puede inferir que la asociación de las alteraciones cardiovasculares está relacionada a la infección por SARS-CoV-2.

El presente estudio propone un panorama de abordaje para la covid-19 en el que se destaquen características en este tipo de población, donde las variables: ocupación, tiempo transcurrido entre la infección y la valoración ecocardiográfica, hallazgos ecocardiográficos y exposición continua, sean las variables a tomar en cuenta.

Conclusiones

Los hallazgos ecocardiográficos más relevantes fueron: pericardio refringente, grosor de pericardio de 5 mm, derrame pericárdico, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo e insuficiencia de cualquier válvula cardíaca, los cuales predominaron en hombres. La presencia de fatiga demostró incremento en el riesgo de presentar cambios ecocardiográficos (OR = 1.18). Este estudio puede dar lugar a otros estudios de seguimiento a los hallazgos encontrados y estudiar su relación con las diferentes variables.

Agradecimientos

Los autores agradecen al servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades de Puebla del Centro Médico Nacional Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho, por su colaboración en el análisis e interpretación de los ecocardiogramas realizados a médicos residentes en este estudio.

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

Referencias

1. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep* [Internet]. 2020; 19(100682):100682. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review: A review. *JAMA*. 2020;324(8):782–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
3. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(25):2451-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>
4. Peeling RW, Heymann DL, Teo Y-Y, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet* [Internet]. 2022;399(10326):757-68. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02346-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02346-1)
5. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and extra pulmonary manifestations. *Front Public Health*. 2021;9:711616. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2021.711616>
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054-62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
7. Kamath V, Nivea B, Markanday K, Jacob MJ, Mohan D. A cross-sectional study of pulmonary and extrapulmonary manifestations of COVID-19. *APIK J Int Med* [Internet]. 2021;9(4):250. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/ajim.ajim_46_21
8. Block JP, Boehmer TK, Forrest CB, Carton TW, Lee GM, Ajani UA, et al. Cardiac complications after SARS-CoV-2 infection and mRNA COVID-19 vaccination - PCORnet, United States, January 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022;71(14):517-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7114e1>
9. Mohammad KO, Lin A, Rodriguez JBC. Cardiac manifestations of post-acute COVID-19 infection. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2022;24(12):1775-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-022-01793-3>
10. Linschoten M, Peters S, van Smeden M, Jewbali LS, Schaap J, Siebelink H-M, et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* [Internet]. 2020;9(8):817-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2048872620974605>
11. González-Calle D, Eiros R, Sánchez PL. Corazón y SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)*. 2022;159(9):440-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2022.07.002>
12. Giacca M, Shah AM. The pathological maelstrom of COVID-19 and cardiovascular disease. *Nat Cardiovasc Res* [Internet]. 2022;1(3):200–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s44161-022-00029-5>
13. De A, Bansal M. Clinical profile and the extent of residual myocardial dysfunction among patients with previous coronavirus disease 2019. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2023;39(5):887–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-022-02787-6>
14. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* [Internet]. 2020; 141(23):1903–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
15. Garcia-Zamora S, Picco JM, Lepori AJ, Galello MI, Saad AK, Ayón M, et al. Abnormal echocardiographic findings after COVID-19 infection: a multicenter registry. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2023;39(1):77-85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02706-9>
16. Flores R, Pires O, Alves J, Pereira VH. An echocardiographic insight into post-COVID-19 symptoms. *Cureus* [Internet]. 2023;15(4):e38039. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.38039>
17. Huang S, Vignon P, Mekontso-Dessap A, Tran S, Prat G, Chew M, et al. Echocardiography findings in COVID-19 patients admitted to intensive care units: a multi-national observational study (the ECHO-COVID study). *Intensive Care Med* [Internet]. 2022;48(6):667-78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-022-06685-2>
18. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21 (9):949-58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeaa178>
19. Armstrong W, Pellikka P, Ryan T, Crouse L, Zoghbi W, Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:97-104.
20. World Medical Association Declaration of Helsinki) Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000; 284:3043-5
21. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, Claudia M, Giannati A, Delialis D, et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2022;27(1):251-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-021-10087-9>
22. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J* [Internet]. 2022;43(11):1157-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>
23. Gao Y-D, Ding M, Dong X, Zhang J-J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* [Internet]. 2021;76(2):428–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.14657>
24. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020;148(e175):e175. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S095026882000179X>
25. Capotosto L, Nguyen BL, Ciardi MR, Mastroianni C, Vitarelli A. Heart, COVID-19, and echocardiography. *Echocardiography* [Internet]. 2020;37(9):1454-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/echo.14834>
26. van Driest FY, Fejzovic V, Scholte AJHA, Jukema JW, Lamb HJ. COVID-19 associated perimyocarditis. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2021;84:132-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2021.08.012>
27. Singh N, Hani ZB, AlRemeithi R. Abnormal echocardiographic findings after COVID-19 infection: a multicenter registry. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2023;39(2):285-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-022-02732-7>
28. Barman HA, Atici A, Tekin EA, Baycan OF, Alici G, Meric BK, et al. Echocardiographic features of patients with COVID-19 infection: a cross-sectional study. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2021;37(3):825-34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-020-02051-9>

29. Corica B, Marra AM, Basili S, Cangemi R, Cittadini A, Proietti M, et al. Prevalence of right ventricular dysfunction and impact on all-cause death in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):17774. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-96955-8>

Depresión y ansiedad en pacientes con hemodiálisis en atención primaria

Depression and anxiety in primary care patients with hemodialysis

Ana Yanzi Arroyo-Montes^{1a}, Edward Ochoa-Tapia^{2b}

Resumen

Introducción: la depresión y la ansiedad afectan al paciente con tristeza persistente, ánimo bajo, miedo y pérdida de interés de las actividades cotidianas. Por lo tanto, es importante considerar a los pacientes en hemodiálisis que cursan con trastornos psicológicos en la atención primaria.

Objetivo: analizar la presencia de depresión y ansiedad con el inventario de Beck en pacientes con hemodiálisis en la Unidad de Medicina Familiar No. 1.

Material y métodos: se realizó un estudio transversal, analítico con un tipo de muestreo por conveniencia, con el criterio de inclusión de todo paciente en hemodiálisis durante el turno matutino-vespertino y exclusión todo que no desee participar o discapacidad intelectual, muestra de 53 pacientes. Se aplicó el instrumento de inventario para ansiedad y depresión de Beck y para evaluar el grado de asociación se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados: el sexo de mayor presencia fue el masculino (57%) y el rango de edad con mayor presencia 40-46 años con un 22.6%, la relación de los pacientes con enfermedad renal en etapa final (ESRD) presentaron ansiedad/depresión leve, mientras que los pacientes con depresión moderada presentaron depresión intermitente, el nivel de ansiedad se correlacionó positivamente con la depresión y ansiedad ($p = 0.877$).

Conclusiones: la ESRD disminuye la capacidad funcional, generando trastornos psicológicos como depresión y ansiedad, por lo que se debe realizar un manejo conjunto con psicología o psiquiatría.

Abstract

Background: Depression and anxiety affect with persistent sadness, low mood, fear and loss of interest in daily activities. Therefore, it is important to consider hemodialysis patients with psychological disorders in primary care.

Objective: To analyze the presence of depression and anxiety with the Beck inventory in patients with hemodialysis in the Family Medicine Unit No. 1.

Material and methods: A cross-sectional, analytical study was carried out with a type of convenience sampling. based on the inclusion criteria all patients on hemodialysis morning-afternoon shift and excluding all who do not wish to participate or intellectual disability, sample of 53 patients. Beck's anxiety and depression inventory instrument was applied, and the Pearson correlation coefficient was used to assess the degree of association.

Results: The sex with the greatest presence was male (57%) and the age range is 40-46 years with 22.6%, the relationship of patients with end-stage renal disease (ESRD) presented mild anxiety/depression, while patients with moderate anxiety presented intermittent depression, the level of anxiety was positively correlated with depression and anxiety ($p = 0.877$).

Conclusions: ESRD decreases functional capacity, generating psychological disorders such as depression and anxiety, which is why joint management with psychology or psychiatry must be carried out.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 1, Servicio de Medicina Familiar. Tapachula, Chiapas, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 1, Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud. Tapachula, Chiapas, México

ORCID: 0009-0005-8462-7525^a, 0000-0002-4596-5645^b

Palabras clave

Depresión
Ansiedad
Fallo Renal Crónico
Diálisis Renal

Keywords

Depression
Anxiety
Kidney Failure, Chronic
Renal Dialysis

Fecha de recibido: 09/07/2023

Fecha de aceptado: 08/06/2024

Comunicación con:

Edward Ochoa Tapia

 eedward_10@hotmail.com

 962 127 1476

Cómo citar este artículo: Arroyo-Montes AY, Ochoa-Tapia E. Depresión y ansiedad en pacientes con hemodiálisis en atención primaria. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e5507. doi: 10.5281/zenodo.13306713

Introducción

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes en el mundo, afectando a más de 300 millones de personas. Se caracteriza por un profundo sentimiento de tristeza y pérdida de interés, esta condición puede impactar significativamente la vida social, laboral y emocional de quienes la padecen, requiriendo atención médica especializada, en especial cuando tiene un efecto prolongado y de una intensidad de moderada a grave, y generando problemas psicológicos en la vida diaria, laboral y/o social.¹ Se han implementado tratamientos eficaces, sin embargo, más de la mitad de los afectados en todo el mundo no reciben el tratamiento adecuado. Hay un gran número de personas que padecen algún trastorno depresivo y son mal diagnosticadas, cabe resaltar que el grupo etario más afectado es el de 15 a 29 años, generando un aumento en la tasa de suicidios.²

La depresión y la ansiedad son trastornos que cursan con tristeza persistente, ánimo bajo y pérdida de interés por las actividades cotidianas, siendo un motivo de consulta frecuente en la atención primaria. Ambos trastornos se expresan clínicamente como sensaciones de sufrimiento, culpa, desesperanza, pérdida de energía, dormir más tiempo de lo normal, indecisiones, no sentirse útil, pensamientos de autolesión e, incluso, ideación suicida.³ Es importante reconocer que la depresión no es un signo de vulnerabilidad, que debe ser tratada con psicoterapia y/o farmacología debido a que se trata de una patología con un pronóstico reservado.⁴

En México, la falta de un registro preciso dificulta conocer el número exacto de pacientes con enfermedad renal crónica en etapa terminal (ESRD). Al ser inicialmente asintomática, muchas personas son diagnosticadas tardíamente, lo que satura los servicios de hemodiálisis (HD). De hecho, solo 2 de cada 10 pacientes con ESRD reciben tratamiento con HD.^{5,6}

Un tipo de problema que enfrentan los pacientes con ESRD en hemodiálisis es la falta de conocimiento sobre la progresión de su condición, factor que crea barreras que afectan la autoestima, la sensación de bienestar físico y causa estrés en la familia. Existe una alta incidencia de trastornos depresivos en familiares de pacientes que pueden ser secundarios a la enfermedad aguda o crónica.^{7,8}

La evaluación de un paciente en estado depresivo muchas veces se enmascara, ya que los pacientes con ESRD desarrollan diversos síntomas que suelen considerarse propios de la enfermedad y no de una dimensión psicológica.⁹ A pesar de que algunos estudios utilizan diversos instrumentos para detectar estos cambios, es importante no olvidar que el diagnóstico clínico debe centrarse no solo en

los resultados de las pruebas, sino también en la evaluación de los antecedentes personales y familiares de depresión y suicidio, así como en posible baja autoestima, desesperación y falta de control emocional para evaluar completamente al paciente.¹⁰

Es importante poder identificar las alteraciones emocionales,¹¹ así como los factores que lo desarrollan, siendo necesario evaluarlas a través de instrumentos como el *Inventario de Ansiedad de Beck* (BAI, por sus siglas en inglés), para poder discriminar y detectar a los pacientes con síntomas somáticos de ansiedad, el cual tiene una alta consistencia interna (alfa superior a 0.90) y validez en la población mexicana, así como el *Inventario de Depresión de Beck-II*¹² (BDI-II), que es un instrumento que evalúa los síntomas depresivos.

La alta presencia de la ansiedad y depresión y la mala calidad de vida en los pacientes con ESRD en hemodiálisis, nos subraya la necesidad de que los cuidadores y los médicos de atención primaria brinden un apoyo y consejería a estos pacientes y sus familiares, promoviendo en el derechohabiente la salud psicológica y la prevención de la aparición de trastornos psicológicos.¹³

Los pacientes en este estado se ven obligados a desarrollar estrategias para considerar un mejor proyecto de vida, debido a que esta cambia los estilos de vida y otras entidades patológicas que empeoran las condiciones físicas y de salud mental.^{14,15}

El presente estudio tiene como objetivo analizar la presencia de depresión y ansiedad en pacientes con hemodiálisis en atención primaria, utilizando el Inventario de Beck como herramienta principal para dicha evaluación.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal analítico en la población que se encuentra registrada en el área de Hemodiálisis de la Unidad de Medicina Familiar No. 1 (UMF No. 1) del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Tapachula, Chiapas, del 1 de junio al 1 de noviembre de 2022. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, y con previo consentimiento informado se incluyeron todos los pacientes de esta área, obteniéndose una población de 53 pacientes.

Para la recolección de datos se aplicó un cuestionario que incluye variables sociodemográficas, así como los instrumentos Inventario de Ansiedad de Beck con punto de corte de 0-21: *ansiedad muy baja*, 22-35: *ansiedad moderada*, más de 36: *ansiedad severa*, y el Instrumento de

Depresión de Beck con punto de corte de 1-10: *altibajos normales*, 11-16: *leve perturbación del estado de ánimo*, 17-20: *depresión intermitente*, 21-30: *depresión moderada*, 31-40: *depresión grave* y más de 40: *depresión extrema*; ambos instrumentos ya han sido validados para la población mexicana.

Los resultados se procesaron y filtraron en una base de datos de Excel, realizándose posteriormente un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas. Para las variables cualitativas se mostró la distribución de frecuencias y porcentajes, mientras que para la relación de variables sociodemográficas y depresión se utilizó la prueba de Chi cuadrada. Para evaluar la relación entre ansiedad y depresión se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS v. 26.

El protocolo de investigación fue avalado por el Comité de Ética e Investigación 7038.

Resultados

A través del análisis de las variables se obtuvo una muestra de 53 pacientes que se encuentran en terapia sustitutiva de hemodiálisis en la UMF No. 1 de Tapachula, Chiapas, con un promedio de edad de 46.4 ± 13.7 años. La edad mínima fue de 18 y la máxima de 75 años, siendo el grupo de edad más frecuente el de 40-46 años con un 22.6% ($n = 12$), seguido del grupo de 33-39 años con un 17% ($n = 9$); con respecto al sexo la mayoría de los pacientes eran hombres (57%).

En cuanto al estado civil, los casados representaron un 47.2% ($n = 25$) y los divorciados un 3.8% ($n = 2$). Sobre el nivel de educativo con el mayor número de pacientes fue la educación secundaria con un 37.7%, y el 73.6% manifestó tener algún tipo de actividad económica como ocupación, finalmente la religión más practicada entre los pacientes fue la católica con un 35.8% ($n = 19$). Con la prueba de Chi cuadrada se estableció que las variables de rango: edad y estado civil están relacionadas con los grados de depresión (cuadro I).

Se catalogó el nivel de depresión y ansiedad de acuerdo con los instrumentos de Beck, y el 41.5% ($n = 22$) presentó depresión leve, el 39.6% ($n = 21$) depresión intermitente y el 18.9% ($n = 10$) depresión moderada. Respecto a la ansiedad, el 41.5% ($n = 22$) presentó ansiedad leve, mientras que el 58.5% ($n = 31$) presentó ansiedad moderada (cuadro II).

La proporción de los pacientes con nefropatía terminal con ansiedad leve mostraron depresión leve, mientras que

Cuadro I Características sociodemográficas

Variable	n	Porcentaje	Chi cuadrada
Rango de edades			
11-18	1	2	0.029
19-25	1	2	
26-32	6	11	
33-39	9	17	
40-46	12	23	
47-53	7	13	
54-60	7	13	
61-67	6	11	
68-74	3	6	
75-81	1	2	
Estado civil			
Soltero	4	7.5	0.024
Casado	25	47.2	
Unión libre	16	30.2	
Separado	6	11.3	
Divorciado	2	3.8	
Escolaridad			
Sin escolaridad	6	11.3	0.076
Primaria	7	13.2	
Secundaria	13	24.5	
Preparatoria	20	37.7	
Carrera técnica	2	3.8	
Licenciatura	5	9.4	
Ocupación			
Obrero	8	15.1	0.399
Técnico	2	3.8	
Profesional	2	3.8	
Pensionado	1	1.9	
Estudiante	1	1.9	
Otro	39	73.6	
Religión			
Ninguna	3	5.7	0.815
Católica	19	35.8	
Cristiana	13	24.5	
Evangélica	18	34	

Fuente: Base de datos de la Investigación

los pacientes con ansiedad moderada presentaron depresión intermitente, por lo que el nivel de ansiedad se correlacionó positivamente con la depresión ($p = 0.877$, $n = 53$), al igual que el grado de depresión con ansiedad ($p = 0.877$, $n = 53$).

Cuadro II Relación de Ansiedad y Depresión

Variable	n	Porcentaje
Depresión		
Leve	22	41.5
Intermitente	21	39.6
Moderada	10	18.9
Ansiedad		
Leve	22	41.5
Moderada	31	58.5

Fuente: Base de datos de la Investigación

Discusión

Este estudio reveló una mayor proporción de pacientes hombres, a diferencia de otros estudios en los que predominaban las mujeres en hemodiálisis.¹⁶ Asimismo, la edad es un factor determinante en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, ya que a medida que aumenta la edad, las condiciones clínicas se ven más afectadas, lo que a su vez impacta negativamente tanto en el estado físico como en el emocional.¹⁷

Los pacientes con ESRD, debido a la historia natural de la enfermedad, sufren de modificaciones en su estilo de vida, ya que el tratamiento genera un trastorno de ansiedad-depresión, de acuerdo con lo comentado por Brito, que provoca alteraciones en el estado emocional y una reducción en la calidad de vida de estos.¹⁸

Los pacientes incluidos en este estudio presentaron una edad promedio de 46.4 años, siendo el grupo de 40 a 46 años en el que se ubicaron la mayoría, a diferencia de diversas investigaciones que indican que la mayor presencia de esta patología es en pacientes mayores de 60 años, con un promedio de 62.61%.¹⁹ Además, el entorno social, familiar y laboral que rodea a los pacientes es importante, ya que ha demostrado que influye en el comportamiento de estos, pues la ocupación con remuneración económica y el nivel de escolaridad contribuyen a reducir el impacto de la enfermedad y el tratamiento, así como los síntomas depresivos, a diferencia de los pacientes desempleados o jubilados.²⁰

Asimismo, se identificó que la mayoría de los pacientes se encontraban desempleados, por lo que, al no tener una actividad laboral de forma activa, este grupo generaba una mayor presencia de depresión y ansiedad. De acuerdo con otro estudio, los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) desempleados presentan grados de depresión debidos, en alguna medida, a la inseguridad financiera.²¹

La nefropatía terminal es una enfermedad degenerativa que limita progresivamente las actividades cotidianas. Esta condición conlleva una creciente fragilidad, dependencia

y dificultades para el autocuidado,²² por lo que el paciente está más propenso a presentar trastornos psicológicos como depresión y ansiedad, que son patologías de larga duración y de progresión lenta que afectan el estilo de vida y la dinámica familiar, que se suman a los cambios en el estado de salud de los pacientes, quienes pueden manifestar desde falta de sueño hasta disminución de la libido.²³

Durante nuestra investigación identificamos que el 41.5% de los pacientes presentó depresión leve, mientras que el 58.5% presentó ansiedad moderada, resultados que se asemejan a lo revelado en otros estudios que reconocen que los pacientes con nefropatía se viven con algún grado de ansiedad y depresión.²⁴

En diversos estudios el porcentaje de depresión en pacientes con ESRD oscila entre el 25 al 50%,²⁵ parecido a lo encontrado en este estudio, por lo que se identifica una problemática en este grupo de pacientes, ya que debe ser necesario el abordaje y el seguimiento terapéutico para lograr una adecuada adherencia al tratamiento.

Una de las mayores fortalezas de este estudio es que contribuye a determinar si existe una correlación positiva entre depresión y ansiedad en pacientes con ESRD, lo que nos permite considerar al médico de familia como parte importante de la atención primaria para el manejo integral de los pacientes renales que están en tratamiento sustitutivo de la función renal, con el objetivo de darle seguimiento y hacer uso de las redes de apoyo institucionales que se encuentran en primer nivel de atención.

Conclusiones

Este estudio tiene como objetivo establecer un modelo de atención colaborativa entre los servicios de psicología o psiquiatría y medicina familiar para abordar las necesidades psicológicas de los pacientes en hemodiálisis.

Los pacientes en hemodiálisis experimentan altos niveles de ansiedad y depresión, lo que genera un desgaste físico y emocional significativo. En ese contexto, es fundamental que los médicos familiares sean capaces de identificar síntomas de estas afecciones y derivar a los pacientes a los especialistas correspondientes para recibir el tratamiento adecuado.

Finalmente, para evaluar la eficacia de este modelo de atención, se propone la realización de estudios de cohorte que permitan realizar un seguimiento longitudinal a los pacientes y analizar su comportamiento.

Financiamiento

La presente investigación no recibió financiamiento externo.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Depresión [Internet]. Ginebra: OMS; [citado 7 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
2. Organización Mundial de la Salud. Suicidio [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; [citado 7 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
3. Felipe LRR, Barbosa KSS, Virtuoso-Junior JS. Síntomas de depresión y mortalidad en personas mayores en América Latina: revisión sistemática con metanálisis. *Rev Panam Salud Pública*. 2022;46:e205. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.205>.
4. Torrens M, Tirado-Muñoz J, Fonseca F, et al. Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with depression and a comorbid substance use disorder. *Adicciones*. 2022;34(2):128-41. Disponible en: <https://doi.org/10.20882/adicciones.1559>.
5. Sánchez-Cedillo A, Cruz-Santiago J, Beatriz Mariño-Rojas F, et al. Carga de la enfermedad: insuficiencia renal, diálisis-hemodiálisis y trasplante renal en México. Costo de la enfermedad. *Rev Mex Traspl*. 2020;9(1):15-25. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/94025>.
6. López-Heydeck SM, Robles-Navarro JB, Montenegro-Morales LP, et al. [Risk and lifestyle factors associated to chronic kidney disease]. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(3):305-16. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000035>.
7. Shanmukham B, Varman M, Subbarayan S, et al. Depression in Patients on Hemodialysis: A Dilapidated Facet. *Cureus*. 2022;14(9): e29077. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.29077>.
8. Marín-López MT, Rodríguez-Rey R, Montesinos F, et al. Factores asociados a la calidad de vida y su predicción en pacientes renales en hemodiálisis. *Nefrología*. 2022;42(3):318-26. Disponible en: <https://doi.10.1016/j.nefro.2021.03.010>.
9. Fotaraki ZM, Gerogianni G, Vasilopoulos G, et al. Adherence, and Functionality in Patients Undergoing Hemodialysis. *Cureus*. 2022;14(2):e21872. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.21872>.
10. Nagy E, Tharwat S, Elsayed AM, et al. Anxiety and depression in maintenance hemodialysis patients: prevalence and their effects on health-related quality of life. *Int Urol Nephrol*. 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03556-7>.
11. Gerogianni G, Babatsikou F, Polikandrioti M, et al. Management of anxiety and depression in haemodialysis patients: the role of non-pharmacological methods. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51(1):113-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11255-018-2022-7>.
12. Runner TR, Berryman JJ, Lehrer JC. Utility of the Beck Depression Inventory in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 4 without Kidney Replacement Therapy. *Nephrol Nurs*

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.

- J J Am Nephrol Nurses Assoc. 2021;48(2):147-67.
13. Alshelleh S, Alhawari H, Alhourri A, et al. Level of Depression and Anxiety on Quality of Life Among Patients Undergoing Hemodialysis. *Int J Gen Med*. 2023;16:1783-95. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S406535>.
14. Loor L, Balda V, Mejía K, et al. Factores de riesgos asociados a la calidad de atención en pacientes sometidos a hemodiálisis. *Cienc Lat Rev Científica Multidiscip*. 2021;5(5):8036-50. Disponible en: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v5i5.888.
15. Amador-Cannais AC, Aborashed-Amador NF, Vargas-Rodríguez LJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la ansiedad en pacientes con enfermedad renal crónica en dos unidades de diálisis de Boyacá, Colombia. *Rev Colomb Nefrol*. 2020;7(2):37-43. Disponible en: <https://doi.org/10.22265/acnef.7.2.386>.
16. Díaz-Mederos E, Trujillo-Alemán R, Santos-Treto Y, et al. Estado emocional de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en hemodiálisis. *Medicentro Electrónica*. 2021;25(3):399-422.
17. De Brito DC, Machado EL, Reis IA, et al. Depression and anxiety among patients undergoing dialysis and kidney transplantation: a cross-sectional study. *São Paulo Med J*. 2019;137(2):137-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0272280119>.
18. Pretto CR, Winkelmann ER, Hildebrandt LM, et al. Quality of life of chronic kidney patients on hemodialysis and related factors. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2020;28:e3327. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.3641.3327>.
19. Pretto CR, Rosa MBC, Dezordi CM, et al. Depression and chronic renal patients on hemodialysis: associated factors. *Rev Bras Enferm*. 2020;73 Suppl 1:e20190167. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0167>.
20. Servin JNA. Evaluación del estado de ansiedad y depresión de pacientes con insuficiencia renal crónica del Hospital de Clínicas. *Rev Científica UPAP*. 2021;1(1):27-36. Disponible en: <https://doi.org/10.54360/rcupap.v1i1.6>.
21. Sellarés VL, Rodríguez DL. Enfermedad renal crónica. *Nefrología al día*. 2023;136:1-24.
22. Guzmán IMN, Pardo XM, Heredia MER. Síntomas psiquiátricos en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento de hemodiálisis en México. *Psicol Salud*. 2023;33(1):31-42. Disponible en: <https://doi.org/10.25009/pys.v33i1.2770>.
23. Cannals ACA, Rodríguez LJV, Torres JMM, et al. Factores asociados a la depresión en pacientes con enfermedad renal crónica en Boyacá, Colombia: Factors associated with depression in patients with chronic kidney disease in Boyacá, Colombia. *Rev Colomb Nefrol*. 2021;8(3):e528-e528. Disponible en: <https://doi.org/10.22265/acnef.8.3.528>.
24. López MTM, Rodríguez-Rey R, Montesinos F, et al. Factors associated with quality of life and its prediction in kidney patients on haemodialysis. *Nefrología*. 2022;42(3):318-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.03.010>.
25. Molina-Ávila MI, Alarcón-Chávez BE. Niveles de depresión en pacientes con insuficiencia renal. *Dominio de las Ciencias*. 2022;8(3):2019-31.

Programa de trabajo administrativo del Centro de Investigación Educativa y Formación Docente en Puebla

Administrative work program of de Educational Research and Teacher Training Center in Puebla

Blanca Estela Ruiz-Barrón^{1a}, Sarahi Guerrero-Barrios^{2b}, Luz Karina Ramírez-Dueñas^{3c}, Socorro Méndez-Martínez^{4d}, Jorge Ayón-Aguilar^{5e}, Máximo Alejandro García-Flores^{6f}

Resumen

Introducción: el Programa de Trabajo Administrativo en el Centro de Investigación Educativa y Formación Docente (CIEFD) se basó en el enfoque del área administrativa para dar a conocer los aspectos que abarca el entorno y el funcionamiento diario de la unidad, ya que todo ello es parte esencial del correcto funcionamiento del CIEFD. También se debe de comprobar que las labores dentro de la organización se desarrollen de forma correcta y que cada elemento cumpla sus funciones.

Objetivo: describir las diferentes aristas del Programa de trabajo administrativo del Centro de Investigación Educativa y Formación Docente en Puebla.

Material y métodos: estudio cualitativo narrativo que describe cada una de las áreas administrativas importantes en el CIEFD: Recursos Financieros, Recursos Materiales, Recursos Humanos, Conservación y Mantenimiento, Protección Civil, Modelo de Competitividad y Coordinación de Informática.

Resultados: cada área administrativa del CIEFD converge en un programa administrativo que se rige por su propia normativa, y es tarea del administrador converger todas estas áreas al coordinar todos los aspectos de la fuerza de trabajo, dirigir y administrar, así como asignar los recursos necesarios (materiales económicos y humanos) para asegurar que los flujos de trabajo puedan ser efectivos y que se cumplan las metas y objetivos del Centro.

Conclusión: las áreas administrativas de los CIEFD son primordiales para formación de recursos humanos, la profesionalización docente y directiva.

Abstract

Background: The Administrative Work Program at the Center for Educational Research and Teacher Training (CIEFD) was based on the approach of the administrative area to publicize the aspects covered by the environment and the daily operation of the Unit, since all of this is an essential part In order for the CIEFD to function correctly, it must also be verified that the work within the organization is carried out correctly and that each element fulfills its functions.

Objective: Describe the different aspects of the administrative work program of the Center for Educational Research and Teacher Training in Puebla.

Material and methods: Qualitative narrative study that describes each of the important administrative areas in the CIEFD: Financial Resources, Material Resources, Human Resources, Conservation and Maintenance, Civil Protection, Competitiveness Model and IT Coordination.

Results: Each administrative area of the CIEFD converges into an administrative program that is governed by its own regulations and it is the administrator's task to converge all these areas by coordinating all aspects of the workforce, directing and managing, as well as allocating the necessary resources (materials economic and human) to ensure that work flows can be effective and that the Center's goals and objectives are met.

Conclusion: The administrative areas of the CIEFD are essential for the training of human resources, teaching and managerial professionalization.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

²Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina, División de Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México

De la adscripción 3 en adelante continúan al final del artículo ▲

ORCID: [0009-0009-0474-8829^a](#), [0009-0003-9780-6261^b](#), [0000-0003-4690-9618^c](#), [0000-0001-7463-0580^d](#), [0000-0001-9704-8032^e](#), [0000-0002-5028-9178^f](#)

Palabras clave
 Enseñanza
 Administración en Salud
 Investigación
 Educación Médica
 Capacitación

Keywords
 Teaching
 Health Administration
 Research
 Education, Medical
 Training

Fecha de recibido: 15/05/2024

Fecha de aceptado: 01/07/2024

Comunicación con:
 Máximo Alejandro García Flores
 maxgarciamd@gmail.com
 55 3339 2608

Cómo citar este artículo: Ruiz-Barrón BE, Guerrero-Barrios S, Ramírez-Dueñas LK et al. Programa de trabajo administrativo del Centro de Investigación Educativa y Formación Docente en Puebla. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6210. doi: 10.5281/zenodo.13306718

Introducción

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), a través de la Coordinación de Educación en Salud, tiene la encomienda de fortalecer la profesionalización docente, formar personal directivo y fomentar la educación a distancia para ampliar la cobertura de los procesos educativos institucionales; así como impulsar la investigación educativa a nivel nacional. Para lo anterior el Centro de Investigación Educativa y Formación Docente (CIEFD) representa un componente fundamental para la formación del personal institucional que, además de realizar su labor asistencial, destina parte importante de su tiempo al quehacer docente y a la investigación educativa en busca de la mejora continua, la calidad y la innovación pedagógica y tecnológica en la materia.

Dentro de su operatividad es importante contar con una administración que contribuya a la organización.¹ Una organización como ente social implica una estructura que debe armonizar sus elementos fundamentales: las personas, las tareas y la administración. Por consiguiente,² el proceso administrativo busca armonizar estos elementos planeando acciones, organizando las cosas, integrando recursos, ejecutando tareas, ordenando y controlando resultados, procesos y, fundamentalmente, generando mecanismos de comunicación para dar a conocer sus ideas.³

Las etapas del proceso administrativo son:

Planeación estratégica. Para Cano,⁴ se puede concebir la planeación como un gran proyecto que entiende el empleo adecuado y racional de los recursos disponibles para ponerlos a disposición de operaciones que buscan el desarrollo organizacional (cumplimiento de la misión, propósito, objetivos y metas) dado a través de la identificación de fortalezas y debilidades organizacionales y oportunidades y amenazas del entorno. La administración estratégica es un concepto, una actitud que puede aplicarse en cualquier medio y en cualquier etapa de desarrollo, si la organización está preparada para abordar asuntos fundamentales concernientes a la finalidad, objetivos, orientaciones, recursos, competencias, desempeños y eficiencia.⁵

Organización. Se define como un sinónimo de unidad y se entiende como la acción de organizar como verbo, y no debe confundirse con el término *organización* que aborda a las empresas y organizaciones sin ánimo de lucro.⁶ El desarrollo organizacional consiste en una herramienta que logre hacer que la organización se beneficie del impulso que le da a sus empleados para mejorar, aprender y perfeccionar sus habilidades, lo cual permite sacar a relucir los talentos de todo integrante de la empresa. La siguiente etapa es la dirección, pues es importante que lo que ya se ha planeado y organizado pueda ser llevado a término satisfactoriamente

y con una única visión para su cumplimiento. Todo lo anterior contribuye a la organización y funcionamiento, a fin de estandarizar la operación y contribuir al fortalecimiento de la formación docente, la investigación educativa y la actividad académica en el IMSS.

Material y métodos

Se realizó un estudio cualitativo, narrativo, basado en la búsqueda de fuentes secundarias. La parte correspondiente a la investigación meramente documental fue obtenida mediante la búsqueda de documentos, artículos, libros y tesis de fuente confiable en Internet relacionados con el tema.

Resultados

El CIEFD no solo se compone de los elementos que componen el área educativa, también se conforma del área administrativa, que es la que gestiona todo el recurso necesario para que la unidad funcione, así como de las demás áreas que se detallan a continuación.

El área de Recursos financieros

Empieza con la administración del recurso que asigna el departamento de Presupuesto Contabilidad y Erogaciones llamado *Fondo Fijo*, en el caso del CIEFD es la cantidad de dos mil pesos. Este recurso existe para poder realizar las erogaciones urgentes y de poca cuantía, que sea indispensable para el servicio a los derechohabientes y el buen funcionamiento de las actividades institucionales, atendiendo siempre los principios de eficiencia, austeridad y disciplina en el gasto público. Se encarga de satisfacer las necesidades emergentes derivadas de la operación, como los gastos por papelería o compra de algún material para la conservación de la unidad, pasajes para el traslado del personal, así como viáticos. El recurso asignado cuenta con sus propia reglamentación para garantizar el adecuado uso del mismo, el cual se encuentra contenido en el Procedimiento para la Recepción, Glosa y Aprobación de Documentos Presentados para Trámite de Pago y la Constitución, Modificación y Cancelación, Operación y Control de Fondos Fijos, con clave: 6130-003-0002. Este mismo recurso es auditable, ya que cada mes se presenta un informe llamado *corte de caja* o *arqueo de Fondo Fijo* que se presenta durante los primeros días del mes en el Departamento de Presupuesto Contabilidad y Erogaciones.

Viáticos

También forman parte del recurso financiero y se rigen

por su propia normativa, la cual se encuentra contenida en la norma que establece el Instituto Mexicano del Seguro Social, sobre las Disposiciones para la asignación de Comisiones, Viáticos y Pasajes Nacionales e Internacionales, con clave: 7000-001-003; así como en la cuenta: PREI 4206 1603 Viáticos Nacionales en donde encontramos las condiciones de pago para dicha cuenta. El proceso mediante el cual se asignan estos fondos inicia con la solicitud para que el profesor se traslade fuera de la unidad para impartir algún curso o para asistir como ponente o participante de algún foro o alguna otra actividad relacionada al área de investigación educativa. Al término de su comisión el profesor tiene que presentar por escrito el informe de la comisión para proceder a capturar las facturas en el sistema de viáticos, para lo cual hay que respetar todas las regulaciones, así como lo estipulado en el oficio de tiempos y distancias, para poder recuperar lo gastado en dicho pliego y que sea comprobable con facturas que reúnan los requisitos que marca el Departamento de Presupuesto Contabilidad y Erogaciones. Cada año se actualiza el catálogo de firmas autorizadas y se envía por oficio a este departamento. Las personas enlistadas en esta relación tienen las firmas válidas y reconocidas para las relaciones de gasto o arqueos de fondo fijo y pasajes, asimismo se encuentran las personas autorizadas para firma en caso de que la directora y administradora se encuentren ausentes ya sea por vacaciones o incapacidad.

Recursos Materiales

El Departamento de Presupuesto Contabilidad y Erogaciones a través de la sección de Bienes se encarga de llevar a cabo el control de inventarios en las unidades mediante el levantamiento físico de inventarios. Este es un informe que se realiza cada semestre y se presenta en dicho departamento mediante oficio, en donde se confronta el número de bienes existentes en el IMAM, definido como el Inventario de Bienes Capitalizables por Unidad de Servicio, contra los bienes que se encuentran físicamente en la unidad. El inventario consiste en dar un recorrido físico en el inmueble localizando todos y cada uno de los bienes que existen relacionados en el IMAM que es el documento rector en donde están relacionados todos los bienes muebles capitalizables que están a cargo del responsable de Bienes (RECAB) de cada unidad. Al mismo tiempo también se revisa que los bienes se encuentren debidamente etiquetados con el Número Nacional de Inventario Visible, en este informe también se reporta si existen bienes en conciliación. Otro aspecto de los recursos materiales es el área de Conservación de la unidad, la cual se encarga de dar mantenimiento a todo el edificio, hacer recorridos semanales para revisar el correcto funcionamiento en todas las áreas y de realizar las gestiones de reparación o mantenimiento en caso de ser necesaria-

rio. También se consideran en este rubro a los proveedores. Algunos servicios con los que funciona el CIEFD son servicios subrogados, como lo son los servicios de limpieza, el servicio de lavado de cisterna y tinacos, así como desazolve de cárcamo y desagües, el servicio de rellenado de extintores, el servicio de jardinería, fotocopiado, así como los servicios de mantenimiento a la bomba de agua y del sistema automático de cisterna. Todos estos servicios están sujetos a un presupuesto cuya asignación es responsabilidad del área de Conservación de manera anual, así como el proceso de llevar a cabo las licitaciones. Cada proveedor es responsable de realizar sus facturas de acuerdo a los términos acordados en el contrato celebrado al otorgamiento de la licitación y así las presenta para su aprobación y asignación del presupuesto ante la Jefatura de Conservación. Una vez aprobadas y firmadas por dicha jefatura, el proveedor recaba la firma de las autoridades de la unidad.

Recursos Humanos

Esta área se encarga de gestionar los trámites de los trabajadores, tales como programar los periodos vacacionales anualmente y de capturarlos en el sistema, y presentar el concentrado de las incidencias quincenales en la unidad AGD (Área de Gestión Desconcentrada), que incluye los pases de salida, ausentismo programado y no programado. Si hubiera algún faltante en el pago quincenal se tramita el reintegro de los conceptos faltantes, que se entregan con el formato de ajuste a contadores en la unidad AGD, así como dar seguimiento hasta que se vea reflejado en el tarjetón dicho reintegro, y cuando las necesidades del servicio así lo requieran se tramita el diferimiento de vacaciones a máximo 15 días antes o 15 días después de la fecha de inicio según la tabla de otorgamiento anual. Otra de las tareas primordiales del administrador es llevar el control del registro de los pases de salida, para lo cual se requiere una libreta que esté a la vista para que el trabajador que toma un pase de salida pueda anotarse según el folio que corresponda. También se realiza el control y registro de los pliegos de comisión manuales, que son los que no generan pago, así como los que se generan por sistema que son los que sí generan pago de viáticos. En caso de existir una omisión de salida, se realiza el formato correspondiente y se lleva registro de ello. Cuando llega un trabajador nuevo a la unidad hay que enrolarlo en el biométrico, registrarlo en la bitácora de enrolamiento, previamente revisar su INE y su inicio de labores o documento que acredite su enrolamiento en la unidad, recibir el inicio de labores y enviarlo mediante oficio debidamente certificado a la oficina de control y fuerza de trabajo, así como el formato de inducción al puesto debidamente requisitado y firmado a la oficina de capacitación delegacional. También les corresponde llevar un expediente por trabajador con sus datos personales y

con su documentación personal y realizar quincenalmente el formato de crítica de nómina que se entrega mediante oficio en la Oficina de Control y Fuerza de Trabajo en donde se revisan contadores, pagos a los trabajadores y, en caso de detectar algún pago extra no correspondiente, se reporta y se realiza el formato para solicitar el descuento del pago excedente.

Conservación y Mantenimiento

Entre las funciones de esta área está hacer recorridos semanales para realizar diagnóstico situacional de la unidad, durante los cuales se revisan las condiciones del mobiliario así como de las instalaciones eléctricas, plomería, áreas exteriores del edificio y jardín, a fin de detectar necesidades de reparación y/o mantenimiento.

Protección Civil

Anteriormente se creía que los desastres eran una inevitable y fatal consecuencia de la furia de la naturaleza o un castigo. Hoy sabemos que no está en nuestras manos evitar el fenómeno, pero sí reducir la exposición y la vulnerabilidad de la población que se enfrenta a ellos. El objetivo de la Protección Civil es proteger a las personas y a la sociedad ante la eventualidad de un desastre, provocados por agentes naturales o humanos, a través de acciones que reduzcan o eliminen la pérdida de vidas, la afectación de la operación, la destrucción de bienes materiales y el daño a la naturaleza así como la interrupción de las funciones esenciales de la sociedad. En este sentido, se encuentra la implementación de medidas preventivas como el Programa Interno de *Protección Civil*, para garantizar la salvaguarda de la población dentro de una instalación móvil o fija de las dependencias, entidades, instituciones, organismos, industrias o empresas pertenecientes a los sectores público, privado y social. El Programa Interno de Protección Civil es el instrumento de planeación y operación que por ley debe implementarse en cada uno de los inmuebles y debe disponer de un plan operativo para la Unidad Interna de Protección Civil, así como de un plan de contingencias y un plan para la continuidad de operaciones. Bajo estas premisas el IMSS está comprometido en cumplir con las disposiciones legales en la materia de Protección Civil, así como para evitar y disminuir la posibilidad de ocurrencia de emergencias dentro de sus instalaciones, por lo que desarrolla, implementa y evalúa constantemente el Programa Interno de Protección Civil.

Modelo de Competitividad

En 2008 el IMSS creó el Modelo de Competitividad,

Efectividad y Resultados Institucionales (MOCERI) para promover la instrumentación de prácticas de calidad, permitiendo, con un instrumento útil, el intercambio de experiencias y prácticas exitosas. A partir del 2014, el MOCERI evolucionó al *Modelo Institucional para la Competitividad* (MC).⁷ El MC fomenta la mejora e innovación de los procesos y servicios de las unidades médicas del IMSS a través de incentivar cambios en los modelos de Gestión Directiva, promover un desempeño integral, transversal y efectivo, y alinear sus acciones con tendencias de gobernanza y atención a las necesidades de los derechohabientes. En 2017 el MC fue denominado por el Consejo de Salubridad General como una experiencia exitosa y ha sido reconocido como una buena práctica de gestión por la Secretaría de la Gestión Pública en 2016 y 2018.⁸ La Norma para la Implementación del Modelo Institucional para la Competitividad tiene como objetivo establecer las disposiciones que deberán observarse para la implementación del sistema de gestión en unidades médicas, sociales y administrativas del IMSS, con el fin de consolidar la transformación de la cultura institucional orientada a atender las necesidades y expectativas de la derechohabiencia y población usuaria, incrementando su satisfacción y confianza.⁹

El Modelo Institucional para la Competitividad se compone de siete criterios:¹⁰

1. Planeación. Establece objetivos, estrategias, planes, programas, indicadores y controles, además de los recursos requeridos para su ejecución, a través de la planeación estratégica y la planeación operativa.¹¹
2. Derechohabiencia y población usuaria. Son el elemento prioritario del sistema de gestión, al ser los receptores de los servicios y la razón de ser del esfuerzo institucional. Los recursos, procesos, métodos y técnicas deberán interrelacionarse para proporcionar servicios con calidez, calidad y seguridad, que se traduzcan en la atención de sus necesidades y en la superación de sus expectativas para incrementar su nivel de satisfacción, seguridad y confianza.¹²
3. Liderazgo. La alta dirección de la unidad debe dirigir la implementación del sistema de gestión, basado en el MC, fijar el rumbo mediante el establecimiento de la misión, visión, valores y política de calidad. Para ello es necesario que se desarrollen y fortalezcan sus competencias directivas y se impulse a la unidad hacia un desempeño que considere de manera integral, transversal y efectiva cada uno de los procesos, promoviendo servicios con calidad y calidez en beneficio de la población usuaria.
4. Procesos. A partir de la planeación estratégica y operativa, la unidad debe focalizar y dirigir sus procesos sus-

tantivos y de apoyo, a fin de cumplir objetivos y metas en los tiempos establecidos por la alta dirección. Estos procesos deben revisarse periódicamente, a fin de atender las necesidades y expectativas de la derechohabiente y la población usuaria, y para generar valor a través de la mejora continua y la innovación de los mismos.¹³

5. **Talento Humano.** Es el recurso más importante del IMSS, debe caracterizarse por su calidez y vocación de servicio, pues su desempeño es determinante en la calidad de los servicios que la unidad otorga y en el nivel de satisfacción de la derechohabiente y población usuaria. Por lo anterior, la unidad debe desarrollar y evaluar las competencias del talento humano, así como promover su satisfacción y bienestar laboral;¹⁴ además, la unidad debe establecer un método para evaluar la satisfacción del talento humano que considere la evaluación del clima laboral y la satisfacción, e informar los resultados al personal,^{15,16} así como implementar un plan de reconocimiento al talento humano basado en su desempeño, innovaciones y mejoras desarrolladas.¹⁷
6. **Conocimiento.** La unidad debe establecer estrategias para el desarrollo de conocimiento organizacional e innovación, a partir de la implementación de un mecanismo de información que permita la captación, integración, evaluación y difusión de la información.
7. **Responsabilidad Social:** Con fundamento en los ejes contenidos en el PIIMSS (Programa Institucional del Instituto Mexicano del Seguro Social) vigente, la unidad implementadora debe promover una cultura institucional orientada a atender las necesidades y expectativas de la derechohabiente, considerando las líneas estratégicas institucionales encaminadas a fomentar la integridad y el compromiso ético, el bienestar social y comunitario, así como el cuidado del medio ambiente considerando el Código de Conducta y de Prevención de Conflictos de Interés de las personas servidoras públicas del IMSS, el Código de Ética de las personas Servidoras Públicas del Gobierno Federal y las Reglas de Integridad para el Ejercicio de la Función Pública. Derivado de la misión del Instituto, es necesario que la unidad diseñe, planifique y difunda estrategias de gestión de integridad y compromiso ético, considerando los programas institucionales relacionados. La alta dirección, en coordinación con el talento humano, dará seguimiento a los programas referentes a integridad y compromiso ético sociales en los que la unidad pueda establecer acciones concretas que, aun no siendo parte de sus procesos, se implementen en beneficio de su comunidad de influencia; asimismo, evaluará la implementación sistémica de los programas y analizará el comportamiento de los resultados, considerando su impacto y, con base en ello, realizará las

mejoras pertinentes. La alta dirección deberá establecer innovaciones que contribuyan activamente al fortalecimiento de los programas institucionales en beneficio de la comunidad de influencia, lo que le permitirá mejorar su posición competitiva. A partir de la identificación de su comunidad de influencia, la unidad debe diseñar y difundir estrategias de relación positiva con su comunidad, contribuyendo a su bienestar; además de supervisar, evaluar y analizar el comportamiento de los resultados de cada una de las estrategias, considerando el avance en cuanto las metas y objetivos y, en su caso, establecer acciones correctivas.¹⁸ La alta dirección debe establecer innovaciones que contribuyan activamente al fortalecimiento de las estrategias en beneficio de su comunidad.¹⁹ La unidad debe establecer un mecanismo de medición y seguimiento a la implementación de las actividades mencionadas, mediante los indicadores normativos cuando apliquen o, en su caso, los desarrollados por la unidad con el fin de detectar las áreas de oportunidad.

Evaluación

La implementación del sistema de gestión se evalúa conforme a los lineamientos del Modelo de Competitividad, las evaluaciones se deben realizar conforme a la metodología dispuesta por la CTCCI (Coordinación Técnica de Competitividad Institucional) con una frecuencia anual, durante el último trimestre del año y se usa el Plan Integral de Implementación como directriz.

Coordinación de informática

Los vínculos con esta coordinación permiten garantizar el correcto funcionamiento de las tecnologías de la información y reforzar la comunicación en el CIEFD.

Discusión

A nivel internacional y nacional, la capacitación docente y directiva en las diferentes áreas por las que transita el equipo multidisciplinario en salud son un gran reto, por lo que en el IMSS se ha dispuesto la implementación administrativa como un garante para que la profesionalización del equipo de salud impacte en los y las derechohabientes. Uno de los objetivos del CIEFD es innovar en materia formación docente, directiva y en profesionales de la salud, que es compromiso del IMSS, ya que es la institución de cobertura de salud más importante del país.

Cada área detallada es parte importante en el cumplimiento de los objetivos del CIEFD. La atención de las funcio-

nes de cada una desde el enfoque administrativo permitirá identificar las áreas de oportunidad de cada una, de forma que no se permita que su eficiencia pudiera decaer y generar un impacto negativo en todas las funciones y actividades del programa.²⁰ La capacitación de los recursos humanos dentro de las instituciones de salud es una labor de importante relevancia por lo que el programa cuenta con una estructura orgánica apegada a las necesidades administrativas para aprovechar el talento mexicano y ser un referente en educación y capacitación del personal para otras naciones.²¹ Esto, a través de diversas características como un enfoque sistémico de las organizaciones, donde cada área forma parte de un todo que contribuye al cumplimiento de los objetivos planteados. La mejora continua como una espiral de ascenso para lograr la calidad de los objetivos, la participación democrática de los involucrados (directivos, docentes, alumnos, comunidad) y su involucramiento en los procesos, el ejercicio de un liderazgo que motive a las personas y al mismo tiempo estas se sientan empoderadas, corresponden a los contextos cambiantes y demandantes de una organización enfocada en el mejoramiento continuo de los servicios.²² El IMSS ha diseñado eficazmente los modelos y manuales correspondientes para dirigir la operación del programa, en los que se incluyen los parámetros que seguirán los valores bajo los que debe desempeñarse la implementación y las formas en que se llevarán a cabo las evaluaciones.²³

Conclusiones

El IMSS es una institución que tiene la responsabilidad de atender a 70 millones de derechohabientes en México, por lo que el compromiso que se tiene debe ser equiparable mediante el desempeño de la fuerza humana de trabajo.²⁴ Los recursos humanos en el área de la salud son fundamentales para brindar a los usuarios un servicio profesional, al más alto nivel de especialización y modernidad. Por ello, la administración de los centros son prioridad en las funciones de estos.²⁵ Se requiere garantizar la asignación de recursos para su ejecución y asegurarse de que el programa de capacitación sea lo que se ha diseñado conforme se espera y que los resultados sean lo que se pretende. Además, es importante una administración técnico-administrativa con enlaces al interior y exterior del IMSS, en apego a la normatividad institucional vigente y con un cumplimiento obligatorio para que los resultados sean tangibles.²⁶ La evaluación es un proceso que no puede postergarse, por lo que cada año la implementación del programa es evaluada bajo una metodología estricta que puede brindar la mejor información de su funcionamiento y con ello trabajar constantemente en su perfeccionamiento.

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

Referencias

- Manual de organización de los centros de investigación educativa y formación. Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2018. Disponible en: http://innovacioneducativa.imss.gob.mx/sitio_wp/wp-content/uploads/2022/08/3-2000-002-007_-ManualdeOrganizaciondelosCIEFD.pdf
- Gómez G. Manual de procedimientos: qué es, objetivos, estructura y su justificación frente al control interno. Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013. Disponible en: <https://www.gestiopolis.com/14-principios-administracion-henri-fayol/>
- Laguado D. La responsabilidad de los administradores. Chile. Vniversitas; 2004:225-279.
- Cano C. La administración y el proceso administrativo. Bogotá: Universidad de Bogotá Jorge Tadeo Lozano; 2017.
- De Agüero M. La formación de los administradores en el contexto actual. Contaduría y Administrador. 2003;(210):33-46.
- Álvarez JC. Liderazgo y Administración de Empresas Contemporáneas Bogotá: Fundación Universidad de América; 2020.
- Ballina F. Crítica al concepto de liderazgo en la teoría administrativa norteamericana. RICEA. 2022;11(21). doi: <https://doi.org/10.23913/ricea.v11i21.182>
- Pantoja ME. Etapas de la Administración: hacia un enfoque sistémico. Revista Escuela de Administración de Negocios. 2019;87. doi: <https://doi.org/10.21158/01208160.n87.2019.2412>
- Espinoza EE. La formación de profesores de educación básica. Sociedad y Tecnología. 2022; 5(1). doi: <https://doi.org/10.51247/st.v5i1.196>
- Norma para que las unidades médicas sociales y administrativas, sociales y administrativas participen en el premio Imss a la competitividad 0503-001-003. Coordinación de modernización y competitividad. México; 2023.
- Medina I, Navarro J, Alonso S. La importancia de la formación inicial docente y su gestión para el acceso al mundo laboral. International Journal of New Education. 2020;(6). doi: [10.24310/IJNE3.2.2020.9034](https://doi.org/10.24310/IJNE3.2.2020.9034)
- Martínez LM. Antología sobre teoría de la administración pública. Tercera Edición. Ciudad de México: Instituto Nacional de Administración Pública; 2019.
- Pérez JDJ. Teoría General de la Administración y organizaciones basadas en el conocimiento: un acercamiento. RUDICS. 2022;13(24). doi: <https://doi.org/10.22201/fesc.20072236e.2022.13.24.3>
- Gaitán F, Sergueyevna N. La competitividad de la micro, pequeña y mediana empresa mediante la gestión de sus recursos. Revista Científica de FAREM-Estefí. 2021;10. doi: <https://doi.org/10.5377/farem.v0i0.11611>
- Cuevas Y. Sistema de carrera docente 2019 en México para maestros de educación primaria: cambios continuidades y de-

- safíos. *Revista Mexicana de Investigación Educativa*. 2021;26(89):475-502.
16. Medrano V, Ramos E. La formación inicial de los docentes de educación básica en México. Primera Edición ed. Ciudad de México: Instituto Nacional para la Evaluación de la Educación; 2019.
 17. Delgado S. Perspectivas en torno a la formación docente y la posibilidad de una capacitación y actualización constante: una mirada desde los actores en una universidad mexicana. *Panorama*. 2019;13(24). doi: <https://doi.org/10.15765/pnrm.v13i24.1204>
 18. Cervantes E. Un acercamiento a la formación de docentes como investigadores educativos en México. *REICE*. 2019;17(4):59-70.
 19. Gómez LA. Formación en servicio de docentes de la educación básica: revisión sistemática. *Revista peruana de investigación e innovación educativa*. 2023;3(2). doi: <https://doi.org/10.15381/rpiiedu.v3i2.25329>
 20. Hurtado YM, Mendoza RS, Viejó AM. Los desafíos de la formación docente inclusiva: perspectivas desde el contexto latinoamericano. *Revista internacional de apoyo a la inclusión, logopedia, sociedad y multiculturalidad*. 2019;5(2). doi: <https://doi.org/10.17561/riai.v5.n2.9>
 21. Concha V, Jornet J, Bakieva M. La formación inicial de docentes de educación infantil en América Latina y el Caribe y su relación con el valor social objetivo de la educación. *Revista Mexicana de Investigación Educativa*. 2021;26(89):369-394.
 22. Flores H. La gestión educativa, disciplina con características propias. *Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores*. 2021;(1):1-26.
 23. Cano MC, Ordoñez EJ. Formación del profesorado en Latinoamérica. *Revista de Ciencias Sociales*. 2021;XXVII(2):284-95.
 24. González MO. La capacitación docente para una educación remota de emergencia por la pandemia de la COVID-19. *Tecnología, Ciencia y Educación*. 2021;(19)81-102:. doi: <https://doi.org/10.51302/tce.2021.614>
 25. Rodríguez Y, Díaz E. La formación docente desde un enfoque de competencias profesionales en el nivel medio superior. *Revista Universidad y Sociedad*. 2020;12(4):270-74.
 26. Orellana C. Aprendizaje profundo en la formación docente: experiencia con estudiantes de la Educación de la Universidad de Costa Rica. *Revista Innovaciones Educativas*. 2020;22(33). doi: <https://doi.org/10.22458/ie.v22i33.3125>

▲*Continuación de adscripciones de los autores*

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Educativa y Formación Docente. División de Investigación y Educación. Puebla, Puebla, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Puebla, Coordinación de Planeación y Enlace Institucional. Puebla, Puebla, México

⁵Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Facultad de Medicina. Puebla, Puebla, México

⁶Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Puebla, Coordinación Auxiliar Médica de Educación en Salud. Puebla, Puebla, México

Violencia laboral como predictor de ideación suicida en médicos internos de pregrado

Workplace violence as a predictor of suicidal ideation in undergraduate internal physicians

Moisés Omar Ayala-Burboa^{1a}, Raquel García-Flores^{2b}, Teresa Iveth Sotelo-Quiñonez^{3c}, Christian Oswaldo Acosta-Quiroz^{2d}

Resumen

Introducción: los ambientes en los que se desenvuelven los médicos en formación se han distinguido por ser rígidos, hostiles y rutinarios. Existe evidencia científica de que las personas víctimas de violencia laboral son más propensas a sufrir depresión, trastorno que se ha asociado a la conducta suicida.

Objetivo: predecir la ideación suicida en función de síntomas depresivos y violencia laboral en médicos internos de pregrado.

Material y métodos: se empleó el método cuantitativo mediante un diseño no experimental, transversal, explicativo con un muestreo no probabilístico por conveniencia. Participaron 117 estudiantes de Medicina que estaban realizando su internado en centros de salud de Sonora, México. Los participantes respondieron la escala de violencia en el trabajo (*Mobbing*), el Inventario de Depresión de Beck y la Escala de Ideación Suicida de Beck.

Resultados: se identificó una alta percepción de violencia laboral, niveles moderados de depresión y niveles bajos de ideación suicida; la violencia laboral se asoció de forma positiva y significativa con la depresión y conducta suicida; además, se obtuvo que la violencia aporta más explicación a la conducta suicida en comparación con la depresión.

Conclusiones: se confirma el papel predictor de la violencia laboral en la conducta suicida de médicos internos de pregrado. Resalta la importancia de desarrollar programas de prevención e intervención para disminuir la violencia laboral en entornos de formación médica.

Abstract

Background: The environments in which doctors in training operate have been distinguished by being rigid, hostile and routine. There is scientific evidence that people who are victims of workplace violence are more likely to suffer from depression, a disorder that has been associated with suicidal ideation.

Objective: To predict suicidal ideation as a function of depressive symptoms and workplace violence in undergraduate internal physicians.

Material and methods: The quantitative method was used through a non-experimental, cross-sectional, explanatory design with non-probabilistic convenience sampling. 117 medical students who were doing their internship in health centers in Sonora, Mexico participated. Participants responded to the Workplace Violence Scale (*Mobbing*), the Beck Depression Inventory, and the Beck Suicidal Ideation Scale.

Results: A high perception of workplace violence, moderate levels of depression and low levels of suicidal ideation were identified; Workplace violence was positively and significantly associated with depression and suicidal behavior. Furthermore, it was found that violence provides more explanation for suicidal behavior compared to depression.

Conclusions: The predictive role of workplace violence in the suicidal behavior of undergraduate internal physicians is confirmed. Highlights the importance of developing prevention and intervention programs to reduce workplace violence in medical training environments.

¹Universidad de Sonora, Departamento de Ciencias de la Salud, Campus Cajeme. Ciudad Obregón, Sonora, México

²Instituto Tecnológico de Sonora, Departamento de Psicología. Ciudad Obregón, Sonora, México

³Universidad de Sonora, Departamento de Psicología y Ciencias de la Comunicación. Hermosillo, Sonora, México

ORCID: 0009-0009-4156-6362^a, 0000-0002-2786-5069^b, 0000-0002-4541-0850^c, 0000-0003-1101-6844^d

Palabras clave
Violencia Laboral
Médicos
Depresión
Ideación Suicida

Keywords
Workplace Violence
Physicians
Depression
Suicidal Ideation

Fecha de recibido: 04/06/2024

Fecha de aceptado: 03/07/2024

Comunicación con:

Teresa Iveth Sotelo Quiñonez
 teresa.sotelo@unison.mx
 662 259 2100

Cómo citar este artículo: Ayala-Burboa MO, García-Flores R, Sotelo-Quiñonez TI *et al.* Violencia laboral como predictor de ideación suicida en médicos internos de pregrado. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6277. doi: 10.5281/zenodo.13306721

Introducción

La Organización Mundial de la Salud¹ define la violencia laboral como la experiencia de abusos, amenazas o ataques en situaciones relacionadas con el trabajo y que pone en peligro la seguridad, bienestar y salud implícita o explícita del empleado.

Leymann² señala cinco criterios para referirse a la violencia laboral que son: a) se produce durante o como resultado del cumplimiento de las obligaciones laborales; b) es una agresión contra cualquiera, más que una discriminación específica debida a la edad, género, raza o nacionalidad y creencias; c) tales acciones aparecen al menos durante seis meses y con una frecuencia semanal; d) es intencional, ya que el fin es obligar a la persona a que abandone el trabajo, y e) la víctima es obligada a asumir una posición de indefensión, real o percibida, que repercute negativamente en su salud física y/o psicológica, así como en el área social. La violencia laboral es un acto de control y dominación en una relación asimétrica que puede darse de forma momentánea o permanente.³

La problemática de la violencia laboral se considera como un fenómeno de importancia nacional e internacional, debido a que las consecuencias de esta repercuten en el área laboral, individual y social del trabajador.⁴ Sus efectos son de distinta índole, y van desde problemas que afectan su salud física, psicológica o la adaptación a su entorno social y laboral.⁵ La frecuencia del acoso laboral y sus consecuencias negativas sobre los ingresos, la calidad de vida, la salud física y mental de los trabajadores ha aumentado.⁶

Uno de los ambientes laborales que ha evidenciado altos índices de violencia en la literatura es el sector salud.⁷ En un estudio recientemente realizado en México, el 39% de los médicos residentes reportó que eran víctimas de acoso. Los predictores independientes de la violencia fueron: la ansiedad, un mayor grado de especialización y la disminución de la calidad de vida en materia de salud mental.⁸

El internado médico es el ciclo académico-práctico de la formación médica que representa el tránsito hacia la vida profesional. Se lleva a cabo durante el penúltimo año de formación superior y se espera que el médico interno de pregrado (MIP) consolide los conocimientos adquiridos en un escenario real en el que se combina la formación teórica con la práctica. Sin embargo, se han evidenciado distintos efectos negativos relacionados con la variabilidad de los horarios de trabajo, la sobrecarga laboral, la insuficiente remuneración, el maltrato por parte del personal de mayor rango, la interacción con pacientes problemáticos y la falta de oportunidades de entretenimiento, entre otros.⁹

La violencia que se manifiesta hacia los médicos puede ser de distintos tipos, como la violencia psicológica o física, y puede incluir amenazas presentadas de diversas maneras, por ejemplo, intimidación, acoso, que puede variar desde lo físico hasta lo cibernético.¹⁰

En este sentido, el ambiente de trabajo en el que se desarrollará el médico en formación resultará fundamental para asegurar la calidad de la educación que recibirá; estos ambientes de trabajo se han caracterizado por ser rígidos, hostiles y con rutinas monótonas. En este escenario, el estudiante de Medicina desarrolla su identidad profesional e inicia su desempeño en el mundo laboral.¹¹

Con relación al internado de pregrado, la literatura ha expuesto altas prevalencias de acoso sexual, violencia verbal, psicológica y física.¹² Y existe evidencia en la literatura que respalda que quienes han sufrido violencia laboral es más probable que sufran de depresión y otras afecciones relacionadas con la salud mental.¹³

Se ha observado que la depresión es un problema que frecuentemente afecta a la población médica. Resultados de investigaciones revelan altos índices de esta problemática,¹⁴ además, se ha reportado que los estudiantes de Medicina reportan tasas más elevadas de depresión en comparación con estudiantes de otras profesiones.¹⁵

Además, la depresión se ha asociado con la ideación suicida.¹⁶ Según T'Sarumi,¹⁷ en Estados Unidos un médico se suicida diariamente, por lo que la Medicina es la profesión que se encuentra en primer lugar en la lista de suicidios dada su alta incidencia. Asimismo, el número de suicidios en médicos se ha incrementado en las últimas décadas, sin embargo, es una problemática poco estudiada.¹⁸

Existe evidencia científica que respalda el hecho de que la frecuencia de la exposición a conductas de violencia laboral y la ideación suicida están asociadas y pueden predecir la conducta suicida.¹⁹

En este sentido, se destaca la importancia de evaluar la percepción de violencia en entornos médicos, así como la depresión e ideación suicida, con la finalidad de prevenir problemáticas importantes como el suicidio. Por lo que el objetivo del presente estudio fue predecir la ideación suicida en función de síntomas depresivos y violencia laboral en médicos internos de pregrado de hospitales públicos del estado de Sonora.

Material y métodos

El diseño del estudio fue no experimental, transversal,

explicativo, con un muestreo no probabilístico por conveniencia. Los participantes respondieron una batería de pruebas compuesta por el *Inventario de Depresión de Beck* (BDI)²⁰ que es la escala de autoinforme más utilizada a nivel internacional y nacional para detectar síntomas depresivos en poblaciones normales y clínicas. El instrumento está conformado por 21 ítems, referidos a síntomas depresivos percibidos en la semana previa a la aplicación, con cuatro opciones de respuesta que van de 0 a 3, donde el 0 es ausencia de síntomas depresivos y el 3 indica que existe una depresión severa. Dicho inventario presentó una consistencia interna de 0.92. Los puntos de corte para estimar el grado de depresión de los respondientes son: (0 a 9) depresión mínima, (10 a 16) depresión leve, (17 a 29) depresión moderada, (30 a 63) depresión severa.

La Escala de violencia en el trabajo (*Mobbing*),²¹ mide la percepción de violencia laboral en población trabajadora mexicana. Consta de 123 reactivos, de los cuales 97 miden comportamientos de acoso, incluyendo violencia física; 13 reactivos aportan información respecto a síntomas psicósomáticos, y 13 reactivos más sobre datos demográficos. Tiene un formato de respuesta tipo Likert con dos columnas, la primera columna responde a la pregunta *¿Con qué frecuencia?* y la segunda columna corresponde a la pregunta *¿Por cuántos meses?* Se obtuvo una consistencia interna total de 0.97. La escala no tiene punto de corte, los puntajes crudos se convierten a percentiles (40 se consideran indicios de violencia, 50 indica la existencia de violencia, 60 exceso de violencia, 70 mucha violencia, 80 violencia extrema, 90 violencia peligrosa y 100 violencia muy peligrosa).

Por último, se aplicó la *Escala de Ideación Suicida de Beck* (EBIS),²² que fue diseñada para medir la recurrencia consciente de pensamientos suicidas; consta de tres dimensiones: autodestructividad, pensamientos o deseos. Consta de 19 reactivos con un formato de respuesta de 3 opciones, con un rango de 0 a 2. Las mediciones se sumaron para obtener un puntaje global. De este modo, el rango teórico del puntaje es de 0 a 38. El instrumento cuenta una consistencia interna de 0.84. No existe un punto de corte para este instrumento, pero se considera riesgo suicida todo participante con 1 o más puntos.

Análisis estadístico

Se capturaron los datos en una base de datos del paquete estadístico SPSS y se utilizó estadística descriptiva para obtener medidas de tendencia central y medidas de dispersión. En cuanto a la estadística inferencial se calculó el coeficiente de correlación de Pearson en función de la distribución y características de las variables. El criterio probabilístico que se adoptó fue el de significancia en una

probabilidad asociada de $p < 0.05$. Además, se probaron los supuestos linealidad con el gráfico de dispersión, la independencia de los errores con el estadístico Durbin-Watson de 1.6 (se espera que se encuentre entre 1.5 a 2.5). Los gráficos muestran homocedasticidad y normalidad de los residuos y la ausencia de multicolinealidad con los valores dentro de lo esperado para la tolerancia y VIF. Posterior a estos análisis se utilizó una regresión lineal múltiple, considerando como variable dependiente a la ideación suicida y como independientes al resto.

Consideraciones éticas

El proyecto contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética del Instituto Tecnológico de Sonora (Dictamen No. 49). Se considera una investigación con riesgo mínimo ya que se aplicó un diseño metodológico no experimental y la recolección de datos se llevó a cabo mediante autorregistros validados para la población de estudio. Cada uno de los participantes firmó un consentimiento informado antes de responder los instrumentos. En el consentimiento se explicó el objetivo del estudio, se señaló que su participación era completamente voluntaria, anónima y podían retirarse de la investigación en el momento que lo consideraran pertinente para su estabilidad emocional. Además, al finalizar el levantamiento de los datos, se brindó a los participantes información sobre instituciones que brindan apoyo psicológico a distancia y de manera gratuita.

Resultados

Participaron 117 estudiantes de Medicina que estaban realizando su internado (MIP) en instituciones de salud pública de Sonora, México. El 51.3% cursaba el primer semestre y el 48.7% el segundo semestre, 63 mujeres y 54 hombres. El 94% eran solteros, el 4% casados y el 2% vivía en unión libre. La media de edad de los y las participantes fue de 23.7 años y en relación con el tiempo prestando su servicio en el hospital, se obtuvo una media de 6.53 meses. Por otra parte, el 86.3% mencionó no estar bajo tratamiento psicológico o psiquiátrico.

Respecto a la variable *violencia laboral*, los participantes obtuvieron una media de 5.05, lo que se traduce a puntuación escalar de 60, indicando que existe exceso de violencia en el lugar de trabajo. Al analizar los datos obtenidos en el BDI, los participantes presentan una media de 15.34 puntos que corresponde a un nivel de depresión en un nivel moderado. Respecto a la variable *conducta suicida*, se encontró que la media de los participantes fue de 2.48 lo que indica un nivel de ideación suicida bajo (cuadro I).

Cuadro I Análisis descriptivos de puntajes obtenidos en los instrumentos de ideación suicida, depresión y violencia laboral

Instrumentos	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Porcentaje
EBIS	2.48	4.73	0	19	69.2% (Sin riesgo)
					30.8% (Con riesgo)
BDI	15.34	8.83	0	38	27.4% (Mínima)
					28.2% (Leve)
					35.9% (Moderada)
					8.5% (Severa)
Violencia laboral	5.05	4.19	1.02	25.35	40.2% (No violencia)
					9.4% (Indicios de violencia)
					10.3% (Existe violencia)
					10.3% (Exceso de violencia)
					10.3% (Violencia extrema)
					9.4% (Violencia peligrosa)

EBIS: Escala de Ideación Suicida; BDI: Inventario de Depresión de Beck

Además, para la violencia laboral, dentro del grupo uno que evalúa específicamente *hostigamiento y destructividad*, las acciones de violencia que obtuvieron puntuaciones más altas fueron: violencia física, hostigamiento sexual y amenazas, con una puntuación escalar de 60 lo que indica exceso de violencia. Referente al grupo dos que evalúa *aislamiento emocional*, el factor generación de culpa fue el que se mostró más alto con una puntuación de 70 que se traduce como mucha violencia. Para el grupo tres que evalúa *dominación y desprecio*, los factores maltrato y humillación, y abuso de poder obtuvieron una puntuación de 70 que indica un nivel elevado de violencia. Por último, en el grupo cuatro que indaga sobre *hostilidad encubierta*, se encontró que la desacreditación personal y el clima laboral hostil obtuvieron una puntuación de 60, lo que hace referencia a exceso de violencia.

En el cuadro II se muestran los coeficientes del análisis de correlación *r* de Pearson de las variables medidas, en ella puede observarse que la violencia laboral se asocia de manera positiva, así como significativamente ($p < 0.01$) con la ideación suicida ($r = 0.30$) y la depresión ($r = 0.30$).

Para determinar si la depresión y la violencia pudieran ser predictoras de la ideación suicida en los médicos residentes, se utilizó una regresión lineal múltiple, considerando como variable dependiente a la ideación suicida. Se identificó que la depresión y la violencia laboral pudieran predecir la ideación suicida que presentaban los participan-

tes, aunque el modelo en conjunto explica solo el 14.4% de la varianza; asimismo, la variable que más aporta a la explicación es la violencia laboral (cuadro III).

Discusión

La problemática de violencia que experimentan los médicos ha sido constantemente expuesta en la literatura, los resultados de este estudio confirman que los MIP no se encuentran exentos de sufrir este tipo de experiencias en el entorno laboral/educativo en el cual se desarrollan. Un ejemplo de esto es el estudio de Vázquez *et al.*⁹ en el que se evidencian altos índices de violencia en la población de MIP estudiada. Además, Alvarado Vintimilla *et al.*²³ reportaron que el 59% de los MIP encuestados han sufrido algún tipo de violencia, el 87.3% de tipo psicológica y 3.1% física. De este modo, podemos entender el ambiente del médico, principalmente desde una marcada jerarquía que tiene base en el poder que permite las situaciones de maltrato de los escalafones principales a los subordinados. En este escalafón, el MIP es el último eslabón, en el que recaen muchos de los actos de violencia.²⁴

En relación con los efectos que tiene la violencia laboral sobre las personas, se ha identificado la presencia de trastornos psicológicos como la depresión. Estos resultados son similares a los expuestos por Huarcaya Victoria y Calle González,²⁵ en los cuales se presentan niveles

Cuadro II Correlación entre ideación suicida, depresión y violencia laboral

Instrumentos	EBIS	BDI	Violencia laboral
EBIS	-	-	-
BDI	0.34**	-	-
Violencia Laboral	0.30**	0.30**	-

** $p < 0.01$

EBIS: Escala de Ideación Suicida; BDI: Inventario de Depresión de Beck

Cuadro III Regresión lineal de la violencia laboral y la depresión sobre la ideación suicida

	Coeficientes no estandarizados		<i>t</i>	<i>p</i>	IC95% para B	
	B	Error estándar			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-1.00	0.86	-1.16	0.248	-2.71	0.709
BDI	0.14	0.04	3.03	0.003	0.051	0.243
Violencia laboral	0.24	0.10	2.38	0.019	0.042	0.446

R = 0.398; R cuadrado = 0.158; R cuadrado ajustado = 0.144; F = 10.734, *p* < 0.001

BDI: Inventario de Depresión de Beck

moderados de prevalencia para depresión. Además, la literatura respalda la asociación que existe entre la experiencia de violencia y el desarrollo de depresión.^{26,27} Es importante mencionar que la exposición a la violencia no es el único factor para el desarrollo de cuadros depresivos, sin embargo, se ha demostrado que es un factor relevante para que las afecciones de salud mental como este tipo de trastornos aparezcan.

Una repercusión grave de algunos trastornos psicológicos, incluyendo la depresión, es la conducta suicida. Al respecto, este estudio encontró una prevalencia baja de esta variable, lo cual es consistente con otros estudios.²⁸

También existen estudios que corroboran la asociación de violencia laboral con problemas de salud mental, incluyendo la conducta suicida, lo que sugiere que quienes padecen de violencia en el entorno laboral pueden ser más propensos a desarrollar conducta suicida.¹⁹

Una de las limitaciones de este estudio se encuentra en el número de participantes y el tipo de muestreo utilizado, dado que se utilizó un muestreo no probabilístico no se puede asegurar la representatividad de los participantes, por lo que los resultados no se pueden generalizar a otras instituciones de salud. Además, uno de los retos a los que se enfrenta el investigador al evaluar temas que pueden ser “*polémicos*” es la apertura de estos espacios para realizar este tipo de evaluaciones, ya que la violencia, la depresión y el suicidio en el entorno laboral sigue siendo una problemática que trata de ocultarse debido a las consecuencias legales que se pueden derivar al exponer este tipo de situaciones.

Además, existe una extensa literatura que expone la violencia laboral que sufren los MIP desde la metodología cuantitativa, datos que nos ayudan a identificar las prevalencias y cómo esta variable se relaciona estadísticamente con otras. Sin embargo, se considera necesario el abordaje cualitativo de la violencia, ya que desde esta perspectiva metodológica se harían visibles aristas que se desconocen hasta el momento.

Conclusiones

A partir del presente estudio puede observarse que la problemática de la violencia laboral existe en la formación de médicos internos de pregrado. Y que, en comparación con la depresión, tiene una mayor influencia en la presencia de la ideación suicida.

Por lo que resulta indispensable llevar a cabo evaluaciones sistemáticas del fenómeno que permitan retroalimentar y llevar a cabo cambios en la formación médica y en la relación que se establece entre docentes y estudiantes. También es importante el diseño de programas que permitan prevenir la violencia y capacitar a los médicos responsables de la formación para que las estrategias educativas sean más efectivas y menos agresivas, de tal forma que la calidad de la enseñanza permita contar con profesionales de la salud mejor preparados para atender las necesidades de la población.

La atención psicológica de los médicos internos de pregrado también es una herramienta muy útil ya que permite abordar los problemas de salud mental ya preexistentes en los jóvenes y que pudieran estar influyendo en la percepción de la violencia, depresión e ideación suicida. Cabe remarcar que la mayoría de los médicos internos de pregrado se encuentra en la etapa de adultez joven caracterizada por la toma de decisiones relevantes y la gran responsabilidad que ello conlleva, por lo que el apoyo psicológico puede ser fundamental para disminuir la probabilidad de episodios afectivos que mermen su rendimiento académico y la atención que ofrecen en los centros de salud.

Por ello es necesario fortalecer las campañas que favorezcan la salud mental y que permitan prevenir el suicidio para que el personal médico tenga disposición para reconocer su propia vulnerabilidad ante el malestar emocional, y que solicitar ayuda es signo de fortaleza y no de debilidad.

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

Agradecimientos

Al Programa de Fomento y Apoyo para la Investigación (PROFAPI) del Instituto Tecnológico de Sonora.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud. World report on violence and health. Geneva: OMS; 2002.
- Leymann H. Mobbing and psychological terror at workplaces. *Violence Vict.* 1990;5(2):119-26.
- Bucci L. Violencia laboral: Mobbing: víctimas victimizadas. Buenos Aires: Editorial Autores de Argentina; 2021.
- Hernández C. La violencia laboral. *Ecos sociales.* 2023;11(33). doi: 10.19136/es.v11i33.5992
- Palma A, Gerber M, Ansoleaga E. Occupational psychosocial risks, organizational characteristics, and mental health: the mediating role of workplace violence. *Psykhē.* 2022;31(1):1-18. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.7764/psykhe.2019.22383>
- Grotto-de-Souza J, Pohl HH, Aguiar-Ribeiro D. Mobbing as a source of psychological harm in workers. *Rev Bras Med Trab.* 2023;20(4):670-675. Disponible en: <https://doi.org/10.47626/1679-4435-2022-766>
- Liu J, Gan Y, Jiang H, et al. Prevalence of workplace violence against healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2019;76(12):927-937. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105849>
- Enriquez-Estrada VM, Antonio-Villa NE, Bello-Chavolla OY, et al. Assessment of psychological terror and its impact on mental health and quality of life in medical residents at a reference medical center in Mexico: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2023;18(12):e0295138. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295138>
- Vázquez D, Mota-Morales M, Sosa-Alvarado S. Sesenta años de internado médico en México. *UVserva.* 2022;(14):80-88. Disponible en: <https://doi.org/10.25009/uvs.vi14.2897>
- Bolzán A, Girotti S, Schiavina V. Violencia durante el ejercicio profesional contra médicos de la Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires. Prevalencia y caracterización. *Inmancia.* 2019;7(1):50-55.
- García J, Aguilar J. La formación médica especializada en España: fortalezas y debilidades. *Med Clín Prac* 2024;7(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mcpsp.2023.100414>.
- Granados J, Aguilar L, Muñoz E, et al. Prevalencia de acoso sexual durante el internado médico de pregrado en Ciudad de México. *RIEM.* 2024;13(49):18-9. Disponible en: <http://riem.facmed.unam.mx/index.php/riem/article/view/1287>
- León-Rolón M. Acoso laboral. *Jurídica UNIDA.* 2024;2(1):13-16. Disponible en: <https://revistacientifica.unida.edu.py/publicaciones/index.php/juridic/article/view/216>
- Ordoñez-Azuara YG, Gutiérrez-Herrera RF, Cantú-Martínez SG, et al. Estrés y estrategias de afrontamiento en estudiantes de Medicina de una universidad pública de México. *Salud Uninorte.* 2024;40(1):1-5. Disponible en: <https://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/15347>
- Granados J, Gómez O, Islas M, et al. Depresión, ansiedad y conducta suicida en la formación médica en una universidad en México. *Investigación Educ Médica.* 2020;9(35):65-74. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-50572020000300065&lng=es)
- Motoa-Solarte M, Velásquez-Lasprilla M. Depresión y suicidio. *Rev Colomb.Cir.* 2020;35(3):341-343. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822020000300341&lng=en
- T'Sarumi OO, Ashraf A, Tanwar D, et al. Physician suicide: a silent epidemic. Presented at: American Psychiatric Association Annual Meeting; May 5, 2018; New York, NY. Abstract 227.
- Bhatia G, Sharma P, Pal A, et al. The silent epidemic: Death by suicide among physicians. *Asia Pac Psychiatry.* 2023;15(1):e12522. doi: 10.1111/appy.12522.
- Eroğlu O, Aşçioğlu A. Mobbing and suicide a case study on suicide incidents in Turkey. *Opus Journal of Society Research.* 2023;20(56):1181-1193. Disponible en: <https://doi.org/10.26466/opusjrs.1393181>
- Jurado S, Villegas E, Méndez L, et al. La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México. *Salud Mental* 1998;21:26-31.
- Uribe F. Escala de violencia en el trabajo Mobbing. México: Editorial Manual Moderno; 2013.
- González MS, Díaz MA, Ortiz LS, et al. Características psicométricas de la Escala de Ideación Suicida de Beck (ISB) en estudiantes universitarios de la ciudad de México. *Salud Mental.* 2000;23(2):21-30.
- Alvarado-Vintimilla G, Perlaza-Flores K, Barros-Angulo V, et al. Explorando las raíces de la violencia en estudiantes de medicina de último año (internos) en Ecuador. *Rev Esp Edu Med.* 2023;5(1). Disponible en: <https://revistas.um.es/edumed/article/view/593011>
- Osorio LM, Muñoz D, Yepes CE, et al. Sobre el currículo oculto: del buen médico, la jerarquía y el maltrato. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública.* 2023;41(3):e349435. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.e349435>
- Huarcaya-Victoria J, Calle-González R. Influencia del síndrome de burnout y características sociodemográficas en los niveles de depresión de médicos residentes de un hospital general. *Educación médica.* 2021;22:142-146. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2020.01.006>
- Ibrahim FM, Rashad Dabou EA, AbdelSamad S, et al. Prevalence of bullying and its impact on self-esteem, anxiety and depression among medical and health sciences university students in RAS Al Khaimah, UAE. *Heliyon.* 2024;10(3):e25063. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25063
- Abdel-Rasoul G, Salem E, Desouky D, et al. Work related stress among medical residents at tertiary care hospitals. *Egyptian Journal of Occupational Medicine.* 2024;48(1):1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.21608/EJOM.2023.208600.1310>
- Baquerizo-Quispe NS, Miguel-Ponce HR, Castañeda-Marinovich LF, et al. Asociación entre presencia de estrés, depresión y/o ideación suicida con el rendimiento académico en estudiantes de medicina de una Universidad peruana en medio de la pandemia por COVID-19. *MedRos.* 2022;88(1):7-15. Disponible en: <https://revistamedicaderosario.org/index.php/rm/article/view/166>

Alteraciones morfológicas eritrocitarias como predictores de la gravedad del daño renal

Erythrocyte morphological alterations as predictors of kidney injury severity

Azucena Cruz-Balbuena^{1a}, Leticia Piedras-Reyes^{1b}, Juan Carlos Sánchez-Serrano^{1c}, Maricruz Meneses-Angel^{1d}, José Luis Rubio-Cruz^{1e}, Alexis Yael Fernández-Rivera^{1f}

Resumen

Introducción: la enfermedad renal crónica (ERC) se caracteriza por una disminución de la función renal. Detectar y tratar la ERC en etapas tempranas es esencial para el pronóstico y uso de tratamientos renales menos invasivos. La ERC puede manifestarse con diferentes marcadores de daño renal; sin embargo, pocos estudios evalúan la presencia de cambios morfológicos eritrocitarios en sangre periférica de pacientes con ERC.

Objetivo: evaluar la correlación entre las alteraciones morfológicas eritrocitarias y el estadio KDIGO como predictor de la gravedad del daño renal.

Material y métodos: estudio descriptivo, prospectivo, transversal y correlacional de pacientes admitidos entre marzo y abril del 2023. Las variables cualitativas se reportaron como frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas por medidas de tendencia central y de dispersión. Finalmente, se realizó la correlación de Spearman entre las alteraciones morfológicas eritrocitarias y el estadio KDIGO de pacientes con ERC.

Resultados: un total de 385 pacientes fueron incluidos, la correlación del número de alteraciones morfológicas eritrocitarias con el estadio KDIGO demostró que fue directamente proporcional de manera significativa (ρ de Spearman: 0.489, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.407 - 0.564; $p < 0.0001$). Siendo mayor para la anisocitosis

Conclusiones: las alteraciones morfológicas eritrocitarias en pacientes con ERC son frecuentes y podrían ser un predictor de la gravedad de esta enfermedad.

Abstract

Background: Chronic kidney disease (CKD) is characterized by decreased renal function. Detecting and treating CKD in its early stages is essential for prognosis and use of less invasive renal treatments. CKD can manifest with different markers of renal damage. However, few studies evaluate the presence of erythrocyte morphological changes in the peripheral blood of patients with CKD.

Objective: To evaluate the correlation between erythrocyte morphological changes and KDIGO stage as a predictor of the severity of renal damage.

Material and methods: A descriptive, prospective, cross-sectional, and correlational study of patients admitted between March and April 2023. Qualitative variables were reported as frequencies and percentages, and quantitative variables were reported by central tendency and dispersion measures. Finally, Spearman correlation was performed between erythrocyte morphological alterations and the KDIGO stage in patients with CKD.

Results: A total of 385 patients were included, and the correlation of the number of erythrocyte morphological alterations with the KDIGO stage showed that it is directly proportional in a significant way (Spearman's ρ 0.489, $p < 0.0001$). It was higher for anisocytosis.

Conclusions: Erythrocyte morphological alterations in patients with CKD are frequent and could be a predictor of the severity of this disease.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Puebla, Hospital General de Zona No. 20. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0009-0009-1925-4442^a, 0000-0001-6060-2271^b, 0000-0002-8903-8181^c, 0000-0002-5872-5536^d, 0009-0004-6575-0379^e, 0009-0003-6359-8900^f

Palabras clave

Tasa de Filtración Glomerular
 Índices de Eritrocitos
 Eritrocitos Anormales
 Insuficiencia Renal Crónica

Keywords

Glomerular Filtration Rate
 Erythrocyte Indices
 Erythrocytes, Abnormal
 Renal Insufficiency, Chronic

Fecha de recibido: 10/05/2024

Fecha de aceptado: 23/07/2024

Comunicación con:

Azucena Cruz Balbuena
 azucenacb26@outlook.com
 96 1283 6699

Cómo citar este artículo: Cruz-Balbuena A, Piedras-Reyes L, Sánchez-Serrano JC *et al.* Alteraciones morfológicas eritrocitarias como predictores de la gravedad del daño renal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6205. doi: 10.5281/zenodo.13306729

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un trastorno progresivo caracterizado por cambios estructurales y funcionales en los riñones con múltiples etiologías.¹ La organización internacional KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, 2013) define la ERC como la presencia de anomalías en la estructura o función renal durante un período superior a tres meses, con consecuencias para la salud, independientemente de la causa, que se pueden identificar mediante varios criterios: a) La disminución del filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 mL/min/1.73 m², b) La existencia de daño o lesión en el riñón, que puede manifestarse a través de alteraciones estructurales o funcionales observadas directamente en una biopsia renal o de manera indirecta, mediante la presencia de albuminuria, proteinuria, cambios en el sedimento urinario, anomalías en pruebas de imagen, desequilibrios hidroelectrolíticos o de otro tipo relacionados con problemas tubulares, o un historial de trasplante renal.^{1,2} Con base en los datos del estado de Jalisco en 2012, la tasa de prevalencia de la ERC es de 1409 pacientes por cada 1,000,000 de habitantes. Durante el período de 2006 a 2012, se observó un aumento en la prevalencia reportada de un 45.7 %, y dentro de este grupo, el 88.3 % de los pacientes requirió diálisis. Como resultado, la ERC se ha convertido en una de las principales causas de hospitalización y atención de emergencias en México, y aproximadamente el 80% de los pacientes son atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).³

La precisa evaluación de la función renal es un componente esencial en la atención médica cotidiana. Incluso, decisiones clínicas que pueden tener un impacto significativo en la vida del paciente, como el momento de iniciar la diálisis, a menudo se basan, en gran medida, en la medición de la tasa de filtración glomerular (TFG).⁴ Sin embargo, esta medición precisa es costosa, requiere mucho tiempo y no es práctica para su uso habitual. Por esta razón, ha habido un esfuerzo constante por desarrollar ecuaciones que puedan estimar de manera confiable la TFG a partir de marcadores bioquímicos en sangre y orina, como la creatinina, que son más rápidos y económicos.⁴ La ERC se clasifica en 6 categorías (G1 a G5, con G3 dividida en 3a y 3b), los estadios 1-2 se caracterizan por la presencia de albuminuria elevada y una TFG > 60 mL/min/1.73 m², mientras que los estadios 3-5 se definen por una disminución progresiva de la TFG. Por otro lado, la anemia se ha relacionado con el grado de deterioro renal y la causa más importante es la falla en la secreción de eritropoyetina renal.⁵ La anemia es una complicación común en la ERC y se vincula con una reducción en la calidad de vida de los pacientes, además de incrementar la probabilidad de enfermedades y la progresión de la propia ERC.¹ La anemia, generalmente, comienza temprano en el desarrollo de la ERC; los niveles

de hemoglobina pueden comenzar a disminuir cuando la tasa de filtración glomerular está entre 50 y 70 mL/min, y esta disminución progresa en paralelo con la declinación de la función renal.⁶

Los eritrocitos pueden responder a cualquier forma de agresión cambiando su morfología o composición bioquímica en su membrana.⁷ Los compuestos anfipáticos que se intercalan en la mitad citoplasmática de la bicapa lipídica (por ejemplo, los anfipáticos catiónicos como tranquilizantes fenotiazínicos) causan una expansión de la mitad interna con respecto a la mitad externa, lo que provoca una invaginación y, finalmente, lleva a la formación de estomatocitos.⁸ Los cambios en la morfología, desde la forma discoidal a otras formas, resultan en la generación de eritrocitos endurcidos con menor deformabilidad; esto puede traumatizar mecánicamente los capilares, lo que lleva a la microangiopatía.⁹ La observación de la forma de los glóbulos rojos es de gran utilidad en el diagnóstico, especialmente en diversas formas de anemia y enfermedades crónicas. Las alteraciones en los glóbulos rojos pueden involucrar su tamaño, su forma o su color.¹⁰ En cuanto a las alteraciones en el tamaño de los glóbulos rojos, se pueden mencionar las siguientes: anisocitosis, que se refiere a la presencia de glóbulos rojos de diferentes tamaños o diámetros en una misma muestra;¹¹ microcitosis, que ocurre cuando se identifican glóbulos rojos más pequeños que lo normal (menos de 6 mm),¹² y macrocitosis, que se caracteriza por un predominio de glóbulos rojos más grandes (entre 8 y 11 mm).¹² En el ámbito clínico, se emplean varios marcadores para evaluar la función renal, sin embargo, la investigación sobre las alteraciones morfológicas de los glóbulos rojos en el frotis de sangre periférica de pacientes con ERC es limitada.¹³ Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo explorar las alteraciones morfológicas en los glóbulos rojos encontradas en muestras de sangre periférica de pacientes en distintos estadios de la ERC, a fin de contar con una prueba asequible y de bajo costo que pudiera predecir la progresión del daño renal, lo que proporcionaría pronósticos más precisos para el beneficio de los pacientes.

Material y métodos

Diseño de estudios y pacientes

Estudio descriptivo, prospectivo, transversal y correlacional. El tipo de muestreo fue no probabilístico por casos consecutivos. Se incluyó un total de 385 pacientes derechohabientes con los diagnósticos de ERC en los estadios KDIGO 2, 3, 4 y 5, atendidos en el Hospital General de Zona No. 20 (HGZ No. 20), en los meses de marzo a agosto del 2023. Este estudio fue aprobado por el comité

de Ética e Investigación del Hospital con el número de registro: R-2022-2108-076. Los criterios de inclusión del estudio fueron los siguientes: a) Pacientes diagnosticados con enfermedad renal crónica en los estadios KDIGO 2, 3, 4 y 5. b) Pacientes de ambos sexos. c) Pacientes mayores de 30 años. d) Pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna en consulta externa y hospitalización del HGZ No. 20. Y se consideraron como criterios de exclusión los siguientes: a) Pacientes que no desearan participar en el estudio. b) Pacientes con alguna enfermedad terminal diagnosticada. Finalmente, como criterios de eliminación: a) Pacientes cuyas muestras de sangre periférica no hubieran sido recolectadas adecuadamente. b) Frotis sanguíneos elaborados de un tubo con sangre con EDTA recolectado mayor a 2 horas.

Métodos analíticos

Para el frotis sanguíneo se obtuvo la muestra de sangre y se colocó en un tubo con EDTA, o bien, se realizó punción de un dedo (previamente asepsia). Se necesitó utilizar dos portaobjetos, en el borde de uno se colocó una gota de sangre en un extremo del portaobjetos y, utilizando la base del otro portaobjetos, se extendió la gota hacia el otro extremo, de manera uniforme. Luego, para llevar a cabo la tinción del frotis, se utilizó tinción diferencial tipo Romanowsky, que nos permite la diferenciación de las distintas células sanguíneas. En el presente estudio se utilizó la tinción de Wright. Una vez transcurrido ese tiempo, se procedió a secar el frotis, preparándolo para su posterior observación a través del microscopio. Para analizar la variabilidad interobservador, se compararon los resultados de los diferentes químicos y técnicos del área de Hematología que evaluaron la misma serie de muestras bajo condiciones controladas. Se utilizó el coeficiente de correlación intraclass (ICC) para cuantificar el grado de concordancia entre los observadores. Adicionalmente, se emplearon gráficos de Bland-Altman para identificar la presencia de sesgos sistemáticos y evaluar la dispersión de las diferencias entre las mediciones realizadas por distintos observadores. Los resultados mostraron un alto grado de concordancia, con un ICC superior a 0.90. Asimismo, los gráficos de Bland-Altman revelaron que las diferencias entre las mediciones fueron mínimas y distribuidas aleatoriamente alrededor de la media, sin evidencia de sesgos sistemáticos significativos (datos no mostrados).

Análisis estadístico

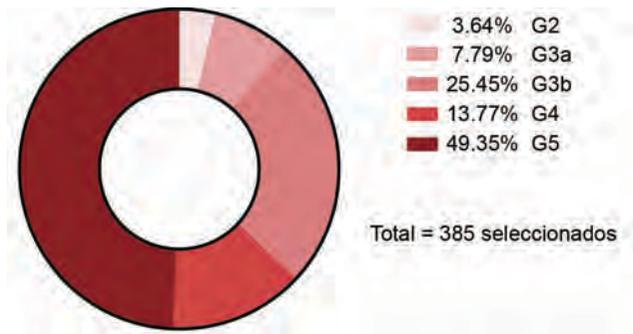
Las variables cualitativas se reportaron por medio de frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas por medio de medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión. Para el número de pacientes clasificados

por estadios KDIGO se realizó correlación con el número de dichos pacientes que presentaron alteraciones morfológicas específicas a la observación en el frotis de sangre periférica. Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio y las características bioquímicas, clínicas, morfológicas y sociodemográficas recabadas. Para determinar la normalidad en la distribución de las frecuencias, se realizaron pruebas de Kolmogorov-Smirnov. Debido a que ninguna variable presentó una distribución normal en las frecuencias, estas se reportaron en medianas y rangos intercuartílicos (riesgo), como cuartiles inclusivos o bisagras de Tukey. Las variables categóricas se describieron en porcentajes y frecuencias absolutas. Asimismo, para cada seleccionado clasificado con la categoría KDIGO para la TFGe, se realizó una correlación con el número de alteraciones morfológicas eritrocitarias específicas reportadas en su frotis sanguíneo, por medio del coeficiente de correlación de Spearman. De igual manera, se empleó este estadístico para la correlación entre la categoría KDIGO y la gravedad de la presencia de la alteración morfológica eritrocitaria. Si el valor de rho (ρ) fue cercano a 1, significa que existió una correlación directa fuerte, y si el valor de ρ fue cercano a -1, representó una correlación inversa fuerte; no obstante, un valor de ρ cercano a 0 significó una ausencia de correlación entre ambas variables. Finalmente, se calcularon los valores de *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95% del riesgo de presentar un estadio G5 de acuerdo con KDIGO en función de cada alteración morfológica reportada a través de tablas de contingencia y por el método de Baptista-Pike, mientras que la significancia estadística se calculó con la prueba Chi cuadrada de Pearson. Todos los valores de p informados de estos análisis fueron de dos colas, con un nivel de significación de < 0.05 .

Resultados

Se incluyó un total de 385 participantes: 161 (41.8%) mujeres y 224 (58.2%) hombres. La mediana de la edad del grupo fue de 46 (RIC: 37-62) años; siendo 46 (RIC: 37-67) años para las mujeres, y 49 (RIC: 38-62) años para los hombres. Esta diferencia no fue significativa (U de Mann Whitney 17,617, $p = 0.700$). Respecto a la ERC, la mediana de la TFG, estimada por la ecuación CKD-EPI, fue de 16.3 (RIC: 5.6-37.5) mL/min/1.73 m². La distribución de los seleccionados, en función de la clasificación KDIGO de 2012 para la TFGe, se muestra en la figura 1. En lo referente a los parámetros citométricos, la mediana de la concentración de hemoglobina (Hb) fue de 11.2 (RIC: 9.95-12.4) g/dL, de hematocrito fue de 35% (RIC: 29.7-38), la del volumen corpuscular medio fue de 82 (RIC: 77-88) fL, y de la Hb corpuscular media fue de 29 (RIC: 26-30) pg/dL. La mediana de la concentración sanguínea de plaquetas fue de 229 (RIC: 180-274) mil por mm³.

Figura 1 Clasificación de los seleccionados con base en la clasificación KDIGO de 2012

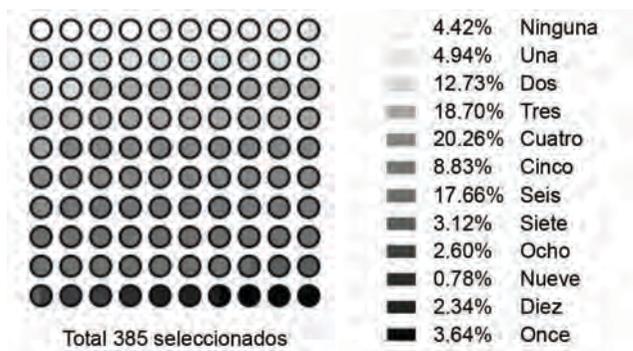


G: categoría GRF (tasa de filtración glomerular, en inglés)

Para los parámetros de la química sanguínea analizados, las medianas fueron: 61 (RIC: 36-132) mg/dL para la urea, 4.1 (RIC: 2-7.5) mg/dL para la creatinina, 10 (RIC: 7-29) mg/dL para el ácido úrico y 25 (RIC: 17-53.5) mg/dL para el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, por sus siglas en inglés). En lo concerniente a las alteraciones morfológicas eritrocitarias reportadas de los frotis sanguíneos, estas fueron identificadas en 368 (95.6%) seleccionados, con una mediana de 4 (RIC: 2-6) alteraciones por participante, de un máximo de 16 descritas. La distribución del número de hallazgos por seleccionado se ilustra en la figura 2. Asimismo, el cuadro I describe la frecuencia y gravedad de las alteraciones morfológicas reportadas por cada categoría identificada.

Al correlacionar el número de alteraciones morfológicas eritrocitarias con la categoría KDIGO de la TFGe, ambas variables mostraron que esta fue directa y proporcional de manera significativa (p de Spearman 0.489, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0.407-0.564; $p < 0.0001$) (figura 3).

Figura 2 Distribución de los seleccionados en función del número de alteraciones morfológicas eritrocitarias presentes



Asimismo, la correlación entre el estadio KDIGO de la TFGe y la gravedad de cada alteración morfológica eritrocitaria reportada fue directa y significativa para 10 de estas, mientras que en una (la queratocitosis) fue significativamente inversa (cuadro II).

Estimando el riesgo de que el participante presentara un estadio KDIGO G5 respecto a la identificación de cada alteración morfológica eritrocitaria en un frotis de sangre periférica, estos 10 hallazgos previamente identificados aumentaron el riesgo de manera significativa (cuadro III), mientras que el reconocimiento de queratocitosis fue un factor protector (OR: 0.1, IC95 %: 0.1-0.6) para el estadio más avanzado de la ERC con base en la TFGe entre los seleccionados del estudio (cuadro III).

Discusión

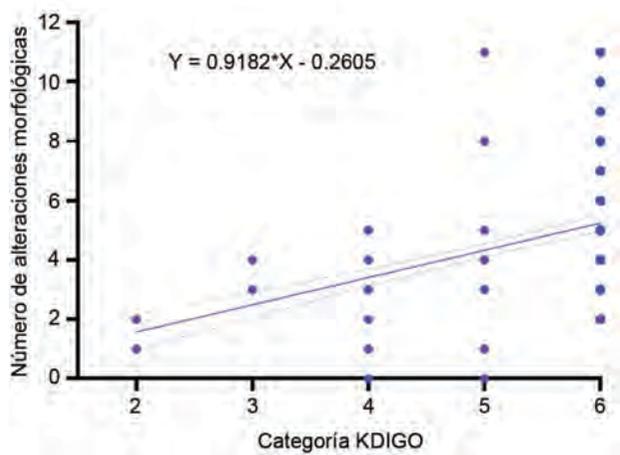
Desde hace más de cinco décadas se sabe que una de las principales complicaciones en la ERC es la anemia. El origen de esta anemia ha sido catalogado como multifactorial, ya que es consecuencia de la combinación de alteraciones metabólicas de la eritropoyetina, calcio, absorción intestinal, uremia, hiperkalemia, alteraciones en el metabolismo del hierro, hiporexia, entre otras múltiples causas.⁵ Sin embargo, existe un vacío en el conocimiento respecto al papel que las características morfológicas de los eritrocitos en estadios avanzados de la ERC pueden jugar dentro del pronóstico de la función renal. Algunos estudios, como el llevado a cabo en Nicaragua por Pérez Mendoza *et al.* en 2021, documentan que la morfología eritrocitaria más relevante en pacientes renales fueron anisocitosis e hipocromía con un 48%, y poiquilocitosis en 57% de los pacientes con sustitución renal a base de hemodiálisis.¹⁴ Estos resultados difieren parcialmente de los encontrados en nuestro estudio, ya que si bien la anisocitosis fue el hallazgo más común en un 49.6%, la poiquilocitosis solo fue encontrada en un 10% de los pacientes, posiblemente debido al reporte específico de cada alteración en la morfología eritrocitaria. Por otra parte, en segundo lugar, en el presente estudio fue la esferocitosis, con el 29.1%. Asimismo, numerosos factores pueden contribuir a esta discrepancia entre resultados, entre los cuales destacan: el método de sustitución renal en los pacientes con grados avanzados de deterioro de la función renal. Es de importancia hacer notar que, en nuestro estudio, el 63.12% de los pacientes (G4 + G5) presentaba condiciones clínicas para la sustitución renal. Estos datos contrastan con los reportados por Pérez Mendoza, quienes identificaron que el 81% de pacientes presentaban enfermedad renal crónica en etapa terminal. La prevalencia de la población nefrótica en estadio terminal es variable y depende de muchos factores médicos y administrativos, desde las distintas guías y recomendaciones nacionales

Cuadro I Frecuencia y gravedad de las alteraciones morfológicas eritrocitarias identificadas en los frotis sanguíneos de los seleccionados del estudio

Alteración	Ausente (%)	+	++	+++	++++
	*(0/campo)	*(0-2/campo)	*(3-6/campo)	*(6-10/campo)	*(>10/campo)
Anisocitosis	121 (31.4)	156 (40.5)	55 (14.3)	35 (9.1)	18 (4.7)
Poiquilocitosis	272 (70.6)	42 (10.9)	51 (13.2)	13 (3.4)	7 (1.8)
Hipocromía	208 (54)	36 (9.4)	80 (20.8)	47 (12.2)	14 (3.6)
Microcitosis	296 (76.9)	63 (16.4)	19 (4.9)	0 (0)	7 (1.8)
Esferocitosis	237 (61.6)	112 (29.1)	19 (4.9)	17 (4.4)	0 (0)
Eliptocitosis	232 (60.3)	99 (25.7)	28 (7.3)	10 (2.6)	16 (4.2)
Ovalocitosis	268 (66)	66 (17.1)	27 (7)	14 (3.6)	10 (2.6)
Estomatocitosis	379 (98.4)	6 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dacriocitosis	322 (83.6)	56 (14.5)	7 (1.8)	0 (0)	0 (0)
Dianocitosis	365 (94.8)	17 (4.4)	3 (0.8)	0 (0)	0 (0)
Esquistocitosis	207 (53.8)	106 (27.5)	37 (9.6)	28 (7.3)	7 (1.8)
Equinocitosis	231 (60.0)	85 (22.1)	42 (10.9)	20 (5.2)	7 (1.8)
Acantocitosis	251 (65.2)	109 (28.3)	12 (3.1)	6 (1.6)	7 (1.8)
Drepanocitosis	376 (97.7)	9 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Queratocitosis	371 (96.4)	13 (3.4)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
Rouleaux	366 (95.1)	11 (2.9)	8 (2.1)	0 (0)	0 (0)

+: Leve, ++: Moderado, +++: Abundante, ++++: Muy abundante
*Eritrocitos por campo

Figura 3 Correlación entre la categoría KDIGO y el número de alteraciones eritrocitarias de los participantes del estudio



Para fines de esta figura, las categorías 4,5 y 6 representan los estadios G3b, G4 y G5 de KDIGO

como el acceso a infraestructura o el diagnóstico tardío.¹⁵ En este contexto, es de relevancia remarcar que tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal en todas sus moda-

lidades, tienen la capacidad de condicionar cambios en los eritrocitos.^{16,17} Por una parte, durante la hemodiálisis existen medicamentos que se administran de forma intravenosa, además del estrés mecánico o metabólico que ocasiona la función del sistema de filtración, que pueden repercutir en las características morfológicas de los eritrocitos.¹⁶ Por otro lado, durante la diálisis peritoneal en cualquier modalidad, el microambiente y la homeostasis se ven modificadas, y un claro ejemplo de esto es la evidente alteración en las concentraciones de sodio, cloro, potasio, bicarbonato y glucosa durante los procesos de sustitución renal.¹⁷ Además, se encontró que la evaluación morfológica de los eritrocitos en los pacientes nefrópatas en estadio terminal presenta riesgo de sesgo por el tratamiento, y se considera como una limitante al diseño del estudio; sin embargo, es claro que por motivos éticos no se podría limitar a los pacientes en su tratamiento nefrológico otorgado por la institución de salud. No obstante, para futuras intervenciones, se propone la homogeneización de grupos y subgrupos de acuerdo con la modalidad terapéutica para la evaluación de los resultados. En el presente estudio se documentó que existe una correlación positiva considerable entre el estadio KDIGO y la gravedad de las alteraciones morfológicas eritrocitarias, en el caso de la anisocitosis. El resto de las alteraciones morfológicas con correlaciones positivas consideradas con

Cuadro II Correlación entre el estadio KDIGO y la gravedad de cada alteración morfológica específica identificada en los seleccionados

Alteración	Rho de Spearman	IC de confianza del 95 %	Valor de p
Anisocitosis	0.537	0.459 – 0.606	< 0.0001 ¹
Hipocromía	0.402	0.312 – 0.484	< 0.0001 ¹
Microcitosis	0.159	0.057 – 0.258	0.0018 ¹
Esferocitosis	0.010	-0.093 – 0.113	0.8411
Eliptocitosis	0.143	0.040 – 0.242	0.0051 ¹
Estomatocitosis	-0.001	-0.104 – 0.102	0.9810
Dacriocitosis	0.243	0.143 – 0.337	< 0.0001 ¹
Dianocitosis	0.175	0.073 – 0.273	0.0006 ¹
Esquistocitosis	0.285	0.188 – 0.377	< 0.0001 ¹
Equinocitosis	0.239	0.139 – 0.333	< 0.0001 ¹
Acantocitosis	0.057	-0.045 – 0.159	0.2622
Drepanocitosis	0.146	0.044 – 0.246	0.0040 ¹
Queratocitosis	-0.141	-0.240 – -0.038	0.0057 ¹
Rouleaux	-0.034	-0.014 – 0.069	0.5019

¹Significancia estadística

Cuadro III Riesgo de un estadio G5 de KDIGO ante la identificación específica de cada alteración morfológica eritrocitaria en frotis de sangre periférica

Alteración	KDIGO G2-G4 (%)	KDIGO G5 (%)	OR (IC del 95 %)	Valor de p
Anisocitosis	86 (32.6)	178 (67.4)	18.8 (9.8 – 36.0)	< 0.0001 ¹
Poiquilocitosis	25 (22.1)	88 (77.9)	5.9 (3.5 – 9.7)	< 0.0001 ¹
Hipocromía	49 (27.7)	128 (72.3)	6.2 (4.0 – 9.6)	< 0.0001 ¹
Microcitosis	34 (38.2)	55 (61.8)	1.9 (1.2 – 3.1)	0.007 ¹
Esferocitosis	73 (49.3)	75 (50.7)	1.1 (0.7 – 1.6)	0.681
Eliptocitosis	65 (42.5)	88 (57.5)	1.7 (1.1 – 2.6)	0.009 ¹
Ovalocitosis	65 (55.6)	52 (44.4)	0.8 (0.5 – 1.2)	0.203
Estomatocitosis	3 (50)	3 (50)	1.0 (0.2 – 5.2)	0.974
Dacriocitosis	16 (25.4)	47 (74.6)	3.7 (2.0 – 6.8)	< 0.0001 ¹
Dianocitosis	2 (10)	18 (90)	10.1 (2.3 – 44.2)	< 0.0001 ¹
Esquistocitosis	68 (38.2)	110 (61.8)	2.6 (1.7 – 3.9)	< 0.0001 ¹
Equinocitosis	60 (39)	94 (61)	2.2 (1.5 – 3.3)	< 0.0001 ¹
Acantocitosis	62 (46.3)	72 (53.7)	1.3 (0.9 – 2.0)	0.209
Drepanocitosis	0 (0)	9 (100)	NC	0.002 ¹
Queratocitosis	13 (92.9)	1 (7.1)	0.1 (0.1 – 0.6)	0.001 ¹
Rouleaux	8 (42.1)	11 (57.9)	1.4 (0.6 – 3.7)	0.445

¹Significancia estadística

significancia estadística son débiles, entre ellas se encuentran: poiquilocitosis, hipocromía, dacriocitosis, dianocitosis, esquistocitos y equinocitos. En este sentido, es importante interpretar con cautela estos resultados, ya que, si bien existe una correlación entre estadio KDIGO con la gravedad de la alteración morfológica eritrocitaria, existe otro factor que puede modificar los resultados, en especial la anisocitosis, este factor es la deficiencia de hierro y la necesidad

de transfusiones sanguíneas. No es raro que los pacientes en estadios terminales, por las propias condiciones generales, presenten un déficit notable de hierro y hayan sido sometidos a transfusiones sanguíneas que, sin duda, incrementarían las alteraciones morfológicas del eritrocito.¹⁸ En consecuencia, se plantea en esta discusión que la gravedad de las alteraciones morfológicas, en específico de la anisocitosis, está condicionada por múltiples factores asocia-

dos con el estadio KDIGO, como por ejemplo los factores metabólicos propios de gravedad y un mayor número de intervenciones terapéuticas para mantener la salud.¹⁶ Por otra parte, los resultados mostrados van en relación con las nuevas tendencias internacionales, en las que se utilizan medicamentos como los inhibidores de la prolil-4-hidrolasa inducida por hipoxia α para incrementar la masa y el volumen de los eritrocitos, con el objetivo de beneficiar la oxigenación y el metabolismo de hierro.¹⁹ Es decir, conocer las características de los eritrocitos en este grupo de pacientes aporta información básica que pudiera ser utilizada en el futuro para la elaboración de nuevos planes terapéuticos. Otro punto importante es que, a pesar de existir significancia estadística en la correlación negativa entre los estadios KDIGO y la gravedad de queratocitosis, no es posible concluir que implica un factor protector ya que el estadio clínico renal es terminal y conceptualmente no habría nada que proteger, pues el pronóstico desfavorable está establecido y solo sería mejorado por un eventual trasplante. En consecuencia, el retraso de la progresión sería un objetivo por determinar; sin embargo, el diseño del estudio no permite indagar en esta posibilidad, por lo que debería considerarse en el futuro. La interpretación de los resultados obtenidos debe ser cuidadosa, ya que representa una pequeña parte de la población no homogeneizada. Sin embargo, estos resultados se alinean con esfuerzos internacionales que, utilizando alta tecnología, se centran en la morfología eritrocitaria. Esto es notable en una propuesta donde se sugiere modificar el microbioma de los eritrocitos para tener alcances terapéuticos. Si bien aún es temprano para deslumbrar los alcances de estas propuestas, el futuro de la terapéutica específica parece estar enfocado en los eritrocitos.²⁰

Conclusiones

Si bien existe correlación de una alteración morfológica eritrocitaria en sangre periférica, se debe interpretar cautelosamente este resultado ante el riesgo de sesgo por las múltiples condiciones propias de la enfermedad renal y el tratamiento utilizado para llevar a homeostasis al paciente, principalmente la deficiencia de hierro, el uso de transfusiones sanguíneas, diálisis y hemodiálisis. Las alteraciones eritrocitarias encontradas en el frotis de sangre periférica en los pacientes con estadios KDIGO 2, 3, 4 y 5 concuerdan de forma parcial con estudios previos realizados y son frecuentes en enfermedades metabólicas crónicas. Al no encontrarse una correlación fuerte, y solo correlaciones significativas débiles en múltiples alteraciones morfológicas, se necesita más información descriptiva y epidemiológica para poder construir una escala pronóstica. No obstante, con la información obtenida, es posible confirmar que las alteraciones morfológicas eritrocitarias en pacientes con ERC son frecuentes e indican un punto de inflexión en el metabolismo y que, tal vez, el diagnóstico y tratamiento han llegado tarde.

Agradecimientos

Agradecemos a la Doctora Gabriela Esparza Cervantes por su apoyo para la recolección de muestras.

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

Referencias

- de las Cuevas Allende R, Díaz de Entresotos L, Conde Díez S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(5):235-42.
- García-Maset R, Bover J, Segura-de la Morena J, et al. Information and consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2022;42(3):233-64.
- Tratamiento de la ENFERMEDAD ALZHEIMER Evidencias Recomendaciones D DE. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC. 2017 [cited 2024 Mar 4]; Available from: <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
- Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, et al. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(11):1979.
- Heras-Benito M. Renal anemia: current treatments and emerging molecules. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2023;223(7):433-9.
- Habib A, Ahmad R, Rehman S. Hematological changes in patients of chronic renal failure and the effect of hemodialysis on these parameters. *Int J Res Med Sci*. 2017;5(11):4998-5003.
- Revin V V, Ushakova AA, Gromova NV, et al. Study of Erythrocyte Indices, Erythrocyte Morphometric Indicators, and Oxygen-Binding Properties of Hemoglobin Hematoporphyrin Patients with Cardiovascular Diseases. *Advances in Hepatology*. 2017;8964587.
- Thompson AA, Cornelius AS, Asakura T, et al. COMPARATIVE STUDIES OF PHENOTHIAZINE DERIVATIVES FOR THEIR EFFECTS ON SWELLING OF NORMAL AND SICKLE ERYTHROCYTES. *Gen Pharmac*. 1993;24(4):3992.
- Brun JF, Varlet-Marie E, Myzia J, et al. Metabolic Influences Modulating Erythrocyte Deformability and Eryptosis. *Metabolites* 2022;12(1):4.
- Bateman RM, Sharpe MD, Singer M, et al. The Effect of Sepsis on the Erythrocyte. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9).
- Montoya-Navarrete AL, Guerrero-Barrera AL, Quezada-Tristán T, et al. Red blood cells morphology and morphometry in adult, senior, and geriatricians dogs by optical and scanning electron microscopy. *Front Vet Sci*. 2022;9.



12. El-Haj N, Harn-Enz Z, Singer ST, et al. From microcytosis to macrodiagnosis. *Pediatrics*. 2021;148(2).
13. Terry LRN, Mendoza-Hernández CA. Importance of peripheral blood smears study in the elderly. *Medisur*. 2017;15(3):362-382.
14. Pérez-Mendoza HK, Benavidez-González SJ. Comportamiento hematológico de los eritrocitos en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis del Centro Nefrológico Cruz Azul-Managua II Semestre del 2019. Tesis. 2021; Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.
15. Zhang F, Wang H, Bai Y, et al. Prevalence of physical frailty and impact on survival in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2023; 24(1).
16. Bindroo S, Rodriguez BSQ, Challa HJ. Renal Failure. Nutrition Support for the Critically Ill Patient: A Guide to Practice. 2023; 491-504.
17. Sachdeva B, Zulfiqar H, Aeddula NR. Peritoneal Dialysis. Management of Kidney Diseases. 2023;383-404.
18. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, et al. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(3):456.
19. Elliott J. Therapeutics of managing reduced red cell mass associated with chronic kidney disease – Is there a case for earlier intervention? Vol. 46, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 145–57.
20. Sciarra F, Franceschini E, Campolo F, et al. The Diagnostic Potential of the Human Blood Microbiome: Are We Dreaming or Awake? *Int J Mol Sci*. 2023;24(13).

Patrones electroencefalográficos y su asociación con el pronóstico funcional en encefalitis autoinmune anti-NMDA

Electroencephalographic patterns and their association with functional prognosis in anti-NMDA autoimmune encephalitis

Christian Alejandro Aguilar-Vázquez^{1a}, Nallely Denisse Ruvalcaba-Sánchez^{2b}, Julián Alberto Hernández-Domínguez^{3c}, Sergio De Jesús Aguilar-Castillo^{1d}

Resumen

Introducción: la encefalitis autoinmune es una enfermedad de poca incidencia y prevalencia, pero que presenta altas tasas de incapacidad y puede ser potencialmente mortal.

Objetivo: determinar si la presencia de patrones anormales electroencefalográficos en pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR afectan con el pronóstico funcional a los 3 meses.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico, longitudinal-transversal, con cohorte retrospectiva.

Resultados: de un total de 44 pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR. En relación con los hallazgos electroencefalográficos 19 pacientes tuvieron un resultado de EEG normal (43.2%), 18 con disfunción cortical (40.9%), 7 con reporte de epileptiforme (15.9%) y solo 1 con reporte de *delta brush* (2.3%). El desenlace funcional de los pacientes a los 3 meses medido por escala de Rankin modificada (mRS) fueron 3 pacientes sin discapacidad (6.8%), 6 pacientes con discapacidad leve (13.6%), 17 pacientes con discapacidad leve a moderada (38.6%), discapacidad moderada a severa en 9 pacientes (20.5%), 1 paciente confinado a cama (2.3%) y 2 con muerte (5.6%).

Conclusiones: en nuestro estudio no se logró encontrar una correlación entre un patrón electroencefalográfico anormal con un peor pronóstico funcional a 3 meses, aunque el electroencefalograma que se toma para el análisis es el inicial, habría que valorar posteriormente si es que la persistencia de anomalía en el electroencefalograma se relaciona con mayor cantidad de secuelas e incapacidad.

Abstract

Background: Autoimmune encephalitis is a rare disease with low incidence and prevalence but carries high rates of disability and potential fatality.

Objective: To determine whether the presence of abnormal electroencephalographic patterns in patients with anti-NMDAR autoimmune encephalitis affects functional prognosis at 3 months.

Material and methods: A retrospective, observational, analytical, longitudinal-cross-sectional study was conducted with a retrospective cohort.

Results: Out of a total of 44 patients with anti-NMDAR autoimmune encephalitis, concerning electroencephalographic findings, 19 patients had a normal EEG result (43.2%), 18 had cortical dysfunction (40.9%), 7 had epileptiform reports (15.9%), and only 1 had a Delta Brush report (2.3%). The functional outcome of patients at 3 months measured by the modified Rankin Scale (mRS) was as follows: 3 patients without disability (6.8%), 6 patients with mild disability (13.6%), 17 patients with mild to moderate disability (38.6%), 9 patients with moderate to severe disability (20.5%), 1 patient bedridden (2.3%), and 2 deceased (5.6%).

Conclusions: In our study, no association was found between an abnormal electroencephalographic pattern and a worse functional prognosis at 3 months in patients with autoimmune encephalitis. Although the electroencephalogram analyzed is the initial one, it would be necessary to assess later whether the persistence of abnormalities in the electroencephalogram is related to a greater number of sequelae and disabilities.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Neurofisiología. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 30, Servicio de Neurología. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Neurología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-6400-2564^a, 0000-0002-5441-2647^b, 0000-0003-1028-6885^c, 0009-0006-5670-4324^d

Palabras clave

Enfermedades Autoinmunes del Sistema Nervioso
 Receptores de N-Metil-D-Aspartato
 Pronóstico
 Electroencefalograma

Keywords

Autoimmune Diseases of the Nervous System
 Receptors, N-Methyl-D-Aspartate
 Prognosis
 Electroencephalogram

Fecha de recibido: 28/12/2023

Fecha de aceptado: 31/07/2024

Comunicación con:

Julián Alberto Hernández Domínguez
 dr.alejo.aguilar.neurologo@gmail.com
 55 4717 0610

Cómo citar este artículo: Aguilar-Vázquez CA, Ruvalcaba-Sánchez ND, Hernández-Domínguez JA *et al.* Patrones electroencefalográficos y su asociación con el pronóstico funcional en encefalitis autoinmune anti-NMDA. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2024;62(6):e6006. doi: 10.5281/zenodo.13306743

Introducción

Con los recientes avances en las pruebas diagnósticas y en la neuroinmunología, los factores autoinmunes han ganado mayor reconocimiento como causas de encefalitis. La encefalitis autoinmune es una variedad de encefalitis causada por un mecanismo inmunológico.¹ Se han descrito actualmente diversos tipos de encefalitis autoinmune en los cuales los anticuerpos son dirigidos contra proteínas o receptores neuronales excitatorios o inhibitorios implicados en diversas vías neuronales.² Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades que incluye diferentes variantes, una de las más frecuentes es la causada por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).³ El cuadro clínico consiste en manifestaciones psiquiátricas, movimientos anormales y crisis epilépticas.⁴ Siendo esta una afección médica potencialmente mortal, que afecta a pacientes de todas las edades y provoca alta morbilidad en la población económicamente activa, se busca ampliar opciones que nos ayuden a determinar de manera más oportuna formas clínicas severas para incidir en su tratamiento de manera más temprana y mejorar pronóstico a corto y largo plazo.⁵ En la literatura mundial se describe que en la encefalitis anti-NMDA los electroencefalogramas son normales en el 7 al 14% de los casos en la etapa inicial de la enfermedad; sin embargo, se encontró una desaceleración generalizada en ciertas etapas de la enfermedad, con mayor incidencia en el período pico de la enfermedad y durante la hospitalización aguda.⁶ La desaceleración focal se observó relativamente por igual en las etapas tempranas y tardías de la enfermedad en un estudio y osciló entre el 13 y el 67% de los casos que informaron estos resultados específicamente. La actividad delta rítmica generalizada se describió en el 23%. La actividad delta rítmica se observó en circunstancias clínicas específicas, como en la etapa florida de la enfermedad, así como en aquellos que estaban comatosos.⁷ Un estudio realizado por Parwani *et al.*, en 2021, mostró que las convulsiones estuvieron presentes en el 71.48% de los pacientes, el estado epiléptico se informó en el 30.2% y el patrón *extreme delta brush* se observó en el 30.89% de pacientes con convulsiones. El rango de 90 patrón *delta brush* es del 5.9 al 33% entre los estudios.⁸ El patrón *delta brush* se asoció, en general, a una mayor duración de la estancia hospitalaria, mayor ingreso en la UCI y mayor incidencia de estado epiléptico. Se ha postulado que en la encefalitis NMDA hay una alteración de la actividad neuronal rítmica. Cuando los anticuerpos se bloquean y se dirigen al receptor NMDA, la actividad neuronal rítmica se altera, lo que lleva al patrón *delta brush* único.⁹ Otra teoría sugiere que la actividad *delta* se debe a anomalías focales en el cerebro, y la superposición de las ondas beta está relacionada con las alteraciones de los receptores NMDA. En este estudio se determinará si ciertos patrones en el electroencefalograma tienen relación con el pronóstico

funcional de los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR a su egreso.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico, longitudinal-transversal, con cohorte retrospectiva. La población fueron las personas con diagnóstico de encefalitis autoinmune contra receptor NMDA hospitalizadas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero 2015 a junio del 2021. El muestreo fue consecutivo no probabilístico. La selección de pacientes se realizó una vez que el protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación, con aprobación, a su vez, del consentimiento informado y conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud y Declaración de Helsinki, número de aprobación R-2022-3601-090 concedido por el Comité Local de investigación en Salud No. 3601 del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Se revisaron los internamientos asociados a pacientes con diagnóstico definitivo de encefalitis autoinmune anti-NMDAR de acuerdo con los criterios del 2016, documentándose 44 pacientes. Se descartó a los pacientes con positividad a otros anticuerpos de membrana neuronal. Se revisaron los expedientes clínicos y se obtuvieron los siguientes datos durante su hospitalización: exploración clínica, evolución clínica, estudios de extensión de laboratorio y gabinete, se evaluó el registro electroencefalográfico durante la hospitalización. En los primeros tres días de hospitalización fue cuando se tomó el electroencefalograma a evaluar, y se incluyó como muestra los pacientes que únicamente llevaban menos de 14 días de inicio de síntomas. Posterior a ello, se evaluó la funcionalidad que tuvieron los pacientes tres meses después del inicio de la sintomatología, a partir de la *escala funcional de Rankin modificada* (mRS), la mayoría de ellos por consulta externa. Se realizó recolección de datos de expedientes clínicos en el periodo de un año (mayo del 2021 a mayo del 2022). Se calculó el tamaño de muestra utilizando OpenEpi a partir de un 50% de frecuencia hipotética del factor de resultado de la población con un límite de confianza de un 15% para un solo centro, para tener un intervalo de confianza del 95% se requieren estudiar a 42 pacientes, fórmula del tamaño de muestra: Tamaño de la muestra $n = \frac{[EDFF * Np(1-p)]}{[(d2/Z21-\alpha/2 * (N-1) + p * (1-p))]$. Se incluyeron variables demográficas como: antecedentes personales patológicos, síntomas y signos relacionados con encefalitis autoinmune anti-NMDAR como disautonomías, síndrome encefalítico/encefalopático, catatonía, discinesias, datos de focalidad (como síndrome piramidal o crisis convulsivas), resultados de paraclínicos (como resonancia magnética y electroencefalograma), tipo de tratamientos recibidos, tipo de hospitalización de los pacientes

a cargo del servicio de Neurología y escala funcional mRS a los tres meses de iniciar el cuadro inflamatorio. En el análisis estadístico descriptivo se obtuvieron medidas de tendencia central para las variables demográficas, y así medir frecuencias. En el análisis estadístico inferencial, respecto al análisis bivariado, se realizó de acuerdo con las curvas de normalidad que permitieron utilizar prueba de *t* de Student o la prueba de *U* de Mann-Whitney, así también para las variables cualitativas se realizó Chi cuadrada. En el análisis multivariado se tomó en cuenta como representativas aquellas con significancia estadística ($p < 0.05$).

Resultados

Se incluyeron un total de 44 pacientes, 26 (59.1%) mujeres y 18 (41.9%) hombres, con una mediana de edad de 24 (RIC [rango intercuartil]: 20-43), con una mediana de días de estancia intrahospitalaria de 26 (RIC: 16.25-45.75) y una mediana de días de estancia en unidad de terapia intensiva de 8 (RIC: 5.5-12.5). Dentro de las manifestaciones clínicas, las más frecuentes fueron parte del espectro de los trastornos del movimiento presentando ataxia (100%), mioclonías y distonía (86.4%), hipoventilación (81.4%), síndrome piramidal (61.4%), signos atáxicos e insomnio, con una frecuencia del 54.5%. El resto de signos clínicos y su frecuencia se reportan en el cuadro I.

Agrupándolos por síndromes clínicos los más frecuentes fueron: alteraciones del estado de despierto, alteraciones conductuales y catatonía. Frecuencias de los síndromes clínicos descritos en la figura 1.

En relación con los hallazgos electroencefalográficos 19 pacientes tuvieron un resultado de EEG normal (43.2%), 18 pacientes con resultado de disfunción cortical (40.9%), 7 con reporte de equivalente epileptiforme (15.9%) y solo 1 con reporte de *Delta Brush* (2.3%).

El tipo de tratamiento administrado fue esteroide a base de metilprednisolona a 43 pacientes (97.7%), inmunoglobulina a 36 pacientes (86.1%), plasmaféresis a 4 pacientes (9.1%), rituximab 16 (34.6%) y terapia electroconvulsiva en 2 pacientes (4.5%). El tipo de hospitalización fue: en piso general, 36 pacientes (81.8%), y en unidad de cuidados intensivos, 8 pacientes (18.2%).

El desenlace funcional de los pacientes a los tres meses medido por escala de Rankin modificada (mRS) fueron: 3 pacientes sin discapacidad (6.8%), 6 pacientes con discapacidad leve (13.6%), 17 pacientes con discapacidad leve a moderada (38.6%), discapacidad moderada a severa en 9 pacientes (20.5%), 1 paciente confinado a cama (2.3%) y 2 con muerte (5.6%).

Se realizó prueba exacta de Fisher para establecer si es que hay asociación entre el pronóstico funcional de los pacientes medido por escala de Rankin modificada a los tres meses con el tipo de patrón electroencefalográfico determinado durante la hospitalización. En nuestra población, el patrón electroencefalográfico encontrado con mayor frecuencia fue un patrón normal con un 43%, seguido de disfunción cortical generalizada en el 40.9% y patrón epileptiforme en el 7.9%, presentando el *delta brush* en menos del 3%. Se agruparon los patrones en no epileptiformes (normal y disfunción cortical generalizada) y epileptiformes (patrón epileptiforme y *delta brush*) y se dividió el desenlace funcional medido por escala de Rankin modificada en pacientes sin discapacidad significativa (puntaje de 0 a 2) y con discapacidad significativa (puntaje de 3 a 6).

En el análisis bivariado, al compararse los pacientes con patrones electroencefalográficos no epileptiformes con discapacidad no significativa y patrones epileptiformes con discapacidad significativa, no se logró establecer una relación directa entre la presencia de patrones electroencefalográficos anormales y desenlace funcional ($p: 0.086$) (cuadro II).

Discusión

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA es una entidad clínica descrita por primera vez en 2007 como parte de los síndromes neurológicos paraneoplásicos. Es una enfermedad relativamente nueva, por lo que aún sigue siendo frecuentemente infradiagnosticada. La mayoría de los estudios que hablan sobre variables sociodemográficas, clínica, tratamiento y factores pronósticos y desenlace se han llevado a cabo en países desarrollados;¹⁰ la mayoría de los estudios en Latinoamérica solo cuentan con muestras pequeñas o solo son reportes de casos.¹¹ Esto lleva a realizar estudios que permitan determinar si ciertos factores clínicos, estudios de laboratorio o gabinete pueden predecir el riesgo de complicaciones o desenlace a largo plazo, con la finalidad de iniciar tratamiento de manera oportuna o utilizar más líneas de tratamiento, lo que pudiera impactar en el pronóstico funcional y mortalidad de los pacientes.¹²

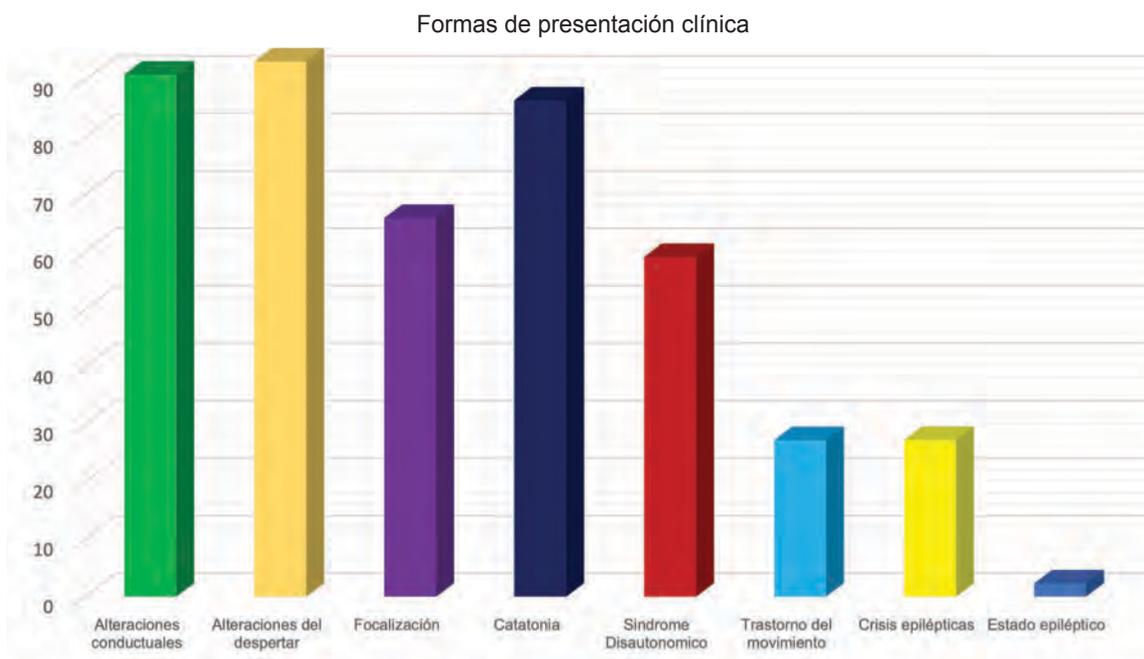
En este estudio incluimos a 44 pacientes con el diagnóstico de encefalitis autoinmune Anti-NMDAR hospitalizados durante el periodo del 2015 al 2021, de los cuales se obtuvieron características clínicas, tipo de tratamiento utilizado, tipo de hospitalización, resultados de estudios de gabinete (resonancia magnética, anticuerpos, biometría hemática, etc.) y resultados del electroencefalograma, con pronóstico funcional medido por medio de escala de Rankin modificada. En nuestro estudio había un predominio en mujeres (59%) siendo poco más bajo de lo que se denomina en la literatura mundial (65%). La edad de nuestra población es

Cuadro I Características generales de los 44 pacientes con encefalitis autoinmune anti NMDA incluidos en este estudio, en el periodo de 2015-2021

Características generales de la población <i>n</i> = 44			
Variables			
Edad 24 (20-43 años)		Psicosis	19 (43.2)
Días de estancia hospitalaria ^a 26 (16.25-45.75)		Labilidad emocional	20 (45.5)
		Disartria	20 (45.5)
Sexo	<i>n</i> (%)	Discinesias faciales	20 (45.5)
Femenino	26 (59.1)	Discinesias orolinguales	16 (36.4)
Masculino	18 (40.1)	Signos piramidales	27 (61.4)
Clínica	<i>n</i> (%)	Reflejos atáxicos	24 (54.5)
Encefalopatía	3 (6.8)	Distonía	38 (86.4)
Somnolencia	15 (34.1)	Ataxia	44 (100)
Insomnio	24 (54.5)	Mioclonía	38 (86.4)
Catatonia	17 (38.6)	Hipoventilación	36 (81.8)
Disautonomía	19 (43.2)	Crisis epilépticas	12 (27.3)
Alucinaciones	24 (54.5)	Estado epiléptico	2 (5.6)
Hallazgos Electroencefalograma al interamineto	<i>n</i> (%)		
Normal	19 (43.2)		
Disfunción cortical	18 (40.9)		
Epileptiforme	7 (15.9)		
Delta brush	1 (2.3)		
Tratamiento	<i>n</i> (%)		
Esteroide	43 (97.7)		
Inmunoglobulina	36 (86.1)		
Plasmaféresis	4 (9.1)		
Rituximab	16 (34.6)		
Terapia electroconvulsiva	2 (4.5)		
Tipo de hospitalización	<i>n</i> (%)		
Hospitalización general	36 (81.8)		
UCI	8 (18.2)		
Funcionalidad a los tres meses de inicio de síntomas	<i>n</i> (%)		
Escala Rankin modificada			
Sin discapacidad	6 (13.8)		
Discapacidad leve	9 (20.4)		
Discapacidad leve a moderada	17 (38.6)		
Discapacidad moderada a severa	9 (20.5)		
Confinado a cama	1 (2.3)		
Muerte	2 (4.5)		

UCI: unidad de cuidados intensivos

Figura 1 Síndromes clínicos más frecuentes, en 44 pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti NMDA en el periodo de 2015-2021



Se muestra la frecuencia de diferentes manifestaciones clínicas frecuentes en los pacientes con encefalitis autoinmune anti-NMDAR

Cuadro II Descripción de Análisis bivariado entre las características del electroencefalograma y la escala Rankin modificada, de los pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune anti NMDA en el periodo de 2015-2021

Escala de Rankin modificada			
Características de electroencefalograma	Sin discapacidad significativa	Con discapacidad significativa	p*
	n (%)	n (%)	
Electroencefalograma no epileptiforme	24 (64.9)	13 (35.1)	0.086
Electroencefalograma epileptiforme	2 (28.6)	5 (71.4)	

*Chi cuadrada

muy cercana a lo encontrado en poblaciones europeas y americana (edad media de 23 años),¹² lo que coincide con la diferencia de sexo en muchos trastornos inmunitarios. La presentación clínica más frecuente de nuestro estudio fue el síndrome atáxico y distónico, mientras que en la literatura se menciona que la manifestación psiquiátrica (en adultos) es la más predominante (hasta el 80%),¹² siendo en nuestro estudio un síntoma que se evaluó como psicosis y estuvo presente en un 43% de los pacientes estudiados. Otras manifestaciones clínicas identificadas durante nuestra revisión son: dificultades en la memoria, inestabilidad autonómica, convulsiones e hipoventilación, que llegan a estar presentes en más de la mitad de los pacientes con el padecimiento. Se ha establecido que las convulsiones aisladas son más frecuentes en hombres que en mujeres por razones que no están claras, lo cual coincide con nuestro estudio, en el que de 12 pacientes con crisis convulsivas,

8 (18%) eran hombres y 4 eran mujeres (9%). Aproximadamente, un 80 a 85% de los pacientes responden favorablemente al tratamiento inmunosupresor,¹³ aunque también puede influir si el paciente tiene una lesión tumoral asociada al desarrollo de la encefalitis. Una proporción de pacientes evoluciona a formas clínicas más severas, ameritando hospitalización a largo plazo.¹⁴ En nuestra población se usó esteroide en un 97% de los pacientes y solo en un paciente se decidió usar otro tipo de terapia inicial por tener contraindicación inicial por infección concomitante. En el 86.1% se usó terapia de segunda línea por la poca mejoría inicial que presentaron al esquema inicial y como tercer escalón fue preferido el uso de rituximab (34.6%) antes que el uso de plasmaféresis, en parte debido a que puede contrarrestar el efecto inicial del uso de la inmunoglobulina intravenosa.

Como se ha comentado previamente, hay variables clí-



nicas al ingreso y durante la hospitalización que se asocian a un peor pronóstico. Con una frecuencia no despreciable los estudios de imagen, como la resonancia magnética y las características del líquido cefalorraquídeo con nivel de células y proteínas, pueden estar dentro de la normalidad (aproximadamente en el 40%),¹⁵ siendo más confiable el electroencefalograma, el cual se presenta con un patrón anormal con mayor frecuencia (hasta el 54%). Sin embargo, aunque fueron más frecuentes los hallazgos anormales en el electroencefalograma, no logramos tener una asociación directa con el pronóstico desfavorable al evaluar la funcionalidad a los tres meses. Aneja *et al.* reportaron que entre las variantes clínicas relacionadas con mal pronóstico y riesgo de complicaciones estaban: la fiebre persistente, la disminución del estado de despierto y las crisis epilépticas generalizadas.¹⁶ En cuanto a los estudios paraclínicos no hubo diferencia en el pronóstico relacionado con los hallazgos de resonancia magnética, ni por las características de líquido cefalorraquídeo, títulos de anticuerpos en LCR, solo encontrándose relación con peor desenlace con ratios más elevados del índice de neutrófilo/linfocito al ingreso de los pacientes, no encontrando relación con el patrón electroencefalográfico.

Zhang *et al.* mencionan en su estudio que el 31.5% de los pacientes con formas clínicas más graves, a comparación del grupo con forma clínica no grave, presentaba una mayor proporción de crisis epilépticas, trastornos del movimiento, alteración del estado de despierto, alteraciones autonómicas e hipoventilación central.¹⁷ Por electroencefalograma presentaban con mayor frecuencia enlentecimiento generalizado y por resonancia magnética mayor cantidad de lesiones a nivel cortical.¹⁸ En los hallazgos por electroencefalograma, estudios como el de Nathoo¹⁹ y Sonderen²⁰ han reportado un peor pronóstico funcional relacionado con la presencia del patrón *delta brush*, aunque este patrón es poco frecuente (< 30%), se ha asociado a mayor número días de estancia intrahospitalaria, así como a necesidad de internamiento en la unidad de cuidados intensivos y puntaje de escala de mRS de más de 3. En nuestro estudio únicamente un paciente presentó este patrón electroencefalográfico, una posible razón de esto es que en nuestra unidad de tercer nivel de atención varios pacientes tienen una valoración inicial y seguimiento por hospitales regionales de segundo nivel, en donde muchas veces se inicia un tratamiento inicial que puede alterar el curso normal de la enfermedad.

Otros patrones anormales descritos son: presencia de pérdida del gradiente anteroposterior,²¹ enlentecimiento generalizado (que es el que se presenta con mucha mayor frecuencia) y presencia de actividad delta rítmica generali-

zada.²² Aunque estos patrones se presenten en mayor porcentaje que el patrón *delta brush*,²³ aún se encuentra en controversia si es que cierto tipo de patrón electroencefalográfico es determinante o tiene impacto en el desenlace funcional de los pacientes a su egreso y largo plazo.²⁴

Finalmente, con respecto a las limitaciones del estudio, consideramos que como se mencionó previamente pudieran encontrarse otras variables aparte del estudio por electroencefalograma,²⁵ sobre todo las variables clínicas, los antecedentes de comorbilidades o el retraso en el inicio de tratamiento, los cuales pudieran modificar el pronóstico funcional a largo plazo.²⁶

Conclusiones

Diversos estudios han descrito previamente los síndromes clínicos más frecuentes y los factores de riesgo, pero pocos estudios han descrito si los patrones electroencefalográficos iniciales se asocian a un peor desenlace global funcional a mediano plazo. La mayoría de los pacientes de nuestra población presentaron un electroencefalograma con patrón normal y anormal. El poder estadístico del estudio y la variedad de resultados pueden relacionarse con el momento del registro del electroencefalograma. En nuestro estudio no se logró encontrar una asociación entre un patrón electroencefalográfico anormal al inicio de la enfermedad con un peor pronóstico funcional a tres meses, aunque el electroencefalograma que se tomó para el análisis es el inicial. Habría que valorar posteriormente si es que la persistencia de anomalía en el electroencefalograma al mes y a los tres meses del diagnóstico de la enfermedad se relaciona con mayor cantidad de secuelas e incapacidad, con la finalidad de detectar qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento más agresivo.

Consideramos también que otros factores clínicos y relacionados con la hospitalización pudieran influir en el pronóstico de la enfermedad, se cree que este proyecto generó nuevas interrogantes, pudiendo extenderse posteriormente la cantidad de pacientes que se necesitan estudiar y el control de manera más frecuente por medio de electroencefalogramas, además de realizarse medidas por medio de otro tipo de escalas funcionales, ya que el mRS solo mide pronóstico motor.

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

Referencias

1. Samanta D, Lui F. Anti-NMDA Receptor Encephalitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551672/>.
2. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1045-1057. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
3. López-Chiriboga AS, Flanagan EP. Diagnostic and Therapeutic Approach to Autoimmune Neurologic Disorders. *Semin Neurol.* 2018;38(3):392-402. doi: 10.1055/s-0038-1660819.
4. Yang S, Yang L, Liao H, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Children With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Front Pediatr.* 2021;9:605042. doi: 10.3389/fped.2021.605042.
5. Gong Z, Lao D, Huang F, et al. Risk Factors and Prognosis in Anti-NMDA Receptor Encephalitis Patients with Disturbance of Consciousness. *Patient Relat Outcome Meas.* 2023;14:181-192. doi: 10.2147/PROM.S411260.
6. Zhang Y, Liu G, Jiang MD, et al. Analysis of electroencephalogram characteristics of anti-NMDA receptor encephalitis patients in China. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(7):1227-1233. doi: 10.1016/j.clinph.2017.04.015.
7. Freund B, Ritzl EK. A review of EEG in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2019;332:64-68. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.010.
8. Parwani J, Ortiz JF, Alli A, et al. Understanding Seizures and Prognosis of the Extreme Delta Brush Pattern in Anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(9):e18154. doi: 10.7759/cureus.18154.
9. Kolls BJ, O'Keefe YA, Sahgal AK. Autoimmune Encephalitis: NMDA Receptor Encephalitis as an Example of Translational Neuroscience. *Neurotherapeutics.* 2020;17(2):404-413. doi: 10.1007/s13311-020-00861-2.
10. Viswanathan LG, Siddappa SA, Nagappa M, et al. Spectrum and Evolution of EEG Changes in Anti-NMDAR Encephalitis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021;24(3):396-400. doi: 10.4103/aian.AIAN_882_20.
11. Balu R, McCracken L, Lancaster E, et al. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2019;92(3):e244-e252. doi: 10.1212/WNL.0000000000006783.
12. Lynch DR, Rattelle A, Dong YN, et al. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical Features and Basic Mechanisms. *Adv Pharmacol.* 2018;82:235-260. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.005.
13. Yu Y, Wu Y, Cao X, et al. The Clinical Features and Prognosis of Anti-NMDAR Encephalitis Depends on Blood Brain Barrier Integrity. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;47:102604. doi: 10.1016/j.msard.2020.102604.
14. Lim JA, Lee ST, Moon J, et al. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. *Ann Neurol.* 2019;85(3):352-358. doi: 10.1002/ana.25421.
15. Ueda J, Kawamoto M, Hikiami R, et al. Serial EEG findings in anti-NMDA receptor encephalitis: correlation between clinical course and EEG. *Epileptic Disord.* 2017;19(4):465-470. doi: 10.1684/epd.2017.0942.
16. Aneja S, Sharma S. Diagnosis and Management of Acute Encephalitis in Children. *Indian J Pediatr.* 2019;86(1):70-75. doi: 10.1007/s12098-018-2775-0.
17. Zhang M, Li W, Zhou S, et al. Clinical Features, Treatment, and Outcomes Among Chinese Children With Anti-methyl-D-aspartate Receptor (Anti-NMDAR) Encephalitis. *Front Neurol.* 2019;10:596. doi: 10.3389/fneur.2019.00596.
18. Moise AM, Karakis I, Herlopian A, et al. Continuous EEG Findings in Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurophysiol.* 2021;38(2):124-129. doi: 10.1097/WNP.0000000000000654.
19. Nathoo N, Anderson D, Jirsch J. Extreme Delta Brush in Anti-NMDAR Encephalitis Correlates With Poor Functional Outcome and Death. *Front Neurol.* 2021;12:686521. doi: 10.3389/fneur.2021.686521.
20. Sonderen AV, Arends S, Tavy DLJ, et al. Predictive value of electroencephalography in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(10):1101-1106. doi: 10.1136/jnnp-2018-318376.
21. Morris H, Kaplan PW, Kane N. Electroencephalography in encephalopathy and encephalitis. *Pract Neurol.* 2023;pn-2023-003798. doi: 10.1136/pn-2023-003798.
22. Gillinder L, Warren N, Hartel G, et al. EEG findings in NMDA encephalitis - A systematic review. *Seizure.* 2019;65:20-24. doi: 10.1016/j.seizure.2018.12.015.
23. Steriade C, Hantus S, Moosa ANV, et al. Extreme delta - With or without brushes: A potential surrogate marker of disease activity in anti-NMDA-receptor encephalitis. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(10):2197-2204. doi: 10.1016/j.clinph.2018.02.130.
24. De Bruijn MAAM, Van Sonderen A, Van Coevorden-Hameete MH, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology.* 2019;92(19):e2185-e2196. doi: 10.1212/WNL.0000000000007475.
25. Zhang X, Wang C, Zhu W, et al. Factors Affecting the Response to First-Line Treatments in Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *J Clin Neurol.* 2019;15(3):369-375. doi: 10.3988/jcn.2019.15.3.369.
26. Qiu X, Zhang H, Li D, et al. Analysis of Clinical Characteristics and Poor Prognostic Predictors in Patients With an Initial Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol.* 2019;10:1286. doi: 10.3389/fimmu.2019.01.

Colt zinc Hazael Hernández-Jardón^{1a}, Leora Velásquez-Pérez^{2b}

Resumen

Introducción: el síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polirradiculoneuropatía inmunomediada generalmente post-infecciosa, es la primera causa de parálisis flácida aguda a nivel mundial.

Objetivo: describir las características epidemiológicas, clínicas y comportamiento del síndrome de Guillain-Barré.

Material y métodos: se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con SGB del 2012-2022, y se obtuvo información de variables epidemiológicas y clínicas. Se calculó la incidencia por cada uno de los años de estudio y la tendencia para el periodo de estudio mediante el coeficiente de correlación de Pearson, considerando estadísticamente significativo $p \leq 0.05$.

Resultados: se obtuvo un total de 477 casos, el 67% eran hombres, dentro de las comorbilidades, las toxicomanías estuvieron presentes en el 31% de los casos. La mayoría de los casos fueron precedidos por un cuadro infeccioso gastrointestinal. El fenotipo más frecuente fue la neuropatía axonal motora aguda. El 29% se presentó en verano. Se observó una tendencia estadísticamente significativa al incremento ($p \leq 0.05$) y una mortalidad de 2.5% con predominio en la variedad axonal.

Conclusiones: los resultados de este estudio abarcan un periodo relativamente amplio comparado con otras revisiones, los hallazgos concuerdan con estudios previos. El SGB mostró una tendencia estadísticamente significativa al incremento.

Abstract

Background: Guillain-Barré syndrome (GBS) is an immune-mediated polyradiculoneuropathy, generally post-infectious, and is the leading cause of acute flaccid paralysis worldwide.

Objective: To describe the epidemiological, clinical and behavioral characteristics of Guillain-Barré syndrome.

Material and methods: An observational, cross-sectional and descriptive study was carried out. The records of all patients with GBS from 2012-2022 were reviewed, and information on epidemiological and clinical variables was obtained. The incidence was calculated for each of the study years and the trend for the study period using the Pearson correlation coefficient, considering $p \leq 0.05$ statistically significant.

Results: A total of 477 cases were obtained, 67% were men, among the comorbidities, drug addictions were present in 31% of the cases. Most cases were preceded by a gastrointestinal infectious condition. The most common phenotype was acute motor axonal neuropathy. 29% showed up in summer. A statistically significant tendency to increase was observed ($p \leq 0.05$) and a mortality of 2.5% with predominance in the axonal variety.

Conclusions: The results of this study cover a relatively long period compared to other reviews, the findings agree with previous studies. GBS showed a statistically significant tendency to increase.

¹Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Programa de Servicio Social. Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Departamento de Epidemiología. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0001-4058-3269^a, 0000-0002-3581-9580^b

Palabras clave

Epidemiología
Síndrome de Guillain-Barré
Enfermedades Autoinmunes
Polirradiculoneuropatía

Keywords

Epidemiology
Guillain-Barre Syndrome
Autoimmune Diseases
Polyradiculoneuropathy

Fecha de recibido: 21/02/2024

Fecha de aceptado: 31/07/2024

Comunicación con:

Leora Velásquez Pérez

 leoravelasquez@hotmail.com 55 5606 3822, extensión 1068

Cómo citar este artículo: Hernández-Jardón CH, Velásquez-Pérez L. Aspectos epidemiológicos y clínicos del síndrome de Guillain-Barré, 2012-2022. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6119. doi: 10.5281/zenodo.13306747



Introducción

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda inmunomediada, mayormente simétrica, ascendente, arrefléxica y desmielinizante.^{1,2}

Es la principal causa de parálisis flácida neuromuscular aguda en el mundo, con una incidencia de 0.6 a 4.0 casos por cada 100,000 habitantes al año.³

Es consecuencia de una respuesta inmunológica aberrante hacia el nervio periférico, que suele ser precedida por un evento desencadenante, como una infección o la aplicación reciente de una vacuna.⁴ Se ha reportado su relación con distintos agentes, que pueden ser bacterias o virus, como el SARS-CoV-2.^{5,6}

Clínicamente se clasifica en fenotipos: *polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda* (AIDP), *neuropatía axonal motora aguda* (AMAN) y *neuropatía axonal sensitivo-motora aguda* (AMSAN). Dentro del espectro clínico se encuentra el *síndrome de Miller Fisher* (SMF). En Europa y Norteamérica la variedad más frecuente es la AIDP, mientras que en Asia y Sudamérica es la AMAN.⁷ Otra variedad es la variante *faringo-cérvido-braquial* (FCB).^{3,8} El diagnóstico es clínico, mediante el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y las velocidades de conducción nerviosa (VCN), que en etapas tempranas pueden mostrarse sin alteraciones.⁵ El tratamiento se basa en la administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) o plasmaféresis.^{1,5}

Pocos estudios describen la incidencia, tendencia y características clínicas del SGB en sus diferentes fenotipos.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo. Se incluyó una cohorte de pacientes con SGB del 2012 al 2022 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNNyN). Se revisaron expedientes clínicos, se obtuvo información de variables como: edad, sexo, lugar de residencia y comorbilidades, que se agruparon de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 (CIE-10),⁹ estaciones del año de presentación, fenotipo, antecedentes infecciosos, vacunales, traumáticos y quirúrgicos, enfermedades transmitidas por vector, características clínicas (simetría, progresión, reflejos, sensibilidad, debilidad, afectación de nervios craneales, disautonomías, disfunción respiratoria), tiempo transcurrido entre el inicio de los signos y síntomas y la instalación de la parálisis, días de estancia hospitalaria, disociación albumino-citológica, tratamientos y desenlace clínico. El espectro clínico se agrupó de acuerdo a los fenotipos: AIDP, AMAN, AMSAN, SMF y FCB.

En cuanto a la vacunación, el punto de corte fue de 52 días para considerarlo un evento supuestamente atribuible a la vacunación (ESAVI).¹⁰ Se consideró disociación albumino-citológica en LCR la elevación de proteínas ≥ 45 mg/dL con células ≤ 10 / μ L. Las variantes electrofisiológicas se clasificaron con los criterios de Rajabally.¹¹ La información se analizó con el paquete estadístico SPSS versión 26. Se obtuvieron frecuencias simples, medidas de tendencia central y dispersión; se empleó la Chi cuadrada de Mantel y Haenszel para comparar proporciones o corrección de Yates en caso de obtener valores esperados < 5 .

Para la incidencia se empleó como numerador el total de casos nuevos atendidos por año durante el período de estudio, sobre el total de la población atendida por primera vez durante el mismo periodo de tiempo, empleando como base 100 casos/año. La tendencia a través del periodo de estudio se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson, se consideró estadísticamente significativo toda $p < 0.05$.

Resultados

Se detectaron en total 477 casos, 321 (67.3%) hombres y 156 (32.7%) mujeres, con una razón de 2:1. El promedio de edad fue de 45 años, con una desviación estándar (DE) de ± 15.98 .

En cuanto al lugar de residencia, 229 (48%) residían en Ciudad de México, 152 (31.9%) en el Estado de México, 92 (19.3%) en provincia y solo 4 (0.8%) en el extranjero.

En relación las comorbilidades, el 31% tenía toxicomanías, enfermedades del sistema circulatorio, el 18%; endocrinológicas, nutricionales y metabólicas, el 17%; tumores y neoplasias, el 7% y el 27% fueron infecciosas y parasitarias, del sistema digestivo, respiratorio, nervioso, de la piel y tejido subcutáneo y algunas malformaciones congénitas.

El consumo de alcohol fue la toxicomanía más frecuentemente identificada, con 104 pacientes (70%), seguida de las consideradas ilícitas (marihuana, cocaína, cristal, piedra, PVC y otros inhalantes) en el 44%.

Al analizar los fenotipos, el principal fue la variedad AMAN con 202 casos (42.3%), seguido de la AIDP con 148 casos (31%); el SMF con 57 (11.9%), la AMSAN con 45 (9.4%) y en último FCB con 25 (5.2%).

La mayor frecuencia de casos reportados se produjo durante el verano con 137 (29%) casos, seguido del otoño con 126 (26%) casos, primavera con 11 (23%) casos e invierno con 103 (22%) casos. Se observó que tanto para la AIDP, AMAN, FCB y SMF la mayor presentación se dio

durante el verano y para la AMSAN en otoño. Durante el periodo de estudio (2012-2022) se observó una tendencia al incremento estadísticamente significativa $r = 0.675$ y una $p = 0.023$ (figura 1).

Del total de los casos detectados, 339 (71%) presentaron un evento previo al cuadro clínico, siendo los principales: infecciones, 291 (86%); antecedente vacunal, 38 (11%); evento traumático o quirúrgico, 7 (2%), y picadura de insecto, 3 (1%). La distribución por fenotipo se muestra en el cuadro I.

De acuerdo con el antecedente vacunal, 28 (74%) casos se debieron a la vacuna contra la covid-19, 6 (16%) casos a la de la influenza estacional, 3 (8%) casos al toxoide tetánico y 1 (3%) caso a la vacuna triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis).

Con respecto al tiempo promedio de días transcurridos entre el evento previo y el inicio de la sintomatología, el mayor fue para la variedad AMAN y FSB, y el menor para la variedad AMSAN, sin diferencias estadísticamente significativas. Los días entre el inicio del primer síntoma y la

instauración del cuadro clínico no mostraron diferencias entre los distintos fenotipos del SGB. En relación con la estancia hospitalaria, la variedad FCB tuvo un promedio de 37 días de estancia, mientras que el SMF y la AIDP tuvieron un promedio de 17 días ($p \leq 0.05$) (cuadro II).

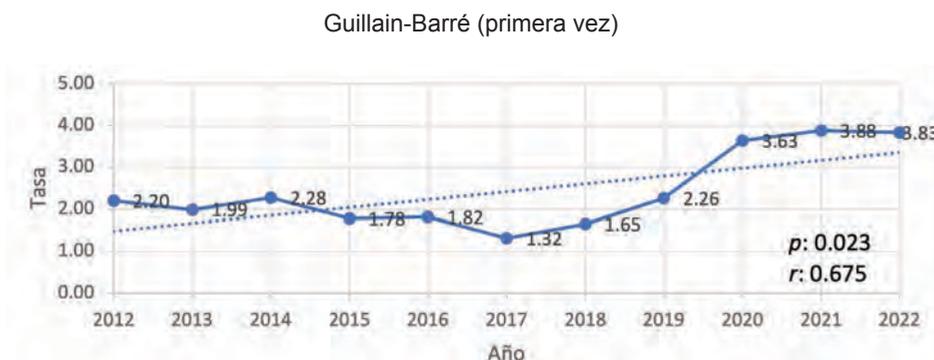
Las características clínicas para las distintas variedades se muestran en el cuadro III.

De los 477 pacientes, 282 (59.1%) tuvieron alteraciones en los NC. El más afectado fue el VII, con 204 casos (72.3%), seguido del IX y X, con 168 (59.6%) y 167 (59.2%); el XI, con 105 casos (37.2); el VI, con 98 (34.8%); el II, I con 94 casos (33.3%) y con porcentajes mucho menores el IV, XII, V y II (21.3%, 19.1%, 9.9% y 1.77%), respectivamente.

La información con respecto a los métodos diagnósticos y tratamiento, presentan en el cuadro IV.

En lo referente al desenlace clínico, el 95.8% de los pacientes egresó por mejoría, el 1.7% fue referido a otras unidades hospitalarias por contar con derechohabencia y

Figura 1 Tendencia de los casos de síndrome de Guillain-Barré atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, 2012-2022



r: coeficiente de correlación de Pearson; p: nivel de significancia estadística

Cuadro I Antecedentes de los eventos previos al cuadro clínico pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, 2012-2022

Categoría	AMAN (%)	AIDP (%)	AMSAN (%)	SMF (%)	FCB (%)	p
Gastrointestinal	62.5	40.2	39.3	36.4	30.8	0.00
Respiatoria	25.0	41.2	35.7	50.0	38.5	0.01
Genitourinaria	0.7	2.9	3.6	4.5	0	NS
Vacunal	9.9	13.7	10.7	4.5	30.8	0.06
Traumático/Quirúrgico	2.0	1.0	10.7	0.0	0.0	NS
Insecto/Vector	0.0	1.0	0.0	4.5	0.0	NS
Total	100	100	100	100	100	

AMAN: neuropatía axonal motora aguda; AIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; AMSAN: neuropatía axonal sensitivo-motora aguda; SMF: síndrome de Miller Fisher; FCB: faringo-cérvico-braquial; %: porcentaje; p: significancia estadística; NS: no significativo

Cuadro II Temporalidad entre eventos previos, primeras manifestaciones y el cuadro clínico del Síndrome de Guillain-Barré en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, 2012-2022

Intervalos de Tiempo (días)	AMAN x̄ ± DE	AIDP x̄ ± DE	AMSAN x̄ ± DE	SMF x̄ ± DE	FCB x̄ ± DE	p
Evento previo	9 ± 6	9 ± 6	6.5 ± 4.6	9 ± 6	9 ± 8	0.31
Primer síntoma e instauración	2 ± 2	3 ± 3	27 ± 2	3 ± 1	2 ± 2	0.71
Días de estancia	24 ± 39	17 ± 24	24 ± 25	17 ± 18	37 ± 31	0.00

AMAN: neuropatía axonal motora aguda; AIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; AMSAN: neuropatía axonal sensitivo-motora aguda; SMF: síndrome de Miller Fisher; FCB: faringo-cérvico-braquial; x̄: promedio; DE: desviación estándar; p: significancia estadística

12 (2.5%) fallecieron. Con respecto a la mortalidad por fenotipo se encontró que 9 (75%) pacientes fueron variedades axonales (6 AMAN, 3 AMSAN) y el 25%, desmielinizante (AIDP).

Discusión

El estudio incluyó un amplio periodo de tiempo y fue realizado en una institución de tercer nivel de atención de salud considerada un centro de referencia; los datos obtenidos pueden reflejar el comportamiento de los casos de SGB de nuestro país en población adulta.

Identificamos que en nuestros pacientes la edad de presentación es, como en la mayoría de otros estudios, en

la edad productiva de la vida; con un patrón semejante al reportado por países asiáticos.^{12,13}

Asimismo, se confirmó, tal como lo hicieron otros estudios de diferentes partes del mundo, que existe predominio en los hombres. Como mencionaron McCombe *et al.* en el 2022, es probable que exista alguna variación genética relacionada con el funcionamiento del sistema inmune, o se deba a un dimorfismo sexual, como lo propuso Ryan *et al.* en el 2022, no obstante, no es concluyente.¹⁴

La mayoría de los pacientes eran residentes de la Ciudad de México y Estado de México, lo que quizás se relacione a la cercanía con nuestro centro hospitalario. Un alto porcentaje de ellos tenía como antecedente algún tipo de toxicomanía, el consumo de alcohol fue uno de los principa-

Cuadro III Características clínicas de acuerdo con los distintos fenotipos del síndrome de Guillain-Barré en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, 2012-2022

	AMAN %	AIDP %	AMSAN %	SMF %	FCB %	p	
Simétrico	93.1	93.2	95.6	28.1	32.0	0.00	
Ascendente	85.6	84.5	93.3	21.1	12.0	0.00	
Arreflexia	59.4	62.2	75.6	63.2	44.0	0.40	
Hiporreflexia	23.3	14.9	15.6	19.3	20.0	0.68	
Normorreflexia	4.0	2.7	2.2	7.0	16.0	0.03	
Hiperreflexia	1.5	1.4	0.0	7.0	8.0	*	
Más de dos alteraciones	11.9	18.9	6.7	3.5	12.0	0.02	
Alteración sensibilidad	13.4	60.1	77.8	40.4	16.0	0.00	
Debilidad	0	16.3	7.4	17.8	3.5	8.0	0.01
	1	16.8	13.5	20.0	3.5	24.0	0.05
	2	24.3	22.3	24.4	10.5	32.0	0.16
	3	31.7	34.5	24.4	8.8	12.0	0.00
	4	9.4	20.9	11.1	31.6	16.0	0.00
	5	1.5	1.4	2.2	42.1	8.0	0.00
Alteración de NC	46.0	56.1	57.8	98.2	96.0	0.00	
Disautonomías	39.1	40.5	64.4	36.8	80.0	0.00	
Disfunción espiratoria	32.2	23.0	53.3	24.6	76.0	0.00	

AMAN: neuropatía axonal motora aguda; AIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; AMSAN: neuropatía axonal sensitivo-motora aguda; SMF: síndrome de Miller Fisher; FCB: faringo-cérvico-braquial; %: porcentaje; p: significancia estadística

Cuadro IV Estudios diagnósticos y tratamientos en pacientes con síndrome de Guillain-Barré en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, 2012-2022

Estudios Diagnósticos	n	(%)
VCN AMAN	225	(47.2)
VCN AIDP	173	(36.3)
VCN AMSAN	51	(10.7)
VCN equívoca	17	(3.6)
VCN normal	11	(2.3)
Disociación albumino-citológica	211	(50.7)
Proteínas (mg/dL) 45-49	16	(7.6)
Proteínas ≥ 50	195	(92.4)
Células (células/μL) ≤ 5	197	(93.4)
Células (células/μL) 6-10	14	(6.6)
Tratamientos		
Inmunoglobulina	263	(55.1)
Plasmaféresis	142	(29.8)
Sintomático	68	(14.3)
Inmunoglobulina + plasmaféresis	2	(0.4)
Ninguno	2	(0.4)

n: frecuencia; %: porcentaje; VCN: velocidad de conducción nerviosa; AMAN: neuropatía axonal motora aguda; AIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; AMSAN: neuropatía axonal sensitivo-motora aguda; mg: miligramos; dL: decilitros; μL: microlitros

les, lo cual podría contribuir al daño en los nervios periféricos y centrales, tal como lo mencionan Ding *et al.*, quienes lo consideran factor de riesgo para el desarrollo de SGB.¹⁵ La elevada presencia de enfermedades del sistema circulatorio, endocrinológicas, nutricionales y metabólicas puede deberse a que son los padecimientos con más alta prevalencia en la población mexicana.

El fenotipo más frecuente fue la AMAN, tanto por clínica como por VCN, lo cual coincide con los resultados identificados en otros centros de atención de tercer nivel en México.^{16,17} Esto mismo ocurre en algunos países de Latinoamérica, como Perú y Costa Rica, donde las condiciones climáticas, culturales y económicas guardan mayor relación con padecimientos infecciosos de tipo gastrointestinales propios de países en vías de desarrollo.^{18,19} Lo anterior contrasta con la variedad AIDP predominante en Europa y Norteamérica, donde existe mayor desarrollo, tal y como se reportó en el estudio internacional realizado en 19 países.^{20,21} Que la mayor incidencia sea durante la temporada verano guarda relación con la elevada frecuencia de infecciones gastrointestinales.^{22,23}

En nuestro estudio se encontró una tendencia al incremento durante el periodo de 2012-2022, lo cual concuerda

con países como Corea del Sur, según lo estudiado por Kim;²⁴ sin embargo, esa tendencia no se replica en pacientes europeos y norteamericanos, lo cual puede relacionarse con las condiciones económicas, geográficas, culturales, étnicas y genéticas de las diferentes regiones.^{23,25} No obstante, en México, en un estudio realizado en esta misma institución, durante el periodo de la pandemia, no se encontró incremento alguno;²⁶ sin embargo, se estudió un periodo corto de tiempo (4 años) y el estudio estuvo enfocado a evaluar el comportamiento de la covid-19 y el SGB.

Con respecto a los eventos que precedieron al SGB, nuevamente se confirma lo reportado por diferentes estudios en los que los cuadros infecciosos, el antecedente vacunal y los eventos traumáticos o quirúrgicos son los principales.^{1,6} El hecho de que la gastroenteritis haya sido la infección que con más frecuencia precedió al SGB difiere de lo reportado en estudios realizados en Europa y Norteamérica, donde precedieron las infecciones respiratorias; lo que fortalece la importancia de la relación entre los aspectos geográficos, climáticos y culturales.²³

Dentro de las vacunas que precedieron al SGB, la de la covid-19 fue la más frecuente, posiblemente por la vacunación masiva que se tuvo como estrategia de salud pública ante la pandemia. No obstante, los casos asociados a vacunación son un evento raro.

Con respecto a los intervalos de tiempo entre el evento previo y el inicio del cuadro clínico, así como entre el inicio del primer síntoma y su instauración, se encuentran dentro de lo reportado en la literatura.^{13,27} En cuanto a los días de estancia hospitalaria, los casos de FCB y AMAN fueron los que mayor estadía requirieron, lo cual puede ser consecuencia de un mayor daño axonal, ocasionando una mayor severidad y peor pronóstico.²⁸

Como era de esperarse, los pacientes con las variedades AMAN, AIDP y AMSAN presentaron manifestaciones simétricas, ascendentes, arrefléxicas y con mayor debilidad, en comparación con SMF y FCB donde fueron asimétricas, descendentes, con debilidad y arreflexia, principalmente limitada a miembros superiores y con mayor número de alteraciones de los NC, siendo el VII el principalmente afectado, tal y como se ha descrito en estudios previos.^{27,28} Una posible explicación, como lo refieren Shang P *et al.*, puede ser la presencia de anticuerpos Anti-GQ1b y Anti-GT1a en ambas entidades, ya que se ha encontrado la expresión de GT1a en el neuropilo del asta dorsal de la médula espinal y en el núcleo espinal del nervio trigémino, así como GQ1b en la mielina paranodal de los nervios oculomotores aferentes del huso muscular, nervios periféricos y formación reticular, lo cual podría relacionarse con las características clínicas.²⁷



Las alteraciones en la sensibilidad se presentaron más frecuentemente en los fenotipos que comparten un componente sensitivo motor, como el AMSAN y el AIDP, también reportado en diferentes estudios.³ La variedad FCB fue la que presentó más disautonomías y mayor disfunción respiratoria, lo que refuerza el hecho de ser la variedad más severa y progresiva, lo que ocasiona mayores días de estancia hospitalaria y mayores gastos.^{27,28}

Únicamente la mitad de los casos presentó disociación albúmino-citológica, lo cual podría ser porque se presenta generalmente a las dos semanas del inicio de los síntomas y, al ser la institución un hospital de referencia, la PL se realiza a su llegada a valoración.

Los tratamientos empleados fueron los considerados de elección (IgIV y plasmaféresis).

Conclusiones

El SGB predomina en los hombres, en edades productivas de la vida, en pacientes con el antecedente de alcoholismo, principalmente. El cuadro infeccioso que precedió a la población de estudio fueron las infecciones gastrointestinales tal y como sucede en varios países de latinoamérica. El principal fenotipo fue el AMAN con mayor presentación

en verano. Las características clínicas difieren en relación al fenotipo. Las variedades AMSAN, AIDP y AMAN presentan cuadros más simétricos en comparación con el SMF y FCB. La variedad más frecuente fue la axonal, asociada a mal pronóstico y a mayores días de estancia hospitalaria. Existe una tendencia al incremento estadísticamente significativa para los casos de SGB. La instauración abrupta del cuadro clínico condiciona una búsqueda rápida de atención médica, por lo que la mortalidad es relativamente baja debido a las oportunidades de atención y tratamiento médico con el que se cuenta, sobre todo en instituciones de salud de tercer nivel de atención. La presentación del SGB se relaciona con las condiciones económicas, geográficas, culturales, étnicas y genéticas de las diferentes regiones.

Agradecimientos

Se agradece al Lic. Mario Arturo González por las facilidades otorgadas 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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397(10280):1214-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00517-1.
2. Sheikh KA. Guillain-Barré Syndrome. *Continuum*. 2020;26(5):1184-1204. doi: 10.1212/CON.0000000000000929.
3. Wachira VK, Farinasso CM, Silva RB, et al. Incidence of Guillain-Barré syndrome in the world between 1985 and 2020: A systematic review. *Glob Epidemiol*. 2023;5:100098. doi: 10.1016/j.gloepi.2023.100098.
4. Abolmaali M, Rezanian F, Behnagh AK, et al. Guillain-Barré syndrome in association with COVID-19 vaccination: a systematic review. *Immunol Res*. 2022;70(6):752-764. doi: 10.1007/s12026-022-09316-6.
5. Malek E, Salameh J. Guillain-Barre Syndrome. *Semin Neurol*. 2019;39(5):589-595. doi: 10.1055/s-0039-1693005.
6. Huang C, Zhang Y, Deng S, et al. Trauma-Related Guillain-Barré Syndrome: Systematic Review of an Emerging Concept. *Front Neurol*. 2020;11:588290. doi: 10.3389/fneur.2020.588290.
7. Langille MM. Guillain-Barre Syndrome in Children and Adolescents. *Adv Pediatr*. 2023;70(1):91-103. doi: 10.1016/j.yapd.2023.04.001.
8. Moscona-Nissan A Sr., López-Hernández JC, Seidman-Sorsby A, et al. Pharyngeal-Cervical-Brachial Variant of Guillain-Barré Syndrome. *Cureus*. 2021;13(10):e18788. doi: 10.7759/cureus.18788.
9. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima Revisión. Washington DC, USA; 2008.
10. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI). Ciudad de México, México, 2022.
11. Nagappa M, Wahatule R, Bindu PS, et al. Spectrum of Sensory Conduction Abnormalities in Guillain Barre Syndrome. *Neurol India*. 2022;70(6):2393-2400. doi: 10.4103/0028-3886.364073.
12. McCombe PA, Hardy TA, Nona RJ, et al. Sex differences in Guillain Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and experimental autoimmune neuritis. *Front Immunol*. 2022;13:1038411. doi: 10.3389/fimmu.2022.1038411.
13. Al-Hayk K, Aqileh S, Smadi MM, et al. Clinical characteristics and management outcomes of Guillain-Barré syndrome: eight-year experience at a tertiary center in Jordan – a retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(7):3298-3302. doi: 10.1097/MS9.0000000000000869.
14. Ryan L, Mills KHG. Sex differences regulate immune responses in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Eur J Immunol*. 2022;52(1):24-33. doi: 10.1002/eji.202149589.
15. Ding Y, Wang L, Sun J, et al. Remnant Cholesterol and Dyslipidemia Are Risk Factors for Guillain-Barré Syndrome and

- Severe Guillain-Barré Syndrome by Promoting Monocyte Activation. *Front Immunol.* 2022;13:946825. doi: 10.3389/fimmu.2022.946825.
16. López-Hernández JC, Colunga-Lozano LE, Garcia-Trejo S, et al. Electrophysiological subtypes and associated prognosis factors of Mexican adults diagnosed with Guillain-Barré syndrome, a single center experience. *J Clin Neurosci.* 2020;80:292-297. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.059.
 17. Galnares-Olalde JA, López-Hernández JC, García-Grimshaw M, et al. Guillain-Barré Syndrome in Mexico: An Updated Review Amid the Coronavirus Disease 2019 ERA. *Rev Invest Clin.* 2022;74(3):121-130. doi: 10.24875/RIC.22000006.
 18. Munayco CV, Soto-Cabezas MG, Reyes MF, et al. Epidemiología del síndrome de guillain-barré en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2019;36(1):10-16. doi: 10.17843/rpmesp.2019.361.3729.
 19. Cabrera-Ortiz A, Álvarez-Aguilar P, Porras-Vargas J. Caracterización clínica del síndrome de Guillain-Barré en el Hospital México, Costa Rica. *Rev Hisp Cienc Salud.* 2019;5(2):55-62.
 20. Olaiz-Fernández GA, Gómez-Peña EG, Juárez-Flores A, et al. Panorama histórico de la enfermedad diarreica aguda en México y el futuro de su prevención. *Salud Publica Mex.* 2020;62(1):25-35. doi: 10.21149/10002.
 21. Leonhard SE, van der Eijk AA, Andersen H, et al. An International Perspective on Preceding Infections in Guillain-Barré Syndrome: The IGOS-1000 Cohort. *Neurology.* 2022;99(12):e1299-e1313. doi: 10.1212/WNL.0000000000200885.
 22. Gao Y, Chen Y, Shi P, et al. The Effect of Ambient Temperature on Infectious Diarrhea and Diarrhea-like Illness in Wuxi, China. *Disaster Med Public Health Prep.* 2022;16(2):583-589. doi: 10.1017/dmp.2020.340.
 23. Doets AY, Lingsma HF, Walgaard C, et al. Predicting Outcome in Guillain-Barré Syndrome: International Validation of the Modified Erasmus GBS Outcome Score. *Neurology.* 2022;98(5):e518-e532. doi: 10.1212/WNL.00000000000013139.
 24. Kim AY, Lee H, Lee YM, et al. Epidemiological Features and Economic Burden of Guillain-Barré Syndrome in South Korea: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Neurol.* 2021;17(2):257-264. doi: 10.3988/jcn.2021.17.2.257.
 25. Levison LS, Thomsen RW, Christensen DH, et al. Guillain-Barré syndrome in Denmark: validation of diagnostic codes and a population-based nationwide study of the incidence in a 30-year period. *Clin Epidemiol.* 2019;11:275-283. doi: 10.2147/CLEP.S199839.
 26. López-Hernández JC, Pérez-Valdez EY, León-Manríquez E, et al. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: experience from a referral healthcare center in Mexico. *Rev Neurol.* 2021;73(9):315-320. doi: 10.33588/rn.7309.2021364.
 27. Shang P, Zhu M, Wang Y, et al. Axonal variants of Guillain-Barré syndrome: an update. *J Neurol.* 2021;268(7):2402-2419. doi: 10.1007/s00415-020-09742-2.
 28. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671-683. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9.

Detección de células tumorales circulantes en mujeres con cáncer de mama temprano

Detection of circulating tumor cells in women with early breast cancer

Eunice López-Muñoz^{1a}, José Eduardo Márquez-García^{2b}, Angélica Moncada-Morales^{2c}, Coral García-Rivera^{3d}, Miguel Ángel López-Valle^{3e}, Arturo Aguilar Rojas^{1f}

Resumen

Introducción: existen múltiples métodos y biomarcadores con diferentes tasas de detección de células tumorales circulantes (CTCs) en mujeres con cáncer de mama (CaMa), sin embargo, hasta donde tenemos conocimiento, no se ha realizado un estudio de detección de CTCs en mujeres con CaMa temprano en México.

Objetivo: calcular la tasa de detección de CTCs en sangre periférica de mujeres mexicanas con CaMa temprano mediante la cuantificación de la expresión relativa de *KRT19*, *MUC1* y *SCGB2A2*.

Material y métodos: estudio observacional, longitudinal, analítico, que incluyó a 62 mujeres mexicanas, mayores de 18 años, con CaMa en etapas clínicas 0, I y II. A partir de 4 mL de sangre periférica obtenida 24 horas antes de la cirugía, se aislaron las células con densidad < 1.077 g/mL, se extrajo RNA y se efectuó RT-qPCR para cuantificar la expresión relativa de *KRT19*, *MUC1* y *SCGB2A2*.

Resultados: se confirmó el diagnóstico de CaMa en el estudio patológico definitivo en 59 mujeres. 1 caso (1.7%) expresó *KRT19*, 18 casos (30.5%) *MUC1*, 2 casos (3.4%) *SCGB2A2* y 19 casos (32.2%) expresaron al menos uno de los 3 biomarcadores.

Conclusiones: las tasas de detección de CTCs fueron similares a las reportadas en otras poblaciones cuando se usó *MUC1*, pero menores cuando se usó *KRT19* y *SCGB2A2*. Es importante la estandarización de la obtención y procesamiento de las muestras sanguíneas, así como del análisis de expresión de los biomarcadores para reducir la variabilidad en la detección de CTCs en poblaciones específicas.

Abstract

Background: There are multiple methods and biomarkers with different detection rates to circulating tumor cells (CTCs) in women with breast cancer (BC). However, to the best of our knowledge, no study has been carried out to detect CTCs in women with early BC in Mexico.

Objective: Calculate the detection rate of CTCs in peripheral blood of Mexican women with early BC by quantification of the relative expression of *KRT19*, *MUC1* and *SCGB2A2*.

Material and methods: Observational, longitudinal, analytical study, which included 62 Mexican women, over 18 years of age, with BC clinical stage 0, I and II. Cells with a density < 1.077 g/ml were isolated from 4 mL of peripheral blood obtained 24 h before surgery, RNAs were extracted and RT-qPCR was performed to quantify the relative expression of *KRT19*, *MUC1* and *SCGB2A2*.

Results: The diagnosis of BC was confirmed in the definitive pathological study in 59 women. 1 case (1.7%), expressed *KRT19*, 18 cases (30.5%) *MUC1*, 2 cases (3.4%) *SCGB2A2*, and 19 cases (32.2%) expressed at least one of the three biomarkers.

Conclusions: CTCs detection rates were like those reported in other populations when *MUC1* was used, but lower when *KRT19* and *SCGB2A2* were used. Standardization of blood sample collection and processing, as well as biomarker expression analysis, is important to reduce variability in the detection of CTCs in specific populations.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Subdirección de Investigación Biomédica, Unidad de Biología Molecular. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", Servicio de Oncología Mamaria. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-6552-170X^a, 0000-0003-2172-0114^b, 0000-0001-7114-7550^c, 0009-0003-7367-1438^d, 0000-0001-5221-5087^e, 0000-0002-8026-0552^f

Palabras clave

Neoplasias de la Mama
 Células Neoplásicas Circulantes
 Biomarcadores de Tumor
 ARN Mensajero

Keywords

Breast Neoplasms
 Neoplastic Cells, Circulating
 Biomarkers, Tumor
 RNA, Messenger

Fecha de recibido: 24/05/2024

Fecha de aceptado: 31/07/2024

Comunicación con:

Eunice López Muñoz

 astridkaryme2001@yahoo.com.mx

 55 5550 6060, extensión 28039

Cómo citar este artículo: López-Muñoz E, Márquez-García JE, Moncada-Morales A *et al.* Detección de células tumorales circulantes en mujeres con cáncer de mama temprano. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6244. doi: 10.5281/zenodo.13306736

Introducción

El cáncer de mama (CaMa) es la neoplasia más frecuente en el mundo y en México. Los principales factores que influyen en su recurrencia y mortalidad son la metástasis a distancia y el estadio clínico.^{1,2} Lo anterior concuerda con lo propuesto por Fisher que sostiene que el CaMa es una enfermedad sistémica desde el momento del diagnóstico,³ por lo que se han evaluado diversos métodos para la detección temprana de células tumorales circulantes (CTCs). Las CTCs se consideran biomarcadores de enfermedad mínima residual y precursores de metástasis con potenciales implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.⁴ Sin embargo, dada su rareza en la circulación (1 CTC x 10⁶-10⁷ leucocitos),⁵ su aislamiento y análisis requiere de métodos accesibles, tecnología sensible y biomarcadores con alta sensibilidad y/o especificidad.⁶

Uno de los métodos para aislar CTCs de otros componentes sanguíneos que no requiere gran equipamiento se basa en las diferencias de densidad. Las células mononucleares (MNCs) y las CTCs tienen una densidad < 1.077 g/mL, mientras que el resto de las células sanguíneas tienen una densidad mayor, por lo que Ficoll-Hypaque, cuya densidad es de 1.077 g/mL, favorece la separación de estos tipos celulares, siendo la interfase la que contiene las MNCs y CTCs.⁷

En cuanto a la técnica para detectar una baja cantidad de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de los genes que se expresan en las células de CaMa (biomarcadores), la de mayor sensibilidad es la transcripción reversa (RT) - reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) utilizando ensayos *TaqMan* específicos (*Applied Biosystems Waltham, Massachusetts, USA*).⁵ Su efectividad en la detección de CTCs se relaciona directamente con la especificidad de los biomarcadores.⁵

En CaMa, los biomarcadores más utilizados se expresan en células epiteliales y en células mamarias^{8,9} como *KRT19* (del inglés *cytokeratin-19*), *MUC1* (del inglés *mucina 1*) y *SCGB2A2* (del inglés *mammaglobin*).^{10,11} El objetivo de este trabajo es calcular la tasa de detección de CTCs en sangre periférica de un grupo de mujeres mexicanas con CaMa temprano (estadios 0, I y II) mediante la cuantificación de la expresión relativa de *KRT19*, *MUC1* y *SCGB2A2*, ya que, hasta donde tenemos conocimiento, no se ha realizado un estudio de dicha índole en México.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio observacional, longitudinal, analítico derivado de los proyectos de investigación aprobados por el Comité Local de Investigación en Salud 3606 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con los números R-2019-3603-018 y R-2023-3606-026. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas. Todos los participantes otorgaron su consentimiento por escrito.

Población de estudio

Se incluyeron 62 mujeres mexicanas con ascendientes mexicanos en por lo menos 3 generaciones previas, mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico inicial de CaMa, etapa clínica 0, I y II de acuerdo con la clasificación T (Tumor), N (Ganglios) y M (Metástasis) (TNM) del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*¹² y programadas para cirugía oncológica en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" (HGO No. 4), del IMSS, entre el 1 de enero de 2022 y el 31 de diciembre de 2023. Se excluyeron las mujeres con antecedente de otro cáncer primario, de quimioterapia o radioterapia en algún momento de su vida u hormonoterapia en los últimos 12 meses. Las mujeres en quienes no se confirmó el diagnóstico histopatológico de CaMa en la pieza quirúrgica fueron consideradas como controles sin CaMa para efectuar la cuantificación de la expresión génica. Tres semanas después de la cirugía se recolectó información sobre las variables demográficas, antropométricas, clínicas y patológicas relacionadas con el diagnóstico inicial y definitivo de CaMa (etapa clínica y patológica, diámetro tumoral clínico y patológico, tipo histológico, grado histológico,¹³ estado ganglionar, índice ganglionar metastásico, necrosis, invasión linfovascular, márgenes quirúrgicos, receptores de estrógenos [RE], receptores de progesterona [RP], HER2 [del inglés *human epidermal growth factor receptor 2*] e inmunofenotipo).^{14,15}

Muestras de sangre

Se obtuvieron 4 mL de sangre mediante punción venosa periférica 24 horas antes de la cirugía oncológica, se colectaron en tubo BD (Becton Dickinson) Vacutainer K2 EDTA (Dickinson & Company)¹⁰ y fueron procesados en los 30 minutos posteriores a la toma.

Aislamiento de células mononucleares mediante gradiente de centrifugación

En dos tubos de ensayo de poliestireno de alta calidad (13 x 100 mm) (CRM Globe) se colocaron 3 mL de *Ficoll-Paque PLUS* (GE HealthCare) y se agregaron 2 mL de sangre previamente mezclada y homogenizada suavemente por inversión. Las muestras se centrifugaron a 400 x g durante 25 minutos a 4 °C y se recolectó la interfase localizada entre el plasma y la capa de *Ficoll-Paque PLUS*. Las células se colocaron en un microtubo de polipropileno de 1.5 mL (Eppendorf SE, Hamburgo, Alemania). Se centrifugaron a 500 x g durante 10 minutos a 4 °C y se almacenaron a -20 °C por 2 horas y posteriormente a -80 °C.

Extracción de RNA

A cada tubo con células se le agregaron 50 µL de *DNA/RNA Shield* (Zymo Research Corporation, Irvine, CA, EUA). Para la extracción de RNA se utilizó un proceso automatizado con el instrumento *QIAcube* y el *RNeasy Mini Kit* (Qiagen N.V. Hilden, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras de RNA fueron eluidas en 50 µL. Se estimó la concentración del RNA en 1 µL por absorbancia ultravioleta a 260 nm y la pureza mediante una relación de absorbancia a 260/280 nm entre 1.4 y 2.4 con un *Nano-Drop 2000 spectrophotometer* (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, EUA). Las muestras se almacenaron a -80 °C.

Síntesis de cDNA

La síntesis de cDNA se efectuó a partir de 350 ng de RNA en un sistema de PCR ProFlex, 2 x 96 pocillos y el *High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit* (Applied Biosystems, Waltham, Massachusetts, EUA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras se almacenaron a -80 °C.

Amplificación del cDNA

El cDNA se amplificó por triplicado para cada muestra mediante qPCR con el equipo *StepOnePlus Real-Time PCR System* y los siguientes reactivos: *TaqMan Fast Advanced Master Mix* y *TaqMan Assay* (Applied Biosystems, Waltham, Massachusetts, EUA) específicos para el gen control *GAPDH* (del inglés *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*) (*TaqMan GAPDH Pre-developed Assay Reagent Human*) y para los genes de interés (*TaqMan Assay Hs00761767_s1 KRT19 FAM-MGB*, *TaqMan Assay Hs00159357_m1 MUC1 FAM-MGB*, *TaqMan Assay Hs00935948_m1 SCGB2A2 FAM-MGB*), y 2 µL de cDNA

diluido en una reacción *singleplex* de 10 µL. Las condiciones de amplificación fueron: incubación a 50 °C por 2 minutos, desnaturalización inicial a 95 °C por 20 segundos, 40 ciclos de desnaturalización inicial a 95 °C por 1 segundo, seguido por alineación y extensión de un solo paso a 60 °C por 20 segundos. Los controles de la PCR incluyeron reacciones independientes en donde el cDNA fue omitido. La detección del mRNA para *GAPDH*, *KRT19*, *MUC1* y *SCGB2A2* se estimó mediante el ciclo umbral (C_T) definido por el *StepOnePlus Software v2.3*, el cual se consideró como detección positiva cuando fue < 40.

Cuantificación de la expresión génica

Se realizó cuantificación relativa de la expresión génica mediante el método comparativo $2^{-\Delta\Delta CT}$ donde $= [C_T \text{ de } KRT19, MUC1 \text{ o } SCGB2A2 - C_T \text{ de } GAPDH]$ casos de CaMa - $[C_T \text{ de } KRT19, MUC1 \text{ o } SCGB2A2 - C_T \text{ de } GAPDH]$ controles sin CaMa,¹⁶ y se consideraron con positividad a CTCs aquellos casos cuya expresión fue mayor a 0 en cualquiera de los tres biomarcadores.

Análisis estadístico

Se calculó el tamaño de muestra necesario para un estudio descriptivo, con un rango de expresión esperado para *SCGB2A2* del 8¹⁷ al 75%,¹⁸ un margen de error del 5%, un intervalo de confianza (IC) del 95% y una población aproximada de 400 mujeres con CaMa temprano atendidas anualmente en la UMAE HGO No. 4 del IMSS, estimándose 39 casos.

Los datos se capturaron y analizaron con el programa informático SPSS v.25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). Se realizó estadística descriptiva de acuerdo con el tipo de variable y para los datos cuantitativos según su distribución (previa prueba de Kolmogorov-Smirnov). Se comparó la expresión relativa de *MUC1* según el estadio clínico y patológico mediante prueba de Kruskal-Wallis y se evaluó el coeficiente de correlación de Spearman de la expresión relativa de *MUC1* con el tamaño tumoral clínico, patológico e índice ganglionar metastásico.

Resultados

Características de la población de estudio

En 59 de las 62 mujeres se confirmó el diagnóstico de CaMa en el estudio patológico definitivo, mientras que en 3 mujeres se diagnosticó adenosis esclerosante, tumor phy-

lodos limítrofe y ausencia de tumor, respectivamente, por lo que fueron consideradas como controles sin CaMa para la cuantificación relativa de la expresión génica. No se observaron diferencias significativas en la mediana de la edad (55 [28 - 67] frente a 62 [37 - 63] años; $p = 0.618$), mediana del IMC (28.71 [19.05 - 38.67] frente a 26.01 [23.24 - 28.62] Kg/m²; $p = 0.147$) y frecuencia del antecedente heredo-familiar de cáncer (40.7 frente a 33.3%; $p = 1.0$) entre las mujeres con y sin CaMa, respectivamente.

La media del tamaño tumoral clínico fue de 15 ± 6 mm y el tamaño tumoral patológico fue de 15.8 ± 8.2 mm. La frecuencia de la etapa clínica y patológica del CaMa se muestra en el cuadro I.

La clasificación histológica fue de tipo único en 33 casos (55.9%) y de tipo mixto en 26 casos (44.1%). Los tipos histológicos más frecuentes fueron carcinoma ductal invasor en 43 casos (72.8%), carcinoma lobulillar infiltrante en 12 casos (20.3%), carcinoma ductal *in situ* en 5 casos (8.4 %) o con componente ductal *in situ* en 13 casos (22.0%), otros tipos (carcinoma canalicular infiltrante, mucinoso invasor, comedo, tubular, sólido o células en anillo de sello) en 8 casos (13.55%). La frecuencia de los hallazgos patológicos en la pieza quirúrgica se muestra en el cuadro II.

El estado positivo de los RE y RP, el estado negativo de HER2 y el inmunofenotipo luminal A fueron los más frecuentes (cuadros III y IV).

Cuadro I Etapa clínica y patológica del CaMa

Etapa patológica	Etapa clínica					
	0		I		II	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
0	5	71.4	0	0.0	0	0.0
I	2	28.6	21	58.3	3	20.0
II	0	0.0	11	30.6	9	60.0
III	0	0.0	4	11.1	3	20.0

Cuadro II Hallazgos patológicos del CaMa en la pieza quirúrgica

	<i>n</i>	%
Grado histológico	1	18.6
	2	61.0
	3	20.3
Necrosis	No	86.4
	Sí	13.6
Invasión linfovascular	No	50.8
	Sí	49.2
Márgenes quirúrgicos	Negativos	89.8
	Positivos	10.2

Cuadro III Estado de los receptores hormonales y HER2

	<i>n</i>	%
RE	Negativo	13.6
	Positivo	86.4
RP	Negativo	8.5
	Positivo	91.5
HER2	Negativo	86.4
	Positivo	13.6

RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona

Cuadro IV Inmunofenotipo

	<i>n</i>	%
Inmunofenotipo	HER2	3.4
	Luminal A	74.6
	Luminal B HER2 negativo	6.8
	Luminal B HER2 positivo	10.2
	Triple negativo	5.1

Cuantificación y análisis de la expresión génica

Se observó expresión positiva para *KRT19* en un caso (1.7%), para *MUC1* en 18 casos (30.5%) y para *SCGB2A2* en dos casos (3.4%). La coexpresión de los biomarcadores se observó en un caso (1.7%) que expresó *MUC1* y *SCGB2A2*, y un caso que expresó *KRT19* y *MUC1* (1.7%), es decir que 19 mujeres (32.2%) expresaron al menos uno de los biomarcadores.

Después de la etapificación patológica, 52 mujeres continuaron siendo clasificadas como CaMa temprano, de las cuales ningún caso expresó *KRT19*, 16 casos (30.8%) expresaron *MUC1* y 2 casos (3.4%) *SCGB2A2*. La coexpresión de los biomarcadores se observó en un caso (1.9 %) que expresó *MUC1* y *SCGB2A2*, es decir, 17 mujeres (32.7%) expresaron al menos 1 de los biomarcadores.

Al evaluar la asociación de la expresión de *MUC1* con marcadores clínicos o patológicas de pronóstico en CaMa, no se observaron diferencias estadísticamente significativas según el estadio clínico ($p = 0.594$) o patológico ($p = 0.475$) y tampoco se observó correlación estadísticamente significativa con el tamaño tumoral clínico ($Rho = -0.104$, $p = 0.700$) o patológico ($Rho = -0.133$, $p = 0.599$) y el índice ganglionar metastásico ($Rho = -0.095$, $p = 0.707$).

Discusión

En este estudio cuantificamos la expresión relativa de

KRT19, *MUC1* y *SCGB2A2* para detectar CTCs en sangre periférica de mujeres mexicanas con CaMa temprano. Observamos que las tasas de positividad fueron menores a las reportadas en otras poblaciones cuando se usó individualmente *KRT19* (5.95 a 47.8%)^{9,19} y *SCGB2A2* (8 a 75%),¹⁸ y similares cuando se usó *MUC1* (20.3 a 28%).²⁰

Esta situación puede deberse a los siguientes factores:

1. El momento de la detección de las CTCs. En nuestro estudio fue previo al tratamiento quirúrgico y al inicio de quimioterapia o radioterapia, mientras que en otros estudios se ha realizado antes del inicio de la quimioterapia, pero entre 2 y 4 semanas después de la cirugía.⁹ Existe evidencia que la manipulación durante la cirugía oncológica puede permitir la entrada de células de CaMa a la circulación y su diseminación,¹⁸ con un incremento en los valores de expresión de los biomarcadores después de la cirugía.
2. La cantidad de sangre. En nuestro estudio se obtuvieron 4 mL de sangre sin desecho de muestra, mientras que en la mayoría de los estudios la cuantificación se ha realizado en 5 a 20 mL de sangre periférica, lo que incrementa la posibilidad de detectar más CTCs.
3. La sensibilidad y especificidad de los biomarcadores. En nuestro estudio seleccionamos como biomarcadores de CTCs a *KRT19*, *MUC1* y *SCGB2A2* por las siguientes razones:

KRT19 codifica para una proteína que se expresa de forma estable y abundante en la mayoría de las células epiteliales tumorales. Sin embargo, como marcador único tiene una tasa alta de falsos positivos que ha sido atribuida a la alta sensibilidad de la técnica que permite la detección de expresión ilegítima de *KRT19* en células mononucleares de la sangre o, incluso, de células de la piel que ingresan a la muestra al momento de la punción.¹⁹ La primera se ha resuelto con el diseño de sondas específicas y la segunda ha tratado de ser resuelta mediante el desecho de los primeros 3 a 8 mL de sangre recolectados.⁹ En nuestro estudio, similar a lo reportado por Milukova *et al.* y Oloomi *et al.*,^{21,22} no desechamos mL de sangre para efectuar la cuantificación. Consideramos que el método comparativo $2^{-\Delta\Delta C_T}$ ajusta la cuantificación de biomarcadores como *KRT19*, ya que toma en consideración un nivel basal de expresión en función de un gen control constitutivo y un nivel de expresión basal de *KRT19* derivado de células de la piel, que, en teoría, todas las muestras (con y sin cáncer) deberían tener. En nuestros datos al realizar el análisis de la expresión de *KRT19* sin el método comparativo $2^{-\Delta\Delta C_T}$, todas las muestras serían catalogadas con expresión positiva; sin embargo, al sustraer el valor de la expresión en muestras

sin CaMa a las muestras con CaMa se ajustó el valor de expresión final, siendo positivo en un solo caso.

Independientemente de lo anterior, hasta donde tenemos conocimiento no hay estudios en CaMa que hayan demostrado diferencias en la expresión de los biomarcadores de células epiteliales en los primeros 3 a 8 mL en comparación con los 5 a 20 mL siguientes como para justificar el desecho de los primeros. Sin embargo, proponemos que, en caso de no desechar los primeros 3 a 8 mL de sangre periférica, es de suma importancia efectuar la sustracción del nivel de expresión en sangre de cada uno de los biomarcadores en individuos sin cáncer de mama (sanos o con tumores benignos) al valor de expresión en sangre periférica de los casos con cáncer de mama, particularmente cuando se utilizan biomarcadores de células epiteliales. Lo anterior con la finalidad de restar el valor de expresión de las células epiteliales de piel que pudieron ingresar a la muestra durante la punción.

Por otro lado, aunque el torniquete venoso facilita la punción de la vena periférica, dicha acción modifica temporalmente la resistencia y la presión coloidsmótica dentro del vaso, provocando que el agua y las sustancias de bajo peso molecular se desplacen del espacio extracelular al intersticio celular con aumento en la concentración de la sangre en los primeros mL obtenidos antes de la liberación del torniquete y una disminución en los mL siguientes.²³ El desecho de los primeros mL pudiera reducir el número de CTCs, de por sí raras en la circulación, y hacer necesaria la recolección de una mayor cantidad de sangre.

En cuanto a *SCGB2A2*, codifica para la proteína mamoglobina con expresión en glándula mamaria y sobreexpresión en CaMa.^{19,24} Es uno de los biomarcadores más específicos para la detección de CTCs, aunque se ha reportado variabilidad en su expresión con 59 a 100% en CaMa lobulillar y 25 a 94% en CaMa invasivo de tipo no específico.^{11,25} Como marcador único puede pasar por alto CTCs provenientes de tumores mamarios negativos a su expresión.^{11,26} En nuestro estudio no efectuamos la determinación de la expresión de *SCGB2A2* en tejido tumoral, por lo que desconocemos la proporción de mujeres en quienes no se esperaría expresión en sangre periférica. Por otro lado, se ha reportado una prevalencia de expresión de este marcador en sangre de mujeres con CaMa temprano a metastásico del 8 al 60%,²⁶ lo que pudiera explicar la baja frecuencia identificada en nuestro estudio al tratarse exclusivamente de CaMa temprano.

Respecto a *MUC1*, codifica una proteína anormalmente expresada en la mayoría de los adenocarcinomas, incluyendo cáncer de mama.²⁷ La expresión alterada de las mucinas se ha relacionado con el desarrollo, crecimiento, diferenciación, transformación, adhesión, invasión, metás-

taxis y vigilancia inmune en cáncer, lo que hace que *MUC1* sea un biomarcador altamente específico para la detección de CTCs. El uso de *MUC1*, al igual que *SCGB2A2* como marcador único, puede pasar por alto la detección de CTCs en casos con CaMa que no la expresan, aunque en una proporción considerablemente menor (en el 9 al 10%). Consideramos que por esta razón, la prevalencia de expresión de *MUC1* que observamos fue similar a la reportada en otros estudios de CTCs en CaMa.

4. Variaciones individuales y poblacionales en la expresión génica. Las variaciones en la secuencia del DNA y las modificaciones epigenéticas pueden alterar las tasas de transcripción y producir variaciones naturales en los niveles de expresión génica entre individuos y, por lo tanto, entre poblaciones.²⁸ Aun cuando nuestro estudio se realizó en mujeres con ascendientes mexicanos, existe la posibilidad de variación en los niveles de expresión génica con respecto a otras poblaciones, ya que en México hay altos niveles de mestizaje y variaciones debidas a diferencias en la contribución ancestral europea, amerindia y, en menor proporción, africana.²⁹

Sin embargo, cuando se utilizaron los tres biomarcadores en conjunto se incrementó la tasa de detección de CTCs, siendo de 32.2% y 32.7% en los casos que clínica y patológicamente fueron confirmados con CaMa temprano, respectivamente. Dicha tasa es similar a la reportada cuando se usa un ensayo multimarcador que incluya *MUC1*.²¹

Por último, nuestros resultados fueron similares a los reportados para la mayoría de los biomarcadores de células epiteliales¹⁹ al no observar asociación estadísticamente significativa de la expresión de *MUC1* con el estadio clínico, patológico, tamaño tumoral o patológico en cáncer de mama temprano.

Conclusiones

Las tasas de detección de CTCs para cada marcador de forma individual fueron menores a las reportadas cuando se usó *KRT19* y *SCGB2A2*, pero similares cuando se usó *MUC1*. La tasa de detección de CTCs del conjunto de biomarcadores fue de 32.2% y 32.7% en las mujeres mexicanas que clínica y patológicamente fueron confirmadas con CaMa temprano, similares a las reportadas para algunas poblaciones.

La detección y caracterización de CTCs en sangre periférica de pacientes con CaMa temprano mediante RT-qPCR de *KRT19*, *MUC1* o *SCGB2A2* pudiera tener impacto clínico en la estratificación de riesgo en CaMa temprano, detección oportuna y monitorización de recurrencia después de un tratamiento exitoso en CaMa temprano, predicción de respuesta a tratamiento adyuvante y, en general, en la toma de decisiones terapéuticas antes o durante el inicio de la enfermedad metastásica.

Sin embargo, pudiera ser necesaria la identificación de biomarcadores adicionales, así como hacer énfasis en la importancia de estandarizar la obtención y procesamiento de las muestras sanguíneas y el método de análisis de expresión que se utilizará en cada uno de los grupos poblacionales específicos.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social por el financiamiento otorgado al proyecto R-2019-3606-018 y a la Dra. Génesis García Ibarra por su apoyo en la recolección de los datos histopatológicos.

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

Referencias

1. Dillekas H, Rogers MS, Straume O. Are 90% of deaths from cancer caused by metastases? *Cancer Med*. 2019;8(12):5574-6. doi: 10.1002/cam4.2474
2. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(16):1179-83. doi: 10.1093/jnci/djn233
3. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer--a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res*. 1980;40(11):3863-74.
4. Stathopoulou A, Vlachonikolis I, Mavroudis D, et al. Molecular detection of cytokeratin-19-positive cells in the peripheral blood of patients with operable breast cancer: evaluation of their prognostic significance. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3404-12. doi: 10.1200/JCO.2002.08.135
5. Mostert B, Sleijfer S, Foekens JA, et al. Circulating tumor cells (CTCs): detection methods and their clinical relevance in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(5):463-74. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.03.004

6. Zhang J, Chen K, Fan ZH. Circulating Tumor Cell Isolation and Analysis. *Adv Clin Chem.* 2016;75:1-31. doi: 10.1016/bs.acc.2016.03.003
7. Morgan TM, Lange PH, Vessella RL. Detection and characterization of circulating and disseminated prostate cancer cells. *Front Biosci.* 2007;12:3000-9. doi: 10.2741/2290
8. Iakovlev VV, Goswami RS, Vecchiarelli J, et al. Quantitative detection of circulating epithelial cells by Q-RT-PCR. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(1):145-54. doi: 10.1007/s10549-007-9532-9
9. Park HS, Han HJ, Lee S, et al. Detection of Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Patients Using Cytokeratin-19 Real-Time RT-PCR. *Yonsei Med J.* 2017;58(1):19-26. doi: 10.3349/ymj.2017.58.1.19
10. Van der Auwera I, Peeters D, Benoy IH, et al. Circulating tumour cell detection: a direct comparison between the Cell-Search System, the AdnaTest and CK-19/mammaglobin RT-PCR in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2010;102(2):276-84. doi: 10.1038/sj.bjc.6605472
11. Gorbokon N, Timm P, Dum D, et al. Mammaglobin-A Expression Is Highly Specific for Tumors Derived from the Breast, the Female Genital Tract, and the Salivary Gland. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(6). doi: 10.3390/diagnostics13061202
12. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9. doi: 10.3322/caac.21388
13. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19(5):403-10. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x
14. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(7):e48-72. doi: 10.5858/134.7.e48
15. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984
16. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc.* 2008;3(6):1101-8. doi: 10.1038/nprot.2008.73
17. Ignatiadis M, Kallergi G, Ntoulia M, et al. Prognostic value of the molecular detection of circulating tumor cells using a multimarker reverse transcription-PCR assay for cytokeratin 19, mammaglobin A, and HER2 in early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(9):2593-600. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4758
18. Brown DC, Purushotham AD, Birnie GD, et al. Detection of intraoperative tumor cell dissemination in patients with breast cancer by use of reverse transcription and polymerase chain reaction. *Surgery.* 1995;117(1):95-101. doi: 10.1016/s0039-6060(05)80235-1
19. Grunewald K, Haun M, Urbanek M, et al. Mammaglobin gene expression: a superior marker of breast cancer cells in peripheral blood in comparison to epidermal-growth-factor receptor and cytokeratin-19. *Lab Invest.* 2000;80(7):1071-7. doi: 10.1038/labinvest.3780112
20. Hepp P, Andergassen U, Jager B, Trapp E, Alunni-Fabbroni M, Friedl TW, et al. Association of CA27.29 and Circulating Tumor Cells Before and at Different Times After Adjuvant Chemotherapy in Patients with Early-stage Breast Cancer - The SUCCESS Trial. *Anticancer Res.* 2016;36:4771-6.
21. Mikulova V, Cabinakova M, Janatkova I, et al. Detection of circulating tumor cells during follow-up of patients with early breast cancer: Clinical utility for monitoring of therapy efficacy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014;74:132-42. doi: 10.3109/00365513.2013.864784
22. Oloomi M, Bouzari S, Mohagheghi MA, et al. Molecular markers in peripheral blood of Iranian women with breast cancer. *Cancer Microenviron.* 2013;6(1):109-16. doi: 10.1007/s12307-012-0118-7
23. Secomb TW. Hemodynamics. *Compr Physiol.* 2016;6(2):975-1003. doi: 10.1002/cphy.c150038
24. Cheng M, Chen Y, Zou D, et al. The clinical utility of circulating tumor cells in breast cancer patients: detection by a quantitative assay of h-MAM gene expression. *Int J Biol Markers.* 2014;29(3):e268-78. doi: 10.5301/ijbm.5000065
25. Milosevic B, Stojanovic B, Cvetkovic A, et al. The Enigma of Mammaglobin: Redefining the Biomarker Paradigm in Breast Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17). doi: 10.3390/ijms241713407
26. Li G, Zhang J, Jin K, et al. Human mammaglobin: a superior marker for reverse-transcriptase PCR in detecting circulating tumor cells in breast cancer patients. *Biomark Med.* 2011;5(2):249-60. doi: 10.2217/bmm.11.20
27. Sun K, Chen P, Yan S, et al. Ultrasensitive Nanopore Sensing of Mucin 1 and Circulating Tumor Cells in Whole Blood of Breast Cancer Patients by Analyte-Triggered Triplex-DNA Release. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021;13(18):21030-9. doi: 10.1021/acsaami.1c03538
28. Storey JD, Madeoy J, Strout JL, et al. Gene-expression variation within and among human populations. *Am J Hum Genet.* 2007;80(3):502-9. doi: 10.1086/512017
29. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;10(21):8611-6. doi: 10.1073/pnas.0903045106

Características clínicas, demográficas e histopatológicas de pacientes con sarcoma de Kaposi que viven con VIH

Clinical, demographic and histopathological characteristics of patients with Kaposi's sarcoma living with HIV

Melissa Lomelí-Canedo^{1a}, Beatriz de Guadalupe Pizano-Márquez^{2b}, Mario Magaña-García^{1c}

Resumen

Introducción: el sarcoma de Kaposi (SK) es el cáncer más frecuente en personas que viven con VIH en países en desarrollo, afectando su calidad de vida.

Objetivo: analizar las características clínicas, histopatológicas y epidemiológicas del SK en una muestra de pacientes que viven con VIH, así como evaluar el impacto del tratamiento antirretroviral en la incidencia y progresión de la enfermedad.

Material y métodos: estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de cohorte, realizado durante octubre de 2022 a agosto de 2023. Se incluyeron 28 pacientes hombres VIH positivos que fueron diagnosticados con SK en nuestra institución. Se evaluaron variables clínicas, recuentos de células CD4+, carga viral y tratamientos recibidos, además se llevaron a cabo análisis histopatológicos e inmunohistoquímicos de las lesiones.

Resultados: la mayoría de los pacientes presentaban recuentos bajos de células CD4+ y alta carga viral al diagnóstico. Las lesiones más comunes fueron placas eritematovioláceas y nodulares en múltiples áreas del cuerpo. Se identificó HHV8 en la mayoría de los casos. El tratamiento antirretroviral mostró un efecto protector a largo plazo en la incidencia del SK. Las infecciones oportunistas fueron frecuentes en estos pacientes, siendo la tuberculosis la más frecuente.

Conclusiones: nuestro estudio resalta la necesidad de un enfoque temprano y multidisciplinario en la gestión del SK en pacientes que viven con VIH, subrayando la importancia del tratamiento antirretroviral para prevenir la progresión de la enfermedad.

Abstract

Background: Kaposi's sarcoma (KS) is the most frequent cancer in HIV-positive people in developing countries, affecting their quality of life.

Objective: To analyze the clinical, histopathological and epidemiological features of KS in patients living with HIV, as well as to evaluate the impact of antiretroviral treatment on the incidence and progression of the disease.

Material and methods: Observational, descriptive, retrospective and cohort study. During October 2022 to August 2023. Twenty-eight HIV-positive male patients were included and were diagnosed with KS in our institution. Clinical variables, CD4+ cell counts, viral load and treatments received were evaluated, in addition to histopathological and immunohistochemical analysis of the lesions.

Results: Most patients had low CD4+ cell counts and high viral load at diagnosis. The most common lesions were erythematous-violaceous papules, nodules and plaques, in multiple areas of the body. HHV8 was identified in most cases. Antiretroviral therapy showed a long-term protective effect on the incidence of KS. Opportunistic infections were frequent in these patients, the most common one was tuberculosis.

Conclusions: Our study highlights the need for an early and multidisciplinary approach in the management of KS in HIV-positive patients, underlining the importance of antiretroviral treatment to prevent disease progression. Furthermore, it stresses its complexity and the significant prevalence of opportunistic infections, advocating for comprehensive strategies addressing sarcoma as well as concomitant infections

¹Secretaría de Salud, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Servicio de Dermatología Dr. Mario Magaña Lozano. Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0003-1360-2350^a, 0009-0003-5904-7081^b, 0000-0003-0344-5323^c

Palabras clave
 Sarcoma de Kaposi
 VIH
 Patología Clínica

Keywords
 Sarcoma, Kaposi
 HIV
 Pathology, Clinical

Fecha de recibido: 28/02/2024

Fecha de aceptado: 07/08/2024

Comunicación con:

Melisa Lomelí Canedo

 melemelissa@hotmail.com

 55 5181 9912

Cómo citar este artículo: Lomelí-Canedo M, Pizano-Márquez BG, Magaña-García M. Características clínicas, demográficas e histopatológicas de pacientes con sarcoma de Kaposi que viven con VIH. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024; 62(6):e6125. doi: 10.5281/zenodo.13306755

Introducción

En México se reconoce una incidencia hasta el año 2023 de 17/100,000 personas viviendo con VIH (PVV), con una prevalencia del 0.3% de los cuales el 82.01% son hombres y el 17.99% mujeres.¹ El sarcoma de Kaposi (SK) es una proliferación vascular asociada a la infección por el virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8) y se considera una enfermedad que pertenece al estadio clínico 4 de la infección por VIH definido por la OMS.² El tratamiento antirretroviral (TARV) ha logrado reducir con éxito la incidencia del SK en todo el mundo; sin embargo, el riesgo de este padecimiento permanece alto en los países de recursos limitados.³

Actualmente se consideran las siguientes variedades de SK: clásico, endémico, asociado a VIH/epidémico y iatrogénico/asociado a inmunosupresión.⁴ Respecto a la variedad asociada a VIH, el grupo de edad principalmente afectado es de los hombres de 20 a 50 años que tienen sexo con hombres, en quienes las principales localizaciones son a nivel cefálico, oral (predominio paladar duro) y visceral.⁵ Las manifestaciones extracutáneas son frecuentes y el curso tiende a ser agresivo, principalmente en el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune al inicio de TARV.⁶ Se presume que esta población tiene 80% de mayor riesgo para desarrollar la enfermedad, con una incidencia reportada de 30% en pacientes sin TARV.^{7,8}

Respecto a la patogénesis del virus asociado, este infecta a las células endoteliales provocando neo-angiogénesis aberrante, inflamación y proliferación de células tumorales de origen endotelial^{7,9} debido a una liberación de citocinas, sobre todo, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).¹⁰

Las manifestaciones viscerales más frecuentes involucran el sistema gastrointestinal (obstrucción, hemorragia), respiratorio (disnea, tos seca, hemoptisis) y linfático (linfedema).^{4,11}

El diagnóstico primordialmente se realiza por histopatología, y los hallazgos dependen principalmente de la etapa clínica de la lesión, sin embargo, todas las variantes clínicas se aprecian igual por histopatología.⁴ Los principales hallazgos histológicos son la proliferación vascular en la dermis, la extravasación de eritrocitos con formación de glóbulos hialinos, la proliferación de células fusiformes, los hemosiderófagos y el infiltrado inflamatorio crónico.^{12,13}

Otros hallazgos relacionados a ciertas morfologías de las lesiones son:

- Fase mancha. Se aprecian células delgadas endoteliales que disecan la dermis.
- Fase placa. Proliferación de vasos sanguíneos y células

fusiformes con afección de la dermis y, en menor frecuencia, en la hipodermis.

- Fase nodular/tumoral. Las células fusiformes forman fascículos, reemplazando la colágena inmersas en infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos, células plasmáticas y células dendríticas, glóbulos hialinos intra y extracelulares PAS (*Periodic Acid-Schiff*) positivos y patrón en panal de abeja con espacios vasculares con eritrocitos.^{14,15}

Los marcadores más utilizados en inmunohistoquímica son LNA-1 o LANA, ya que identifican y localizan al VHH-8 dentro de las lesiones.^{4,14}

El objetivo del tratamiento es lograr control de la enfermedad, la mejoría de los síntomas y preservar la calidad de vida, mas no lograr la curación. Se busca reducir el grado de inmunosupresión por medio del TARV.^{4,15}

Acorde con los lineamientos recomendados por la Asociación Europea de Dermato-oncología, los estudios que deben de realizarse de manera obligatoria para SK asociado a VIH deben ser: serología VIH, laboratoriales básicos, conteo de CD4 e histología. Se recomienda realizar viremia para VHH-8, además de tomografía de cuerpo completo, sugiriéndose broncoscopia y endoscopia dependiendo de los síntomas.^{16,17}

El SK relacionado a VIH/SIDA tiene buena respuesta a terapia local, quimioterapia y TARV. Cuando hay presencia de enfermedad diseminada se recomienda terapia con doxorubicina liposomal, otras opciones son: vinblastina, paclitaxel y etopósido.¹⁸ Respecto a terapéutica intralesional citotóxica en las lesiones superficiales y pequeñas pueden utilizarse: vinblastina, vincristina y bleomicina.

Debido a que se desconoce la relación de las características clínicas, demográficas e histopatológicas en el escenario mexicano, obtener evidencia de esta afección en nuestro entorno permite generar evidencia para desarrollar políticas de salud pública que mejoren la atención clínica y el seguimiento de este grupo de pacientes.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar las características clínicas, los patrones histopatológicos característicos, la morfología y localización del SK en México en PVV, así como evaluar el impacto del TARV en su incidencia y progresión de la enfermedad.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de cohorte, aprobado por el Comité de Investi-

gación del Hospital General de México (HGM), donde se revisaron expedientes de pacientes mayores de 18 años que viven con VIH y SK documentado por biopsia de piel en cualquiera de sus morfologías, que fueron atendidos en un hospital de tercer nivel desde octubre 2022 a agosto 2023, con o sin TARV sin importar el tiempo de evolución, conteo de linfocitos T CD4+ o carga viral, ni enfermedades concomitantes. Debido a que se trató de un estudio con muestreo sistemático por conveniencia de todos los casos de sarcoma de Kaposi observados en nuestro centro durante el periodo de estudio, no fue necesario realizar un cálculo formal del tamaño de muestra. Las biopsias de piel se revisaron del archivo en línea del servicio de Dermatología. Se recopiló la siguiente información en una base de datos en el programa Excel separándose en los siguientes apartados:

1. Características demográficas: edad, sexo y estado de nacimiento.
2. Características clínicas: enfermedades concomitantes, topografía, morfología.
3. Características histopatológicas: hallazgos en biopsia de piel y resultado positivo o negativo de inmunohistoquímica para el HHV8.
4. Otras características: conteo CD4, Carga viral, tipo de TARV, fecha de diagnóstico de SK y de VIH, uso de TARV al diagnóstico de SK.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para obtener información detallada sobre las variables cuantitativas y cualitativas del estudio. Se realizaron pruebas de normalidad para evaluar el ajuste paramétrico de las variables continuas mediante la prueba de Anderson-Darling; las variables cuantitativas continuas se describieron mediante mediana y rango intercuartilar (RIQ) para poder ofrecer una perspectiva de la distribución de las variables en la población estudiada. Se utilizaron frecuencias ponderadas para cada categoría en el caso de las variables cualitativas. Para eva-

luar la supervivencia libre de SK desde la fecha de diagnóstico de VIH se utilizaron estimadores de Kaplan-Meier y para estimar las razones de riesgo (*hazard ratio*, HR), se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados por edad, usando como escala de tiempo los días desde el diagnóstico de VIH hasta la fecha de diagnóstico de SK. Se estableció un umbral para significancia estadística de $p < 0.05$ para pruebas de dos colas. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa estadístico R versión 4.2.1.

Resultados

Se incluyeron 28 pacientes, todos hombres (el muestreo fue sistemático y por conveniencia. Los casos reclutados se observaron en pacientes hombres, en quienes es más frecuente el sarcoma de Kaposi.) evaluados entre octubre de 2022 y agosto de 2023 en el servicio de Dermatología del HGM. No se incluyeron los pacientes que carecieran de los hallazgos de sarcoma de Kaposi confirmatorios documentados por el servicio de Histopatología. La mediana de edad fue de 31 años (RIQ: 23-37). Los pacientes en promedio se presentaron con un conteo de CD4+ de 60 células/mm³ (RIQ: 23-111); un total de 25 pacientes (89.7%) se presentaron con un conteo de CD4+ < 200 células/mm³. La mediana de carga viral fue de 125,500 copias/mL. Al momento de la evaluación, el promedio de tiempo de evolución desde el diagnóstico fue menor a 1 año. Únicamente 10 pacientes tomaban tratamiento antirretroviral (36%) y solamente dos (7.1%) recibieron tratamiento específico del SK (doxorubicina). La mayor parte de los pacientes incluidos no contaban con tratamiento por diversos motivos, entre los que se encontraban: abandono de terapia por propia voluntad, mal apego a tratamiento o debido a que desconocían de su estado virológico (pacientes en situación de calle, abandono social, dependientes de drogas, etc.). El desglose completo de las características clínicas de los pacientes estudiados se presenta en el cuadro I.

En cuanto a la morfología de las lesiones, se encontró que las lesiones dermatológicas más frecuentes fueron las placas eritematovioláceas ($n = 9$, 32.1%) y las lesiones

Cuadro I Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes evaluados por SK entre octubre de 2022 y agosto de 2023 por el servicio de Dermatología del Hospital General de México e incluidos en nuestro estudio

Característica evaluada <i>N</i> = 28 ¹	Mediana (rango intercuartilar)
Edad (años)	31 (23 - 37)
Días desde el diagnóstico de VIH	49 (19 - 145)
Conteo de CD4+ (células/mm ³)	60 (23 - 111)
Carga viral (copias/mL)	125,500 (64,113 - 238,184)
Tratamiento antirretroviral (%)	10 (36%)

nodulares ($n = 9$, 32.1%), seguidas de las manchas ($n = 6$, 21.4%) y las pápulas ($n = 3$, 10.7%) (figura 1).

La distribución corporal más frecuente fue en dos o más segmentos corporales ($n = 7$, 25%), genitales ($n = 6$, 21.4%) y extremidades inferiores ($n = 5$, 17.9%) (figura 2).

De acuerdo con los hallazgos obtenidos por inmunohistoquímica, se identificó positividad para el HHV8 en 23 pacientes (82.1%), mientras que 4 resultaron negativos (14.3%) y en 1 caso se obtuvo un diagnóstico no específico. Con respecto a las características histopatológicas de la lesión se identificó neoangiogénesis, infiltrado linfocitario, hendiduras

vasculares y presencia de células fusiformes en 21 casos (75%), separación de haces de colágeno en 12 casos (43%) y presencia de vasos revestidos por células endoteliales en 6 casos (21%). No se identificaron infiltrados de células plasmáticas, pseudolinfangioma o vacuolas paranucleares en los casos estudiados.

Con respecto a la incidencia de SK, la mediana de días desde el diagnóstico de VIH a la aparición del SK fue de 49 días (IC95%: 22-128 días), observando 25 casos de SK durante el primer año del diagnóstico de VIH. Mediante un análisis de Kaplan-Meier (figura 3), censurando casos en los que el SK se identificó después de un año desde el diagnós-

Figura 1 Morfología de las lesiones dermatológicas identificadas en los pacientes evaluados con diagnóstico de VIH y SK

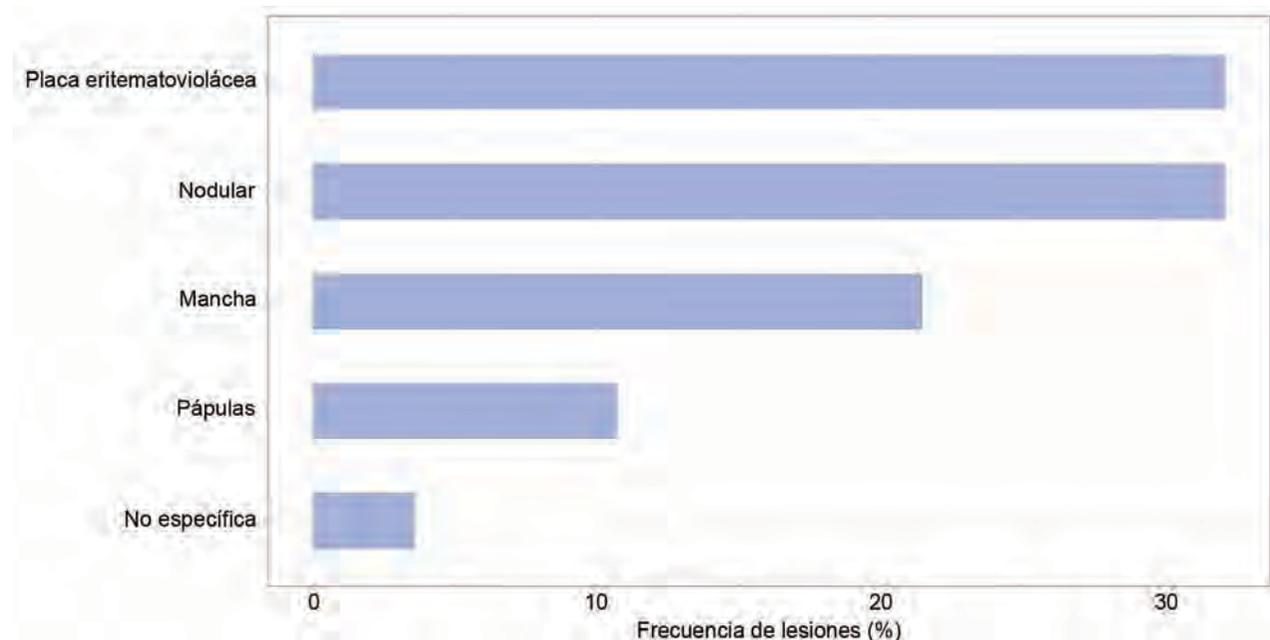
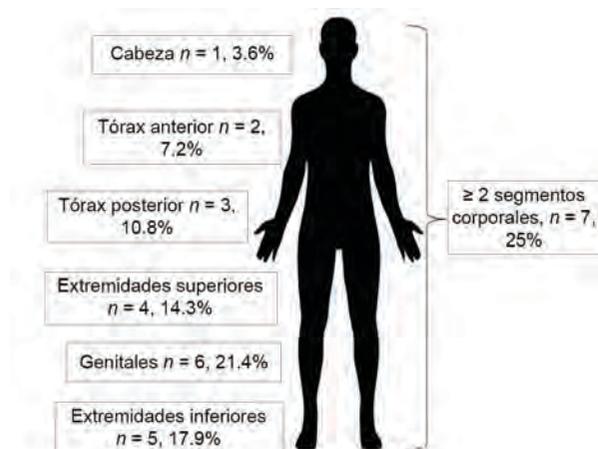


Figura 2 Distribución anatómica de las lesiones identificadas en los pacientes evaluados con diagnóstico de VIH y SK



tico de VIH, se identificó que el estimador de Kaplan-Meier para incidencia de SK a 1 año en la población evaluada fue de 86% (IC95%: 74-100%).

Al explorar el efecto del tratamiento antirretroviral sobre la incidencia de SK en la población estudiada, se encontró que en pacientes que iniciaron TARV ($n = 10$, 36%), se observaron 9 casos de SK en un año (90%), mientras que en los que no tomaban TARV la incidencia fue similar (88.9%). Sin embargo, la mediana de tiempo desde el diagnóstico de VIH al de SK fue menor para los que no recibían TARV (mediana de 22 días, IC95%: 7-79 días), comparado con los que recibieron el tratamiento (mediana de 127 días, IC95%: 56-365 días). Como puede observarse en la figura 4, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (*log-rank p-value* = 0.10) entre el grupo con y sin TARV.

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier para la incidencia de SK evaluando los días desde el diagnóstico de VIH

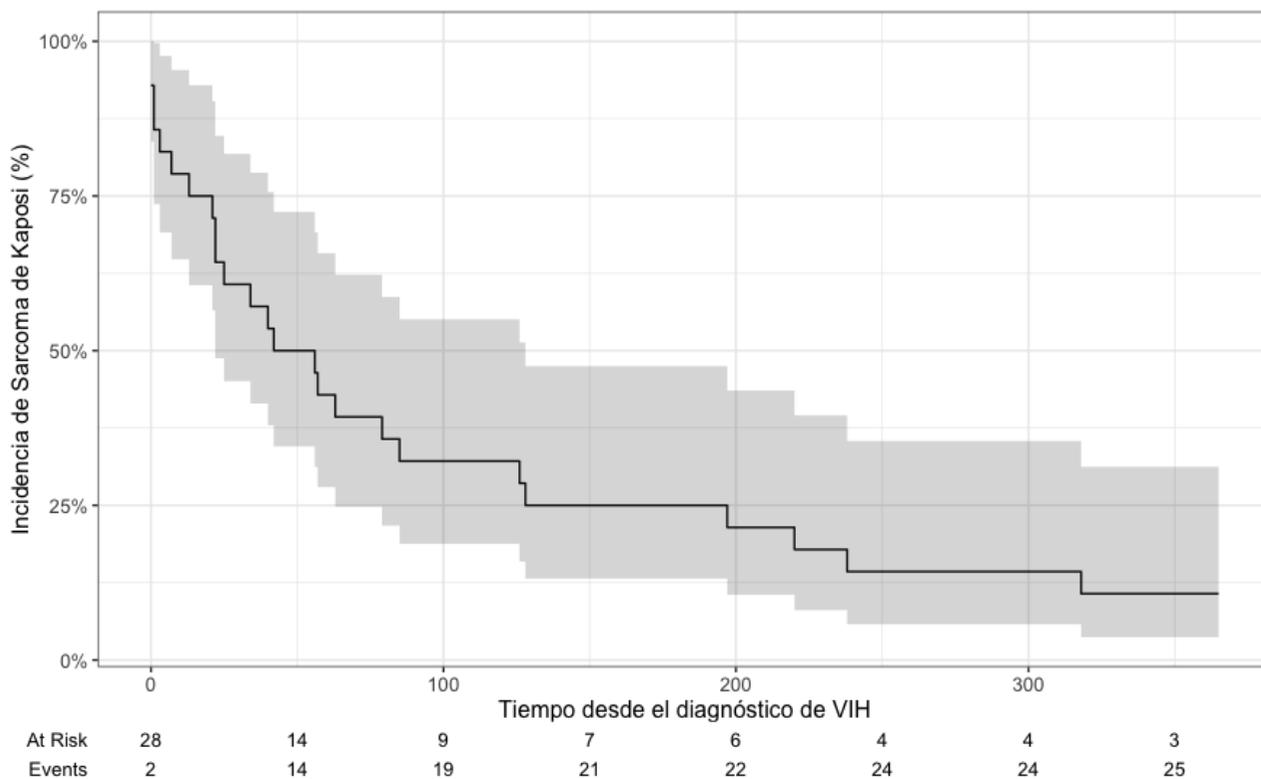
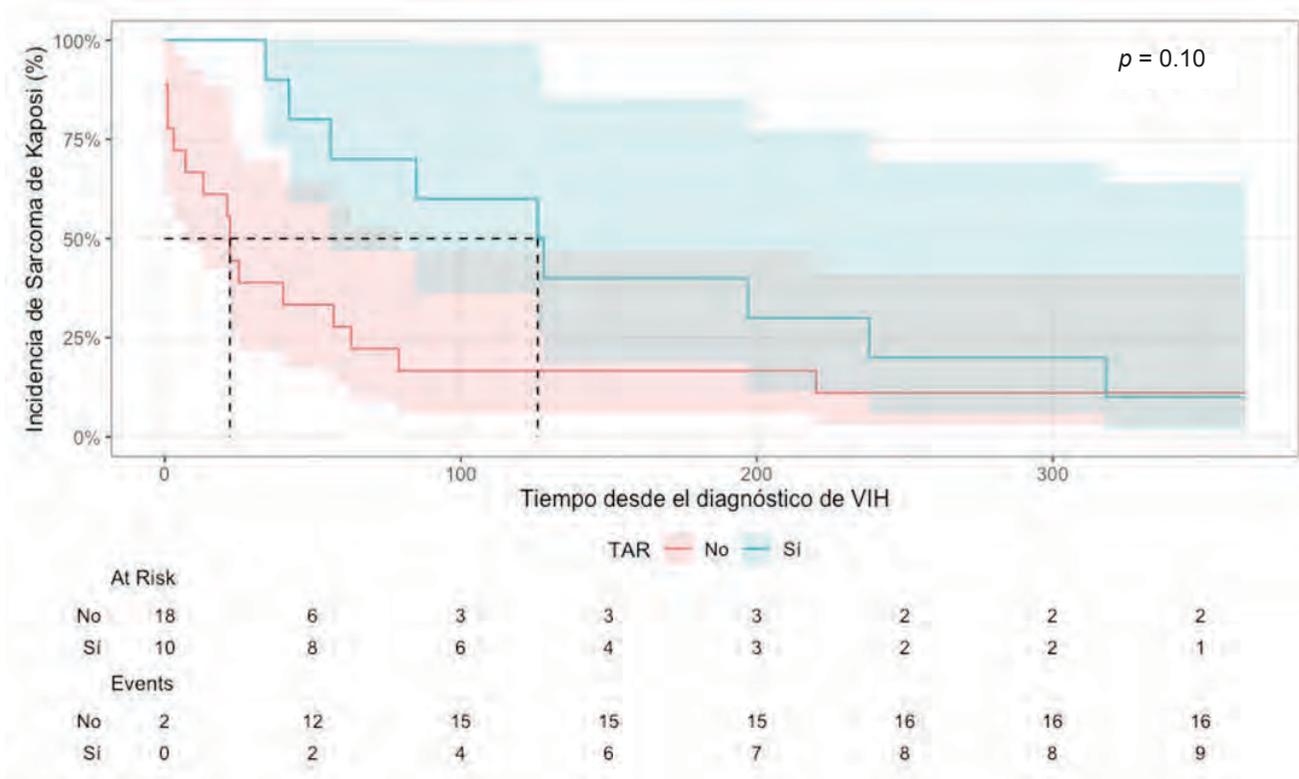


Figura 4 Curva de Kaplan-Meier comparando la incidencia de SK hasta 1 año desde el diagnóstico de VIH, comparando pacientes que recibían y no recibían terapia antirretroviral al momento de la evaluación



A pesar de que a un año desde el diagnóstico de VIH no se observaron diferencias entre los pacientes con y sin TARV, al contemplar el tiempo completo de seguimiento se identificó una tendencia más marcada entre grupos (*log-rank p-value* = 0.053). Para evaluar el impacto del TARV sobre la incidencia de SK se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox utilizando la aproximación de Efron ajustado por edad, identificando que el TARV es un factor protector que retrasa la aparición de SK independiente de la edad de los pacientes (HR: 0.38, IC95%: 0.16-0.91, *p* = 0.031).

La infección oportunista más frecuente fue la tuberculosis (*n* = 11, 39.3%) seguida de infecciones por *Cándida* (*n* = 6, 21.4%) y citomegalovirus (CMV, *n* = 4, 14.3%)

Se identificaron 31 casos de infecciones oportunistas en los pacientes evaluados, con un paciente presentando hasta 4 infecciones previas (3.6%), uno presentando 3 infecciones previas (3.6%), ocho con 2 infecciones (28.6%), 15 con al menos una (53.6%) y el resto sin reportar infecciones oportunistas (17.9%) (figura 5). El 60% de los casos con infecciones oportunistas no contaban con TAR y el resto de los casos sí contaba con TAR.

Discusión

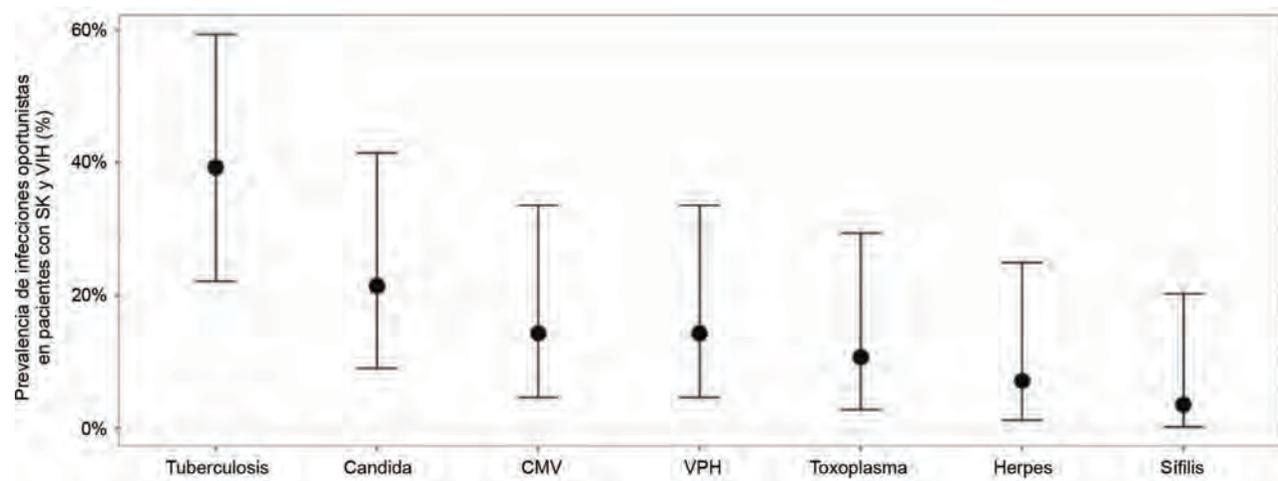
Durante el periodo comprendido de octubre de 2022 a agosto de 2023 se encontraron un total de 28 expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH y SK. El análisis de los resultados obtenidos en este estudio revela múltiples facetas relevantes para la comprensión y el manejo del SK en PVV. Uno de los hallazgos más destacados es la relación entre la inmunosupresión, medida por el recuento de células CD4+ y la carga viral elevada, con la presentación

de SK. La mayoría de los pacientes presentaban recuentos bajos de CD4+, lo que subraya la importancia de la función inmunológica comprometida en el desarrollo de esta enfermedad.¹⁹ La baja proporción de individuos bajo TARV al momento del diagnóstico del SK sugiere la necesidad de un acceso más amplio y temprano a la terapia antirretroviral para mitigar la aparición y progresión de esta enfermedad, para así cumplir con la meta de la *Estrategia Mundial contra el SIDA 2021-2026*, la cual señala que el 45% de las personas que viven con el VIH tengan acceso a prestaciones de protección social y que el 90% de las personas en contextos humanitarios tengan acceso a servicios integrados contra el VIH.^{16,20,21,22}

La diversidad en la presentación clínica de las lesiones dermatológicas en los pacientes evaluados en nuestro estudio resalta la variabilidad del SK, que puede manifestarse de manera heterogénea en diferentes áreas del cuerpo.²¹ Este aspecto subraya la importancia de una evaluación clínica exhaustiva para la detección temprana y el manejo adecuado de estas lesiones en PVV.^{3,4,15} Además, la identificación del HHV8 en la gran mayoría de los casos refuerza la asociación entre este virus y el desarrollo del SK, respaldando la relevancia de factores virales en su patogénesis.^{4,16}

El impacto del TARV en la incidencia y progresión del SK presenta una dualidad interesante. Aunque inicialmente no se observaron diferencias significativas en la incidencia entre pacientes con y sin TARV en el primer año, el análisis a más largo plazo sugiere un efecto protector del tratamiento, retrasando la aparición del SK.²³ Este hallazgo destaca la importancia de una adherencia continua al TARV para mejorar los resultados clínicos en estos pacientes. Como se señaló anteriormente, un número importante de pacientes no se encontraba en TARV debido a mal apego,

Figura 5 Prevalencias de infecciones oportunistas en pacientes con SK y VIH evaluados en el servicio de Dermatología del Hospital General de México entre octubre de 2022 y agosto de 2023



abandono por voluntad propia o desconocimiento de estado de seropositividad. Por último, la alta prevalencia de infecciones oportunistas en pacientes con SK y VIH subraya la complejidad de la gestión clínica de estos casos. La presencia concurrente de infecciones como tuberculosis, candidiasis, citomegalovirus y otras, resalta la necesidad de un enfoque integral y multidisciplinario en el manejo de estos pacientes, abordando no solo el SK sino también las infecciones concomitantes para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida.^{4,24,25} En conjunto, nuestros hallazgos subrayan la necesidad de estrategias clínicas y de salud pública dirigidas a la detección temprana, el tratamiento integral y la prevención de complicaciones en pacientes con VIH y SK. Además, destaca la importancia del TARV no solo en la gestión del VIH, sino también en la prevención y el control del SK, así como la relevancia de abordar las infecciones oportunistas concurrentes para mejorar la atención médica integral de estos pacientes.²⁶

Los hallazgos de este estudio reflejan y, en muchos aspectos, complementan lo establecido en la literatura existente sobre el SK en pacientes con VIH. Por ejemplo, la asociación entre la inmunosupresión medida por los recuentos bajos de células CD4+ y la carga viral elevada con el desarrollo del SK ha sido ampliamente documentada en la literatura.^{4,27} Se ha establecido que la inmunosupresión es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de este tipo de cáncer en pacientes con VIH, lo cual coincide con los resultados encontrados en nuestro estudio.

Una fortaleza clave de este estudio radica en su enfoque detallado y exhaustivo en la evaluación clínica, histopatológica y epidemiológica de pacientes con VIH y SK. El análisis minucioso de las características clínicas, la distribución de las lesiones dermatológicas y los hallazgos histopatológicos proporcionan una visión integral de la presentación de esta enfermedad en un contexto específico. Además, la identificación de asociaciones entre variables, como la inmunosupresión, el TARV y la incidencia del sarcoma, contribuye significativamente al entendimiento de los factores que influyen en el curso de la enfermedad. Sin embargo, el limitado tamaño de la muestra y la concentración en un solo centro médico pueden reducir la generalización de los resultados a otras poblaciones o entornos clínicos. Esta limitación resalta la necesidad de estudios más amplios y multicéntricos que validen y amplíen estos hallazgos para ofrecer una visión más completa y representativa de la relación entre el VIH y el SK.

Conclusiones

Nuestros resultados destacan la necesidad crítica de un enfoque multidisciplinario y temprano en el manejo de pacientes con VIH y SK. La baja tasa de pacientes bajo TARV al momento del diagnóstico del sarcoma subraya la importancia de mejorar el acceso y la adherencia a esta terapia no solo para controlar el VIH, sino también para prevenir y retrasar la aparición del SK. Es importante enfatizar las determinantes sociales involucradas, ya que nuestra población se caracteriza por pacientes en abandono social, situación de calle, falta de red de apoyo, escolaridad básica o nula, lo que impacta en el avance a fase de SIDA por el mal apego a tratamiento o abandono de este, con la posibilidad de desarrollar sarcoma de Kaposi en fases de involucro sistémico.

La relación encontrada entre la inmunosupresión, medida por los recuentos de células CD4+ y la carga viral elevada, con la aparición del sarcoma subraya la necesidad de estrategias que fortalezcan la función inmunológica tempranamente en estos pacientes, sugiriendo que el manejo integral del VIH puede jugar un papel crucial en la prevención de esta enfermedad maligna asociada.

Estos hallazgos tienen implicaciones significativas para la salud pública, enfatizando la importancia de políticas de salud que promuevan no solo el acceso a la terapia antirretroviral, sino también la detección temprana y la intervención clínica oportuna en PVV. Nuestro estudio subraya la complejidad clínica de estos casos, en los que las infecciones oportunistas se presentan de manera frecuente, requiriendo un enfoque holístico y coordinado que aborde tanto el SK como las infecciones concurrentes. Estos resultados respaldan la necesidad de programas de salud pública que se enfoquen en la educación, el acceso a la atención médica integral y la implementación de estrategias para mejorar la inmunidad de estos pacientes, lo que puede tener un impacto significativo en la reducción de la carga de esta enfermedad y en la mejora de la calidad de vida de los PVV y SK.

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

Referencias

1. Sistema de Vigilancia epidemiológica de VIH 2024, Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida, Secretaría

de Salud. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/917597/VIH_DVEET_1erTrim_2024.pdf

2. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la infección por el virus de la inmu-

- nodeficiencia humana. Marzo de 2020. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Disponible en https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/37_Manual_VIH-SIDA_2020.pdf
3. Mori LMM, Medina JBV, Gotuzzo E, et al. Sarcoma de Kaposi en personas que viven con VIH-SIDA en un hospital público de referencia en Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 30 de septiembre de 2022;352-6. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2022.393.10883>
 4. Cesarman E, Damania B, Krown SE, et al. Kaposi sarcoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 31 de enero de 2019;5(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0060-9>
 5. Leal D, De la Garza A, Sánchez A, et al. Sarcoma de Kaposi asociado al VIH/SIDA: importancia de su diagnóstico para un correcto manejo odontológico. *Revista ADM [Internet]*. 1 de enero de 2020;77(2):100-7. Disponible en: <https://doi.org/10.35366/93103>
 6. Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D, et al. Kaposi Sarcoma and Cutaneous Angiosarcoma: Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de diciembre de 2018;109(10):878-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2018.10.003>
 7. Karabajakian A, Ray-Coquard I, Blay J. Molecular Mechanisms of Kaposi Sarcoma Development. *Cancers [Internet]*. 7 de abril de 2022;14(8):1869. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000455971>
 8. Bishop BN, Lynch DT. Kaposi Sarcoma. *StatPearls - NCBI Bookshelf*. 2023.
 9. Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L. Neoplasias y proliferacionesseudoneoplásicas vasculares. *Dermatología*. 4ª Edición. España: Elsevier; 2018. 2038-2041.
 10. He M, Cheng F, Da Silva SR, et al. Molecular Biology of KSHV in Relation to HIV/AIDS-Associated Oncogenesis. En: *Cancer treatment and research [Internet]*. 2018. p. 23-62. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-03502-0_2
 11. Aboulafia DM. The Epidemiologic, Pathologic, and Clinical Features of AIDS-Associated Pulmonary Kaposi's Sarcoma. *Chest [Internet]*. 1 de abril de 2000;117(4):1128-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.117.4.1128>
 12. Rusu-Zota G, Manole OM, Galeş C, et al. Kaposi Sarcoma, a Trifecta of Pathogenic Mechanisms. *Diagnostics*. 16 de mayo de 2022;12(5):1242. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051242>
 13. Kennedy M, Cooper K, Howells D, et al. Identification of HHV8 in early Kaposi's sarcoma: implications for Kaposi's sarcoma pathogenesis. *Journal Of Clinical Pathology-molecular Pathology [Internet]*. 1 de febrero de 1998;51(1):14-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/mp.51.1.14>
 14. Navarro-Hernández CA, SandovalContreras A, Hernández-Torres MM, et al. Sarcoma de Kaposi clásico. *Dermatol Rev Mex*. 2018;62(6):538-542.
 15. Lebbé C, Garbe C, Stratigos AJ, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *European Journal Of Cancer*. 1 de junio de 2019; 114:117-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.036>
 16. Yang H, He F, Jielili A, et al. A retrospective study of Kaposi's sarcoma in Hotan region of Xinjiang, China. *Medicine*. 13 de octubre de 2023;102(41):e35552. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000035552>
 17. Vally F, Selvaraj WMP, Ngalamika O. Admitted AIDS-associated Kaposi sarcoma patients. *Medicine [Internet]*. 25 de septiembre de 2020;99(39): e22415. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022415>
 18. Ramaswami R, Lurain K, Yarchoan R. Oncologic Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma 40 Years on. *Journal Of Clinical Oncology [Internet]*. 20 de enero de 2022;40(3):294-306. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.21.02040>
 19. Etemad SA, Dewan AK. Kaposi Sarcoma updates. *Dermatologic Clinics*. 1 de octubre de 2019;37(4):505-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.008>
 20. Icht O, Lewin RF, Yosef L, et al. Sarcoma incidence and subtype distribution in Israel – A population-based study. *Cancer Epidemiology*. 1 de febrero de 2021; 70:101876. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101876>
 21. Castilho JL, Kim A, Jenkins CA, et al. Antiretroviral therapy and Kaposi's sarcoma trends and outcomes among adults with HIV in Latin America. *Journal Of The International AIDS Society*. 1 de enero de 2021;24(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jia2.25658>
 22. Monitoreo Global del SIDA 2024: Indicadores y preguntas para el seguimiento de los progresos de la Declaración Política sobre el VIH y el SIDA de 2021. Ginebra: Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida; 2023. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aids-monitoring_es.pdf
 23. Szajerka T, Jablecki J. Kaposi's sarcoma revisited. *PubMed*. 2007. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18219366/>
 24. Krown SE. Treatment strategies for Kaposi sarcoma in sub-Saharan Africa. *Current Opinion In Oncology*. 1 de septiembre de 2011;23(5):463-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/cco.0b013e328349428d>
 25. Chao CA, Lin YF, Lee TF, et al. Coexistent disseminated Kaposi's sarcoma and disseminated Mycobacterium avium complex infection in a patient with AIDS. *Journal Of Microbiology, Immunology And Infection [Internet]*. 1 de febrero de 2023;56(1):200-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.08.022>
 26. Ceccarelli M, Facciola A, Taibi R, et al. The treatment of Kaposi's sarcoma: present and future options, a review of the literature. *PubMed [Internet]*. 1 de septiembre de 2019;23(17):7488-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31539137>
 27. Caby F, Guiguet M, Weiss L, et al. CD4/CD8 Ratio and the Risk of Kaposi Sarcoma or Non-Hodgkin Lymphoma in the Context of Efficiently Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: A Collaborative Analysis of 20 European Cohort Studies. *Clinical Infectious Diseases*. 4 de agosto de 2020;73(1):50-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1137>

Riesgo de delirium posoperatorio en adultos mayores bajo anestesia general balanceada

Risk of postoperative delirium in older adults under balanced general anesthesia

Basilia Anabel Cahuich-Rodríguez^{1a}, Arlene Guadalupe Acosta-Mass^{2b}, Héctor Isaac Rocha-González^{3c}

Resumen

Introducción: la profundidad anestésica puede influir en la incidencia del delirium posoperatorio (DPO), dicha profundidad se relaciona con la potencia de los anestésicos volátiles usados para el mantenimiento de la anestesia general balanceada. Esta potencia es medida a través de la concentración alveolar mínima (CAM). En el adulto mayor se desconoce cuál es la CAM que se asocia con el riesgo de DPO.

Objetivo: estimar el riesgo de DPO asociado a los niveles de concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles en adultos mayores que recibieron anestesia general balanceada.

Material y métodos: se realizó un estudio de cohorte prospectivo, con 119 pacientes con edad ≥ 60 años, 0 puntos en la prueba 4 "As" (4AT), sin enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Se registró la CAM proporcionada, y en el posoperatorio se evaluó la presencia de emergencia con delirium y/o DPO a las 2 y 24 horas, considerando un puntaje ≥ 4 .

Resultados: se encontró una mayor estancia hospitalaria en el grupo que recibió una CAM ≥ 0.9 . La incidencia del DPO fue de 29.4%. Los que recibieron una CAM ≥ 0.9 presentaron RR de 2.22 (IC95%: 1.2-4.2) de presentar DPO. Se realizó un modelo de regresión logística ajustado con las variables sexo femenino (RM: 4, IC95%: 1.5-10.4), estado físico ASA 3-4 (RM: 3.7, IC95%: 1.5-9) y CAM ≥ 0.9 (RM: 3.1, IC95%: 1.2-8) con un R2 de 0.26 y una constante de 3.005.

Conclusiones: la CAM ≥ 0.9 representa un factor de riesgo para DPO, por lo que se debe hacer uso de la dosificación individualizada de los anestésicos volátiles.

Abstract

Background: Anesthetic depth can influence the incidence of postoperative delirium (POD). This depth is related to the potency of the volatile anesthetics used to maintain balanced general anesthesia. This potency is measured by means of the minimum alveolar concentration (MAC). In older adults, it is unknown which MAC is associated with the risk of POD.

Objective: To estimate the risk of POD associated with minimum alveolar concentration (MAC) levels of volatile anesthetics in older adults who received balanced general anesthesia.

Material and methods: A prospective cohort study was carried out with 119 patients, aged ≥ 60 years, with 0 points in the 4 "As" test (4AT), without neurological or psychiatric diseases. During the intraoperative period, the CAM provided was recorded, and in the postoperative period, the presence of emergency with delirium and/or POD was evaluated at 2 and 24 hours, considering a score ≥ 4 .

Results: A longer hospital stay was found in the group that received a MAC ≥ 0.9 . The incidence of POD was 29.4%. Those who received a MAC ≥ 0.9 had an RR of 2.22 (95%CI: 1.2-4.2) of presenting POD. An adjusted logistic regression model was performed with the variables female sex (OR: 4, 95%CI: 1.5-10.4), ASA physical status 3-4 (OR: 3.7, 95%CI: 1.5-9) and MAC ≥ 0.9 (OR: 3.1 95%CI: 1.2-8) with an R2: 0.26 and a constant of 3.005.

Conclusions: MAC ≥ 0.9 represents a risk factor for DPO, so individualized dosing of volatile anesthetics should be used.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1 "Abraham Azar Farah", Servicio de Anestesiología. Campeche, Campeche, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1 "Abraham Azar Farah", Servicio de Pediatría. Campeche, Campeche, México

³Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-2984-9898^a, 0000-0002-1603-6919^b, 0000-0002-3199-5683^c

Palabras clave
 Delirio del Despertar
 Anciano
 Anestesia General
 Estudios de Cohortes

Keywords
 Emergence Delirium
 Aged
 Anesthesia, General
 Cohort Studies

Fecha de recibido: 28/05/2024

Fecha de aceptado: 07/08/2024

Comunicación con:

Basilia Anabel Cahuich Rodríguez

 basilicahuich@icloud.com

 999 347 0277

Cómo citar este artículo: Cahuich-Rodríguez BA, Acosta-Mass AG, Rocha-González HI. Riesgo de delirium posoperatorio en adultos mayores bajo anestesia general balanceada. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6253. doi: 10.5281/zenodo.13381460



Introducción

El estado cognitivo preoperatorio del adulto mayor se ha asociado con el desarrollo de desórdenes neurocognitivos perioperatorios (DNCP) asociados con la anestesia y la cirugía.¹

Los DNCP deben clasificarse según su momento de aparición en: déficit cognitivo preexistente (antes de la cirugía), excitación durante la emergencia anestésica y delirium posoperatorio, (cualquier forma de evento agudo en las primeras 24 horas del periodo posoperatorio), recuperación neurocognitiva retardada (deterioro cognitivo que persiste hasta 30 días después de la cirugía) y disfunción cognitiva posoperatoria (que persiste hasta 12 meses).²

También debemos establecer de manera correcta la definición de delirium posoperatorio (DPO), ya que se ha visto que esta puede influir, incluso, en la supervivencia funcional de los pacientes.³ Dicha definición debe cumplir con los criterios diagnósticos del Manual de Trastornos Mentales (DSM-5) y la Clasificación internacional de enfermedades (CIE-11). Se trata de un síndrome orgánico cerebral de etiología no específica, caracterizado por trastornos actuales en la conciencia, atención, percepción, pensamiento, memoria, conducta, emociones y ciclo sueño-vigilia; de duración variable y con distintos grados que van de leve a severo.⁴ Estos cambios fluctúan a lo largo del día y pueden estar asociados con disturbios cognitivos adicionales.⁵

En adultos mayores sin demencia la tasa de incidencia es de alrededor del 22%,⁶ pero esta tasa puede variar del 0.25 al 90.5% según la edad, la herramienta de detección empleada, el tipo de anestesia y el tipo de cirugía, por ello se recomienda que se utilicen exámenes cognitivos como parte de la valoración rutinaria del adulto mayor.⁷ De estos, la prueba 4AT, por su facilidad de realización y debido a que cuenta con una versión validada en español, se presenta como una excelente herramienta de detección temprana.⁸

El DPO en el adulto mayor se presenta como resultado de la concurrencia de una reserva cerebral disminuida, que actúa como factor de predisposición, y de factores del entorno perioperatorio, que desencadenan y mantienen ese estado de disfunción cerebral.⁹ Actualmente, la evidencia no respalda de un biomarcador único, la explicación más aceptada es la que implica un modelo multifactorial, donde la neuroinflamación es un componente importante.¹⁰ Además, los anestésicos inhalatorios pueden inducir apoptosis y elevar los niveles de la proteína β amiloide, activar la caspasa 3 y alterar la señalización celular,¹¹ así como promover la hiperfosforilación de la proteína tau asociada a los microtúbulos, lo cual puede agravar la discapacidad cognitiva.¹² Esto significa que la sobredosificación de estos

agentes en un paciente adulto mayor pueden precipitar la aparición de DNCP.¹³

El objetivo general de este estudio es estimar el riesgo de presentar delirium posoperatorio asociado a los niveles de concentración alveolar mínima en adultos mayores que recibieron anestesia general balanceada.

Material y métodos

Se realizó una cohorte prospectiva durante el año 2023 en un hospital del segundo nivel de atención. Previo consentimiento informado, se incluyeron pacientes con edad igual o mayor a 60 años, sin contraindicación para recibir anestesia general balanceada, con resultado de 0 puntos en la prueba 4AT. Se excluyeron aquellos con enfermedades neurológicas, psiquiátricas, ingesta crónica de benzodiazepinas y antipsicóticos. Se eliminaron a los que desearon retirarse del estudio, aquellos con expedientes con datos clínicos incompletos, que fallecieron durante el transoperatorio o el posoperatorio inmediato, que no pudieron ser extubados en sala de quirófano o que requirieron intubación inmediata en el área de recuperación, y los que egresaron a la unidad de cuidados intensivos. La fuente principal para la selección de los participantes fue el censo de programación quirúrgica diario mediante un muestreo aleatorio.

Las variables principales fueron la concentración alveolar mínima (CAM) transoperatoria del sevoflurano (independiente), medida por medio del analizador de gases de la máquina de anestesia y la presencia de DPO (dependiente), considerando a los pacientes con emergencia con delirium y aquellos que obtuvieran un puntaje ≥ 4 en la prueba 4AT a las 2 y 24 horas del posoperatorio. Otras variables clínicas de interés fueron la edad, sexo, estado físico preoperatorio, tipo de cirugía, utilización de sedo analgesia intravenosa continua, sangrado transoperatorio y el tiempo total de estancia hospitalaria.

El cálculo de muestra se realizó en la calculadora Open epi® versión 3.01 (intervalo de confianza de 95%, poder estadístico del 80%, porcentaje de no expuestos positivos 30%, expuestos positivos 50%, razón de expuestos y no expuestos de 1), por medio de la fórmula de diferencia de proporciones.

Análisis estadístico

Descriptivo. Para conocer la distribución de las variables cuantitativas se verificó que cumplieran con los supuestos de normalidad y se aplicó la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Se obtuvo una libre distribución, por lo que la presentación de los resultados fue mediante la mediana y el rango intercuar-

tílico. Para las variables cualitativas se realizó una tabla de frecuencias, de donde se obtuvieron la frecuencia total y el porcentaje de los datos. De igual manera en esta fase se estimó la incidencia global del DPO.

Bivariado. Se formaron dos grupos de acuerdo con la mediana de la CAM otorgada durante el transoperatorio. En primer lugar, se enfocó en demostrar si existe diferencia en las características clínicas de la muestra de acuerdo con la CAM otorgada durante el transoperatorio. Posteriormente, se estimó el riesgo relativo de DPO asociado a la CAM a las 2 y 24 horas del periodo posoperatorio, calculando también la incidencia de DPO en estos mismos periodos de tiempo. Por último, para estimar la presencia de potenciales confundidores, se realizó una estimación del riesgo relativo de DPO asociado a las características clínicas de interés

Multivariado. Para analizar las relaciones de interdependencia y describir la estructura de los datos en la identificación de grupos de características similares se estimó un modelo de regresión logística ajustado.

Aspectos éticos

Esta propuesta de investigación fue sometida para su revisión y aprobación ante el Comité de Ética en Investigación 4018 y el Comité Local de Investigación en Salud 401 número de registro institucional R-2022-401-053.

Resultados

Se incluyeron en total 119 pacientes con una mediana de edad de 67 años. La mitad de los pacientes eran mujeres (51.3%) y la mayoría presentaron un estado físico ASA II

(52.9%) o III (37.8%). La mediana de estancia hospitalaria fue de 1.7 días, como se observa en el cuadro I.

Identificamos una estancia hospitalaria ligeramente mayor en el grupo que recibió una CAM ≥ 0.9 , el resto de las variables no mostraron diferencias significativas (cuadro II).

La incidencia global del DPO fue de 29.4%, siendo a las 2 horas del 30.3% y a las 24 horas del 16.8%. La estimación del riesgo relativo de DPO de acuerdo con la CAM proporcionada durante el transoperatorio a las 2 y a las 24 horas fue la que se muestra en el cuadro III. El RR global fue de 2.2 (IC95%: 1.2-4.2), el riesgo atribuible en el grupo expuesto (RAPe) fue del 54% y el número necesario a dañar (NND) fue de 4.5.

La estimación del RR de DPO asociado a cada una de las variables que se incluyeron en este estudio es el que se muestra en la figura 1.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el análisis anterior, se estimó un modelo de regresión logística ajustado con las variables que presentaron un mayor RR asociado a DPO con una p significativa, las cuales fueron: sexo mujer, estado físico preoperatorio y CAM otorgada durante la anestesia general. Los resultados de dicho análisis se muestran en la figura 2.

Discusión

En nuestro estudio encontramos un RR de 2.2 (IC95%: 1.2-4.2) de presentar DPO en los adultos mayores que recibieron CAM ≥ 0.9 . Similar a lo encontrado por Kinjo *et al.* quienes identificaron que aquellos grupos donde en los que se proporcionó una CAM \geq de 0.9, tuvieron mayor riesgo

Cuadro I Características clínicas de los adultos mayores que recibieron anestesia general balanceada

Variable	N = 119
Edad, mediana (RIC), años	67 (10)
Mujer, n (%)	61 (51.3)
Estado físico ASA	
I n (%)	5 (4.2)
II n (%)	63 (52.9)
III n (%)	45 (37.8)
IV n (%)	6 (5)
Cirugía de urgencia n (%)	32 (26.9)
Adyuvancia intravenosa n (%)	45 (37.8)
Sangrado transoperatorio, mediana (RIC), ml	100 (100)
Días de estancia intrahospitalaria, mediana (RIC), días	1.7 (1)

N: total de la muestra; RIC: rango intercuartílico; n: frecuencia; %: porcentaje

Cuadro II Características clínicas de los adultos mayores de acuerdo con la concentración alveolar mínima proporcionada durante la anestesia general

Variable	Concentración alveolar mínima		p
	≤ 0.8 (n = 56)	≥ 0.9 (n = 63)	
Edad, mediana (RIC), años	67 (9)	67 (11)	0.545 ^a
Femenino n (%)	29 (51.8)	32 (50.8)	0.914 ^b
Estado físico ASA			
I n (%)	3 (5.4)	2 (3.2)	0.118 ^c
II n (%)	34 (60.7)	29 (46)	
III n (%)	15 (26.8)	30 (47.6)	
IV n (%)	4 (7.1)	2 (3.2)	
Cirugía de urgencia n (%)	12 (21.4)	20 (31.7)	0.205 ^b
Adyuvancia intravenosa – (%)	30 (53.6)	44 (69.8)	0.068 ^b
Sangrado transoperatorio, mediana (RIC), mL	55 (100)	100 (100)	0.812 ^a
Días de estancia intrahospitalaria, mediana (RIC), días	1 (1)	2 (2)	0.007 ^a

p = 0.05

^aU de Mann-Whitney

^bChi cuadrada

^cChi cuadrada lineal

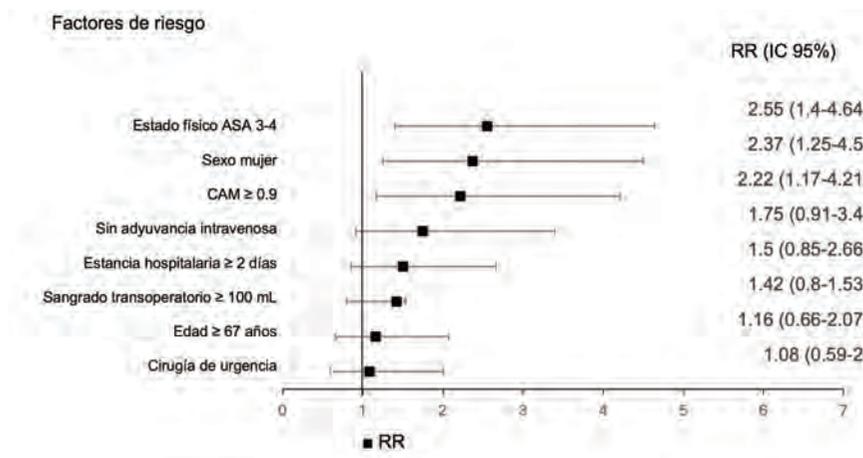
RIC: rango intercuartil

Cuadro III Asociación de la concentración alveolar mínima proporcionada con el riesgo de delirium posoperatorio en adultos mayores a las 2 y a las 24 horas

CAM	2 horas posoperatorio				24 horas posoperatorio			
	Con DPO	Sin DPO	RR (IC95%)	p	Con DPO	Sin DPO	RR	p
≥ 0.9	25	38	2 (1.1-3.7)	0.018	15	48	2.7 (1-6.9)	0.03
≤ 0.8	11	45			5	51		
Totales	36	83			20	99		

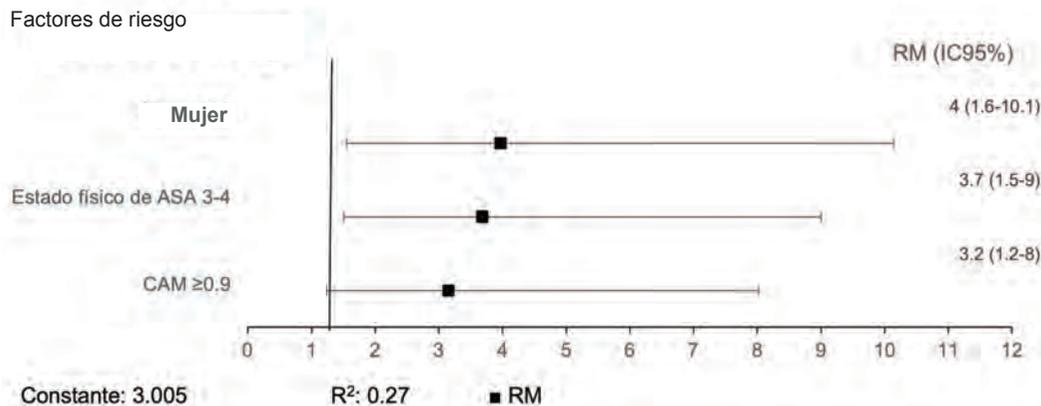
RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; p: Chi cuadrada

Figura 1 Análisis bivariado de los factores de riesgo asociados a delirium posoperatorio en los adultos mayores que recibieron anestesia general



CAM: concentración alveolar mínima; RR: riesgo relativo

Figura 2 Modelo de regresión logística ajustado de los factores de riesgo asociados a delirium posoperatorio en los adultos mayores que recibieron anestesia general



CAM: concentración alveolar mínima

de presentar DPO, obteniendo un RM de 3.14 (IC95%: 1.5-6.57).¹⁴ Saller *et al.* encontraron que los anestésicos volátiles incrementan el riesgo de DPO en ancianos 1.8 veces en comparación con la anestesia general intravenosa,¹⁵ lo cual puede deberse a que estos aumentan la expresión de factores nucleares como kappa-beta, el cual desempeña un papel importante en la red neuroinflamatoria.¹⁶ Lo anterior nos indica que proporcionar anestésicos volátiles con una CAM ≥ 0.9 representa un factor de riesgo para el DPO en el paciente geriátrico, y que se necesita una mayor exploración acerca de los mecanismos que ejercen los anestésicos volátiles sobre la función cognitiva del adulto mayor.

La incidencia de DPO encontrada fue de 29.4%, la cual es un poco mayor que la del 24% reportada en una revisión sistemática de estudios de cohortes, sin embargo, en esa revisión la herramienta de detección empleada fue el CAM (*Confusion Assessment Method*),¹⁷ a diferencia de nuestro estudio donde se utiliza la prueba 4AT. Esto nos orienta a decir que las herramientas que utilizamos para la detección del DPO en el paciente geriátrico pueden tener cierta influencia en la incidencia reportada.

También observamos que ocurrió una disminución de la incidencia del DPO durante periodo de observación, del 20.3% a las 2 horas a 16.8% a las 24 horas, esto puede deberse a la implementación de la estrategia “Código Delirium”. En línea con nuestro estudio, en un ensayo clínico donde se estudió el impacto de la prehabilitación cognitiva sobre la incidencia del DPO se encontró que la tasa en el grupo control fue del 24%, mientras que la tasa en el grupo de intervención fue de 13.2%, concluyendo que dicha intervención redujo el riesgo de DPO, incluso en pacientes que cumplieron mínimamente la prehabilitación cognitiva.¹⁸

El adecuado control del dolor también está incluido en el “Código Delirium”, lo cual puede explicar la disminución de la incidencia del DPO a lo largo del periodo de observación, tal como se observó en estudio DEXACET en el que se encontró una reducción significativa del DPO en el grupo de paracetamol (intervención) (10%) comparado con el grupo placebo (28%). Además, en el grupo de intervención también se redujo la duración del DPO (1 frente a 2 días), la duración de la estancia en la UCI (29.5 frente a 46.7 horas) y la dosis de analgesia intercurrente (322.5 frente a 405.3 µg de morfina) con respecto al grupo placebo.¹⁹

Estos resultados nos orientan a decir que tanto las estrategias asistenciales como las farmacológicas tienen un impacto favorable en la reducción de la incidencia del DPO, así como de su duración.

Resalta que aquellos que recibieron una CAM ≥ 0.9 presentaron un mayor tiempo de estancia intrahospitalaria, similar a los encontrado por Wang, quien encontró que la estancia hospitalaria prolongada se asoció significativamente con la anestesia general balanceada.²⁰ Por lo anterior, concluimos que es necesario determinar si la técnica anestésica utilizada u otros factores podrían tener influencia en esta variable.

Los principales factores de riesgo asociados con la presencia de DPO encontrados en nuestro estudio fueron el sexo mujer, estado físico preoperatorio de ASA ≥ 3 y CAM ≥ 0.9. Respecto a esto, en un análisis publicado en 2023 se encontró que la edad (RM=1.061), las complicaciones preoperatorias (RM=1.667), la pérdida de sangre perioperatoria (RM=1.002) y los pacientes que recibieron anestesia general (RM=1.628) se correlacionaron positivamente con el DPO.²¹



En los estudios realizados en la población latinoamericana destaca la importancia del estado físico preoperatorio de los pacientes, similar a lo encontrado en nuestro estudio. En una cohorte prospectiva realizada en el Hospital Universitario de Bogotá las dos variables con asociación estadísticamente significativa fueron edad (RM: 1.05; IC95%: 1.01-1.10; $p = 0.014$) y demencia (RM: 2.83; IC95%: 1.28-6.27; $p = 0.010$),²² y en el Hospital Ángeles Metropolitano las variables asociadas con DPO fueron duración de la cirugía (RM = 1.04 [IC95%: 1.01-1.06, $p = 0.004$]) y la presencia de niveles elevados de glucosa intraoperatoria (RM = 1.02 [IC95%: 1.00-1.04, $p = 0.049$]).²³

Todos los estudios anteriores y nuestros propios resultados nos indican que el estado físico preoperatorio de los pacientes debe optimizarse antes de la cirugía para contribuir a la disminución de la incidencia del DPO, sin embargo, en el contexto de una cirugía urgente, a veces esto no es posible, por lo que el nivel de CAM proporcionado durante la anestesia general balanceada resulta un factor precipitante importante.

Una de las principales limitantes de nuestro fue la estimación del nivel de profundidad anestésica mediante neuromonitoreo a través del Sedline, debido a que este solo se encontró disponible en contadas ocasiones. Los beneficios clínicos de la neuromonitoreo incluyen: dosis reducidas de anestesia, tiempos de despertar más cortos después de la cirugía y una menor incidencia de conciencia intraoperatoria durante la anestesia intravenosa total.²⁴

Otra de las limitantes fue la estimación del dolor posoperatorio, el cual se reconoce como un factor de riesgo importante para el desarrollo del DPO.²⁵ Esto se debe a que en nuestro hospital la estimación del dolor utiliza distintas escalas dependiendo del estado cognitivo del adulto mayor. Camacho *et al.* compararon las diversas escalas para la medición del dolor (EVA, ENA y verbal simple), encontrando que la concordancia entre estas es baja,²⁶ lo que no nos permite hacer la comparación entre ellas en nuestro estudio.

Por otra parte, en los pacientes con alteraciones cognitivas o que no pueden verbalizar, en nuestro hospital se utiliza la Escala de Conductas Indicadoras de Dolor, de la cual solo se han realizado estudios de concordancia con escalas similares, como la Escala Conductual de Dolor.²⁷

Conclusiones

La identificación temprana del DPO permitió que se iniciara el tratamiento oportunamente y se aplicaran medidas no farmacológicas para su tratamiento, tales como: la permanencia de familiar acompañante, disminución de

luces artificiales y reloj fechador en el área de recuperación. Estas medidas ocasionaron una disminución en la duración del DPO, ya que a las 2 horas se reportó una incidencia mayor que la reportada a las 24 horas. Esto nos permite concluir que la estrategia “Código Delirium”, la cual es empleada en nuestro hospital, contribuye a la reducción de esta complicación.

El riesgo relativo de DPO asociado a la CAM ≥ 0.9 en ambos periodos de observación fue de 2 y 2.7 respecto a la CAM ≤ 0.8 , lo que significa que esta asociación es estadísticamente significativa, aumentando el riesgo de DPO en la población expuesta en más de 2 veces. Por lo anterior, podemos concluir que el nivel de CAM ≥ 0.9 representa un factor de riesgo precipitante para presentar DPO, por lo que se debe hacer uso de la dosificación individualizada de los anestésicos volátiles con base en la vigilancia clínica neurológica y, de ser posible, con el uso de equipos de neuromonitoreo no invasivo.

En el análisis bivariado observamos que las variables que representan los principales factores de riesgo y contribuyen a aumentar la probabilidad de presentar DPO son: el sexo mujer, el estado físico de ASA 3-4 y el uso de CAM ≥ 0.9 . Para la elaboración del modelo de regresión ajustado se tomaron en cuenta estas tres variables, obteniendo un R² de 26.6% y una constante de 3.005. Lo cual significa que en este modelo el 26.6% de la variación del desenlace (DPO) se explica con estas tres variables. En este modelo todas las variables fueron estadísticamente significativas. La probabilidad para presentar DPO siendo mujer y en estado físico ASA 3-4 aumenta en 1.3, y la CAM ≥ 0.9 en 1.1. En la clínica se interpreta como que las pacientes mujeres, ASA 3-4 y exposición a CAM ≥ 0.9 tienen dos veces más riesgo de presentar DPO. De estos, solo la CAM es un factor precipitante susceptible de modificación en el perioperatorio inmediato.

Perspectivas

Hasta el día de hoy, aunque se conozca el mecanismo de acción farmacológica de los anestésicos volátiles, quedan muchos vacíos en el conocimiento de la fisiopatología del DPO tanto a nivel molecular como genético. La distinta susceptibilidad de las poblaciones a la acción de los anestésicos volátiles sobre el cerebro se regula de forma conjunta por factores nutricionales, ambientales y genéticos. Para poder tener una comprensión más amplia de las vías moleculares, citocinas y neurotransmisores involucrados en esta susceptibilidad es necesario elaborar más estudios.

El uso de neuromonitoreo por medio de dispositivos de electroencefalografía nos puede ayudar a identificar a los pacientes vulnerables para presentar DPO ante la acción

de los anestésicos volátiles y nos puede permitir la medición objetiva de la profundidad anestésica, así como la reducción en las dosis de los anestésicos; sin embargo, no se han realizado muchos estudios respecto a este tema, por lo que es necesario explorar esta área de conocimiento.

El estudio del dolor, tanto posoperatorio como transoperatorio, debe realizarse con herramientas que nos permitan una valoración más objetiva del mismo, tales como: el índice de nocicepción de analgesia, la ecuación de respuesta nociceptiva, la pupilometría, el reflejo de flexión nociceptivo, el índice pletismográfico, el electroencefalograma, la espectroscopia infrarroja cercana, la conductancia de la piel, el índice de nivel de nocicepción o el cardean. El uso de cualquiera de estos dispositivos en conjunto con las escalas de valoración clínica nos puede permitir una aproximación más exacta sobre el dolor del paciente adulto mayor. Se trata de una línea de investigación que vale la pena ser estudiada.

Para una mayor comprensión de los desórdenes neurocognitivos perioperatorios se recomienda realizar un estudio con un periodo de seguimiento mayor, a fin de conocer más sobre la recuperación neurocognitiva retardada y la disfunción cognitiva posoperatoria, ya que se tienen pocos estudios.

Agradecimientos

A todos los profesores de la Maestría en Ciencias de la Salud del Instituto Politécnico Nacional por su asistencia académica y recursos proporcionados para la realización de esta investigación. De manera particular al Dr. Rodolfo Rivas por su amable asistencia en la redacción.

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

- Costa-Martins I, Carreiro J, Santos A, et al. Post-operative delirium in older hip fracture patients: a new onset or was it already there? *Eur Geriatr Med.* 2021;12(4):777-785. doi: 10.1007/s41999-021-00456-w.
- Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery—2018. *Br J Anaesth.* 2018;121(5):1005-12. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.087
- Dubiel C, Hiebert BM, Stammers AN, et al. Delirium definition influences prediction of functional survival in patients one-year postcardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(2):725-734. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.07.028.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* APA; 2022. Disponible en: doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787.
- Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11). Zurich: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2019/2021. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11>
- Cavallari M, Dai W, Guttmann CRG, et al. SAGES Study Group. Longitudinal diffusion changes following postoperative delirium in older people without dementia. *Neurology.* 2017;89(10):1020-1027. doi: 10.1212/WNL.0000000000004329.
- Lee SJ, Sung TY. Emergence agitation: current knowledge and unresolved questions. *Korean J Anesthesiol.* 2020;73(6):471-485. doi: 10.4097/kja.20097.
- Jeong E, Park J, Lee J. Diagnostic test accuracy of the 4AT for delirium detection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(20):7515. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17207515>
- Zipser CM, Deuel J, Ernst J, et al. Predisposing and precipitating factors for delirium in neurology: a prospective cohort study of 1487 patients. *J Neurol.* 2019;266(12):3065-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09533-4>
- Dunne SS, Coffey JC, Konje S, et al. Biomarkers in delirium: A systematic review. *J Psychosom Res.* 2021;147:110530. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110530.
- Balasubramanian M, Kuberan A, Rawat A, et al. Effect of General Anesthetics on Caspase-3 Levels in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Preliminary Study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2021;33(2):172-176. doi: 10.1097/ANA.0000000000000648.
- Zhang J, Zhang T, Wang Y, et al. Gα13-Mediated Signaling Cascade Is Related to the Tau Pathology Caused by Anesthesia and Surgery in 5XFAD Transgenic Mice. *J Alzheimers Dis.* 2023;93(2):545-560. doi: 10.3233/JAD-221039.
- Biddle C, Ford V. The neurotoxicity of general anesthetic drugs: Emphasis on the extremes of age. *Annu Rev Nurs Res.* 2017;35(1):201-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1891/0739-6686.35.201>
- Kinjo S, Lim E, Magsaysay MV, et al. The Perioperative Medicine Research Group. Volatile anaesthetics and postoperative delirium in older surgical patients—A secondary analysis of prospective cohort studies. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(1):18-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/aas.13227>
- Saller T, Hubig L, Seibold H, et al. Association between postoperative delirium and use of volatile anesthetics in the elderly: A real-world big data approach. *J Clin Anesth.* 2022;83(110957):110957. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2022.110957>
- Fu H, Fan L, Wang T. Perioperative neurocognition in elderly patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(1):24-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0000000000000536>
- Ho M-H, Nealon J, Igwe E, et al. Postoperative delirium in older patients: A systematic review of assessment and incidence of postoperative delirium. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2021;18(5):290-301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/wvn.12536>
- Humeidan ML, Reyes J-PC, Mavarez-Martinez A, et al. Effect of cognitive prehabilitation on the incidence of postoperative delirium among older adults undergoing major noncardiac surgery: The neurobics randomized clinical trial: The neurobics randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2021;156(2):148-56.



- Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2020.4371>
19. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, et al. Effect of intravenous acetaminophen vs placebo combined with propofol or dexmedetomidine on postoperative delirium among older patients following cardiac surgery: The DEXACET randomized clinical trial: The DEXACET randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(7):686-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.0234>
 20. Wang X, Li H, Yuan C, et al. Association between type of anesthesia and length of hospital stay in primary unilateral total knee arthroplasty patients: a single-center retrospective study. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):671. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-021-02817-4>
 21. An Z, Xiao L, Chen C, et al. Analysis of risk factors for postoperative delirium in middle-aged and elderly fracture patients in the perioperative period. *Sci Rep*. 2023;13(1):13019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-40090-z>
 22. Marín-Ardila P, Márquez IC, Cano-Gutiérrez C, et al. Factores asociados al desarrollo de delirium en pacientes ancianos en el postoperatorio de cirugía por fractura de cadera. *Rev Cienc Salud*. 2023;21(3):1-11.
 23. Silva-Reyna P, López-Bascopé A. Factores asociados a delirium postoperatorio en adultos mayores sometidos a anestesia general en el Hospital Ángeles Metropolitano. *Rev Mex Anest*. 2019; 42(2):83-8. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0484-79032019000200083&lng=es&tlng=es.
 24. Windmann V, Koch S. Intraoperatives Neuromonitoring: Elektroenzephalografie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2021;56(11/12):773-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1377-8581>
 25. Uysal Aİ. The effect of early femoral nerve block intervention on preoperative pain management and incidence of postoperative delirium geriatric patients undergoing trochanteric femur fracture surgery: a randomized controlled trial. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2020;26(1):109-114. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14744/tjtes.2019.78002>
 26. Camacho-Barreiro L, Pesado-Cartelle J, Rumbo-Prieto JM. Opinión de enfermería y concordancia entre las escalas visual analógica, verbal simple y numérica, en la valoración del dolor agudo como 5a constante vital. *Ene*. 2016;10(1):0-0. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2016000100006&lng=es&tlng=es
 27. Alejos-Echavarría GC, Ángeles-Vargas AV, Martínez-Martínez J. Concordancia del dolor entre ESCID y BPS. *Rev Enferm Neurol*. 2022;21(2):157-65.

Características del melanoma en mexicanos atendidos en el Centro Médico Nacional “La Raza”

Characteristics of melanoma in Mexicans seen at “La Raza” National Medical Center

Blanca Carlos-Ortega^{1a}, Ulises Ángeles-Garay^{1b}, Marian Fernández-Martínez^{2c}, Guillermo Gómez-Campos^{1d}, Rodrigo Roldán-Marín^{3e}

Resumen

Introducción: el melanoma es el tercer tipo de cáncer de piel más común en México y representa el 75% de las muertes por cáncer de piel. La dermatoscopia es una herramienta de diagnóstico que aumenta la detección temprana del melanoma en comparación con el examen a simple vista.

Objetivo: describir las características clínicas, dermatoscópicas e histológicas de los pacientes con diagnóstico confirmado de melanoma cutáneo atendidos en el Centro Médico Nacional “La Raza”.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, desde marzo de 1998 a diciembre de 2013, con 187 casos confirmados por histología, teniendo en cuenta sexo, edad, fototipo de piel, antecedentes, topografía de la lesión, patrón dermatoscópico, metástasis al momento del diagnóstico y subtipo histológico, índice de Breslow y de Clark, utilizándose la prueba de Chi cuadrada como método estadístico no paramétrico para analizar los datos obtenidos.

Resultados: la mayoría de los pacientes presentaron fototipo de piel III y la localización más afectada fue el miembro inferior. Clínicamente, los melanomas lentiginosos acrales y el melanoma nodular fueron los más comúnmente observados. El hallazgo dermatoscópico más común fue el patrón multicomponente. Clínica e histológicamente, el subtipo más frecuente asociado a metástasis fue el melanoma nodular. El melanoma lentiginoso acral fue más común entre los pacientes sin metástasis.

Conclusiones: lamentablemente, el melanoma aún se diagnostica en estadios avanzados en México, para su pronto reconocimiento se debe fomentar la capacitación en el uso de la dermatoscopia y una mayor concientización sobre el melanoma en la población mexicana.

Abstract

Background: Melanoma is the third most common type of skin cancer in Mexico and represents 75% of skin cancer deaths. Dermoscopy is a diagnostic tool that increases early detection of melanoma compared to naked eye examination.

Objective: The aim of this study was to describe the clinical, dermoscopic and histological characteristics of patients with a confirmed diagnosis of cutaneous melanoma treated at the “La Raza” National Medical Center.

Material and methods: A retrospective, descriptive and cross-sectional study was carried out from March 1998 to December 2013, with 187 histologically confirmed cases, considering: sex, age, skin phototype, history, topography of the lesion, dermoscopic pattern, metastasis at the time of diagnosis and histological subtype, Breslow index and Clark index, using the chi-square test as a non-parametric statistical method to analyze the data obtained.

Results: Most patients had skin phototype III and the most affected location was the lower limb. Clinically, acral lentiginous melanomas and nodular melanomas were the most observed. The most common dermoscopic finding was the multicomponent pattern. Clinically and histologically, the most frequent subtype associated with metastasis was nodular melanoma. Acral lentiginous melanoma was more common among patients without metastasis.

Conclusions: Unfortunately, melanoma is still diagnosed in advanced stages in Mexico; for its early recognition, training in the use of dermoscopy and greater awareness about melanoma in the Mexican population must be encouraged.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “La Raza”, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Servicio de Dermatología. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 72 “Lic. Vicente Santos Guajardo”, Servicio de Medicina Interna. Tlanepantla, Estado de México, México

³Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, División de Investigación. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0009-3197-8398^a, 0000-0002-4338-7669^b, 0009-0007-4872-6846^c, 0009-0008-4374-2588^d, 0000-0002-6832-5915^e

Palabras clave
 Melanoma
 Neoplasias Cutáneas
 Dermoscopia
 Histología

Keywords
 Melanoma
 Skin Neoplasms
 Dermoscopy
 Histology

Fecha de recibido: 12/06/2024

Fecha de aceptado: 08/08/2024

Comunicación con:

Rodrigo Roldán Marín

 roroderm@yahoo.com

 55 3040 6609

Cómo citar este artículo: Carlos-Ortega B, Ángeles-Garay U, Fernández-Martínez M *et al.* Características del melanoma en mexicanos atendidos en el Centro Médico Nacional “La Raza”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2024;62(6):e6289. doi: 10.5281/zenodo.13306762

Introducción

La incidencia del cáncer de piel ha ido en aumento en todo el mundo durante las últimas décadas, debido al aumento de la exposición a la radiación solar y artificial, mostrando un aumento de la incidencia hasta 6 veces respecto a la misma hace 40 años.¹ Es el cáncer más común entre los adultos jóvenes y hay variaciones geográficas en la incidencia, siendo esta mayor en las personas de piel clara, la cual predomina en Europa, principalmente en Dinamarca, Noruega y Países Bajos, así como Australia y Nueva Zelanda. Por el contrario, la incidencia más baja se reporta en el continente asiático, principalmente Japón y Filipinas, seguido de Latinoamérica.^{2,3}

La mortalidad en países desarrollados sigue una tendencia contraria a la incidencia, disminuyendo en las últimas décadas gracias a un aumento en las herramientas diagnósticas y nuevas terapias, asociadas al aumento de la prevención primaria con protectores solares.^{3,4}

En México, por el contrario, la mortalidad va en aumento, observándose en los últimos 19 años un incremento del 78%, asociado al acceso limitado a distintos tipos de tratamientos, como la inmunoterapia y la terapia blanco, las cuales han mostrado beneficio sorprendente en la supervivencia global.⁵ El difícil acceso a métodos diagnósticos y a estas nuevas terapias limitan el conocimiento de la incidencia en nuestro país y la realización de estudios en nuestra población para determinar la respuesta a estos tratamientos novedosos.⁶

El melanoma es causado por la interacción de factores ambientales, fenotípicos y genéticos. El principal factor de riesgo ambiental para el melanoma es la exposición al sol. Los factores de riesgo pueden dividirse en los relacionados con el humano y los relacionados con el ambiente; entre los relacionados con el ser humano están: el fototipo de piel, el número de nevos melanocíticos, factores genéticos, antecedentes personales y/o familiares de melanoma, la inmunosupresión y el antecedente de otros tipos de cáncer de piel no melanoma; los relacionados con el medio ambiente son: la radiación UV natural o artificial, el uso de pesticidas, las quemaduras solares y la localización geográfica.⁷ En México y América Latina, la gran mayoría de las personas afectadas con melanoma ni siquiera cumplen con dos o más de estos factores de riesgo. Sin embargo, es claro que genéticamente albergamos riesgo como resultado de la mezcla de razas con individuos caucásicos y europeos fruto del mestizaje.⁸

En cuanto a otras diferencias, es más prevalente en hombres, sin embargo, con una edad de aparición menor en mujeres, en quienes se localiza principalmente en miembros inferiores, mientras que en los hombres predomina en el tronco.⁹

El reconocimiento rápido del melanoma es fundamental, ya que se asocia con un mejor pronóstico, un menor costo de atención y evita cicatrices innecesarias e indeseables en pacientes con múltiples nevos melanocíticos. La dermatoscopia es un método de diagnóstico no invasivo basado en la microscopía de la superficie de la piel que permite una mejor visualización de las estructuras internas de las lesiones, por debajo del estrato córneo. Se ha visto que hay mayor precisión diagnóstica cuando personal entrenado en dermatoscopia se enfrenta a una lesión sospechosa, disminuyendo la realización de procedimientos quirúrgicos innecesarios.¹⁰ Esto se traduce a una mejor sensibilidad y especificidad, siendo superior a la exploración sin el uso del dermatoscopio.¹¹

En nuestro estudio, el objetivo fue describir las características clínicas, dermatoscópicas e histológicas de los pacientes con diagnóstico confirmado de melanoma cutáneo atendidos en el Centro Médico Nacional “La Raza”.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal desde marzo de 1998 hasta diciembre de 2013 en pacientes con diagnóstico confirmado histológicamente de melanoma cutáneo. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Centro Médico Nacional “La Raza” y realizado de acuerdo con las normas y principios éticos para la investigación en seres humanos establecidos por la Declaración de Helsinki. Las variables registradas fueron: sexo, edad, fototipo de piel, lugar de residencia, ocupación, antecedentes personales y/o familiares relevantes, topografía de la lesión, patrón dermatoscópico, metástasis locales y/o regionales al momento del diagnóstico y subtipo histológico, índice de Breslow y nivel de profundidad de Clark. Las imágenes de dermatoscopia polarizada se obtuvieron con un dermatoscopio manual DermLite DL200 (3Gen LLC, California, EE. UU.) y una cámara fotográfica digital de 7 megapíxeles Sony DSC-V3 (Sony Electronics Inc., California, EE. UU.).

Según las características clínicas e histológicas, los melanomas cutáneos se clasificaron en: a) melanoma de extensión superficial, b) melanoma nodular, c) melanoma lentiginoso acral, d) lentigo maligno. En consecuencia, las estructuras dermatoscópicas consideradas indicativas de melanoma fueron: red de pigmento atípica, velo azul blanquecino, proyecciones longitudinales o pseudópodos, puntos y glóbulos distribuidos irregularmente, regresión, estructuras vasculares atípicas, parches o manchas de pigmento focal y

patrón paralelo a la cresta. Se habla de un patrón multicomponente cuando se identificaron tres o más de las estructuras anteriores. Se utilizaron frecuencias y porcentajes para describir las variables categóricas y también se determinaron medidas de tendencia central, como media y mediana. Se calcularon medidas de dispersión para variables numéricas, como desviación estándar, mínimo y máximo. En el análisis bivariado se utilizó la prueba de Chi cuadrada para comparar las frecuencias y/o porcentajes entre variables.

Resultados

Tuvimos 187 casos confirmados histológicamente de melanoma cutáneo, de los que 81 (43%) eran hombres y 106 (57%), mujeres. Un total de 29 pacientes (15.5%) presentaban metástasis locales y/o regionales al momento del diagnóstico, 13 mujeres y 16 hombres ($p = 0.365$). El fototipo más frecuente fue el tipo III encontrándose en 87 pacientes (46.5%), seguido por el fototipo IV con 63 pacientes (33.6%), siendo menos frecuentes el fototipo I y II correspondiendo al 3.7 y 14.9%, respectivamente, y solo había 2 pacientes correspondientes al fototipo V y VI ($p = 0.071$). La localización más frecuentemente afectada fue el pie en 63 pacientes (33%), el aparato ungueal se vio afectado en 34 pacientes (18%), seguido de la región de cabeza/cuello en 28 pacientes (15%), tronco en 23 (12%), pierna en 17 (9%), brazo en 11 (6%), mano en 10 (5%) y mucosa en 1 paciente ($p = 0.635$). En cuanto a la morfología clínica al momento de la exploración la forma más frecuentemente observada fue la mancha, hallándose en 96 casos (51.3%), seguida de la neoformación exofítica en

55 pacientes (29.4%), la lesión ulcerada en 29 pacientes (15.5%), la cicatriz en 5 casos (2.6%) y solo en 2 casos se presentó de forma inicial como una lesión metastásica (1.06%) ($p = 0.001$). Otro hallazgo que se buscó de manera intencionada fue la presencia de adenomegalias al momento del diagnóstico, las cuales solo estuvieron presentes en 25 pacientes (13.3%). De los pacientes con adenomegalias, 17 de ellos (68%) presentaban metástasis al diagnóstico ($p = 0$). En 147 pacientes (78%) el melanoma apareció como una lesión *de novo* (reciente aparición) y en 40 pacientes (21.3%) el melanoma estaba asociado a un nevo melanocítico ($p = 0.295$). Clínicamente, el melanoma acral lentiginoso, que se encontró en 69 pacientes (36.8%), y el nodular, en 36 pacientes (19.2%), fueron las variedades más frecuentemente observadas ($p = 0.1$). Histológicamente, el melanoma acral lentiginoso (24.06%) y el nodular (17.6%) también fueron las variedades más comunes. Tuvimos 44 casos (23.5%) confirmados histológicamente como melanoma, pero sin especificar la variedad. Un total de 17 casos (9%) fueron melanoma *in situ*, y 41 casos (22%) presentaron ulceración por dermatoscopia y confirmación histológica ($p = 0.001$) (figura 1 y 2).

En cuanto a los factores de riesgo destacaron: la exposición solar crónica, la cual fue referida por 53 pacientes (28.3%) y la exposición solar intermitente en 21 pacientes (11.2%); sin embargo, en 98 pacientes no se identificó ningún factor de riesgo (52.4%) ($p = 0.035$). El antecedente familiar de cáncer más frecuente fue el de mama (5), seguido del de páncreas (3) y el hematológico (2), mientras que 167 pacientes (89%) no tenían antecedentes familiares de cáncer ($p = 0.022$)

Figura 1 Diagnósticos clínicos más frecuentes entre los pacientes con melanoma maligno que presentan metástasis y los no metastásicos

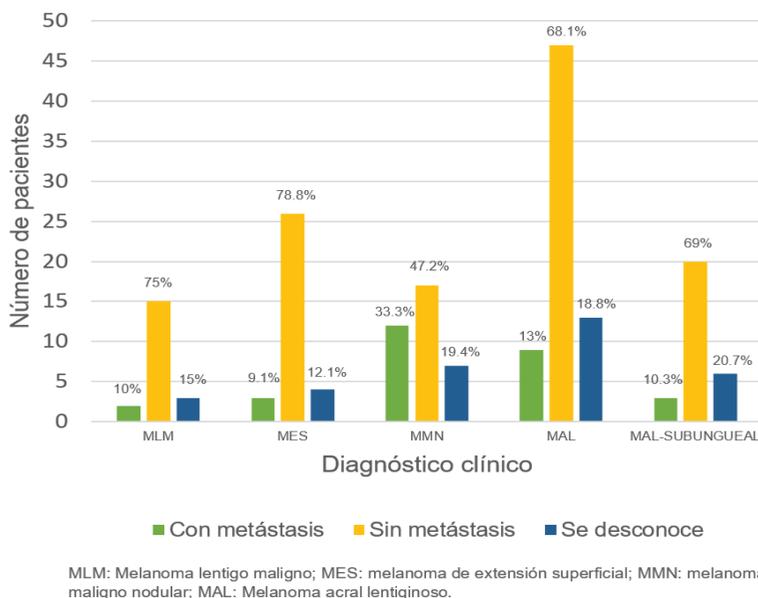
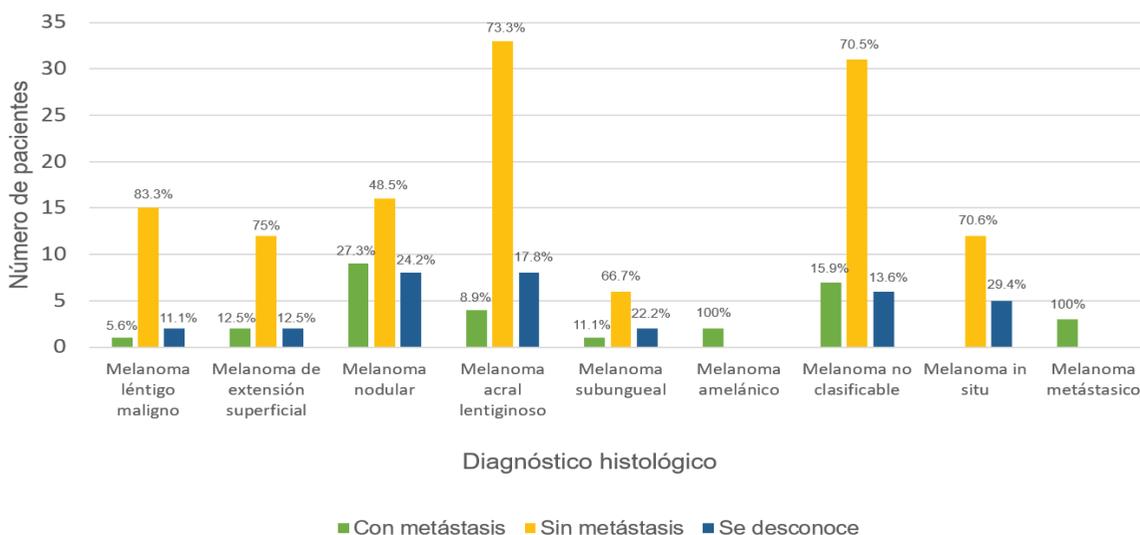


Figura 2 Diagnósticos histológicos más frecuentes entre los pacientes con melanoma maligno que presentan metástasis y los no metastásicos



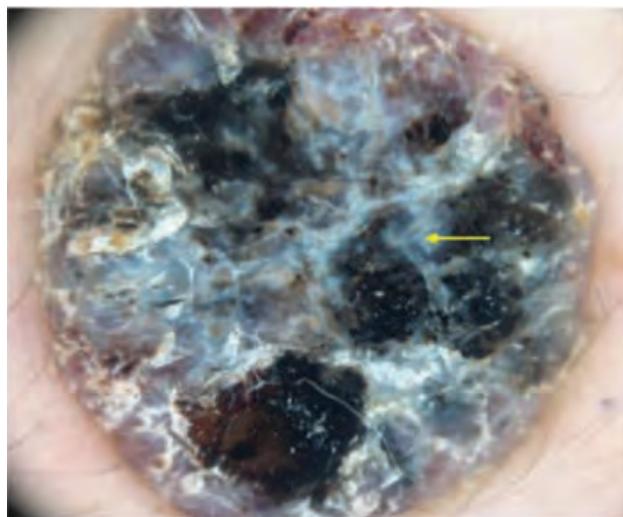
El aspecto dermatoscópico más frecuente observado fue el patrón multicomponente en 85 pacientes (45%), seguido del patrón paralelo a la cresta (figura 3) en 50 pacientes (26.7%) ($p = 0.079$). Se identificó velo azul-blancuecino (figura 4) en 101 casos (54%) ($p = 0.004\%$), red de pigmento atípica en 106 casos (56.6%) ($p = 0.256$), pigmentación asimétrica en 157 casos (83.9%) ($p = 0.007$), múltiples colores en 125 (66.8%) ($p = 0.781$), puntos y glóbulos irregulares en 105 pacientes (56.1%) ($p = 0.213$), patrón de regresión en 70 (37.4%) ($p = 0.17$), granos en pimienta en 54 casos (28.8%) ($p = 0.04$), úlcera en 41 pacientes (21.9%) ($p = 0.002$), estructuras vasculares en 50 pacientes (26.7%) ($p = 0.078$), líneas o proyecciones en 55 pacientes (29.4%) ($p = 0.946$), pigmentación difusa en 69 pacientes (36.8%) ($p = 0.244$) y, finalmente, pérdida del paralelismo en 23 pacientes (12.2%) ($p = 0.768$). En la figura 5 se detallan los patrones dermatoscópicos más frecuentemente implicados.

Figura 3 Melanoma acral lentiginoso



Dermatoscopia que muestra patrón paralelo a la cresta

Figura 4 Melanoma nodular



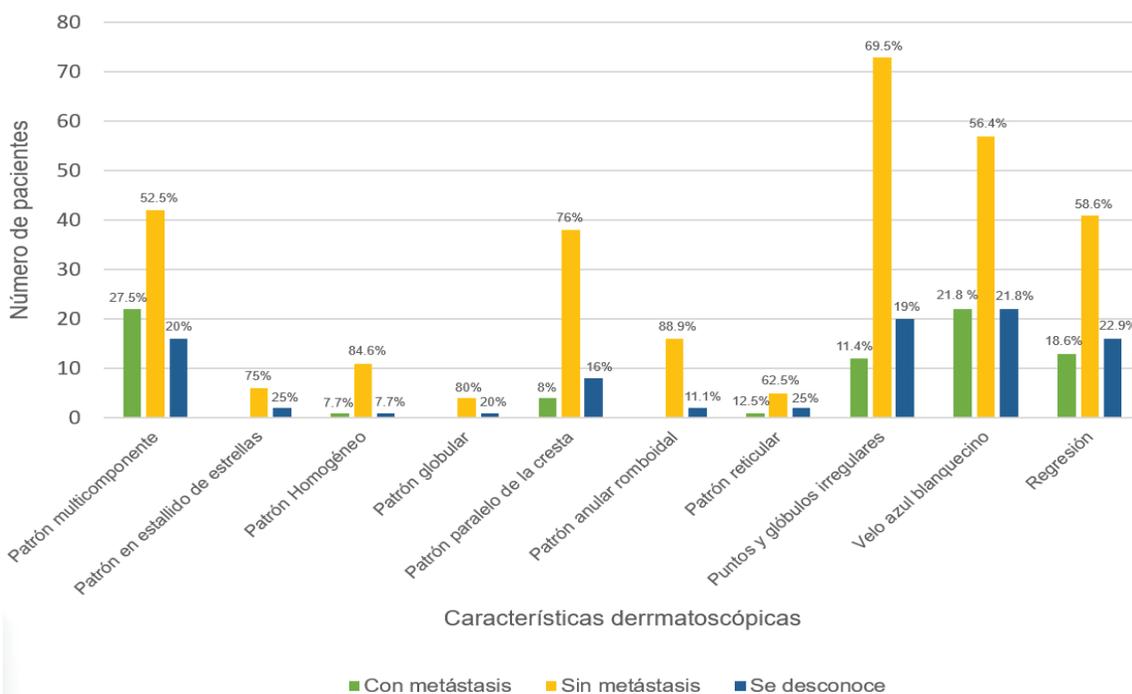
Velo azul blancuecino (flecha amarilla)

De los pacientes incluidos en este estudio 123 fallecieron, representando el 65.7%, de los cuales solo el 4.1% presentaban metástasis ($p = 0$).

Discusión

Los datos clínicos y demográficos de nuestros hallazgos concuerdan con lo reportado previamente en otros estudios de melanoma en pacientes mexicanos.^{12,13} Esto sugiere que nuestros hallazgos son representativos de la población mexicana.

Figura 5 Características dermatoscópicas más frecuentes entre los pacientes con melanoma maligno que presentan metástasis y los no metastásicos



Tuvimos un ligero predominio de pacientes mujeres (56%), similar a lo descrito en otros estudios en población mexicana.^{14,15} Una posible explicación para este hallazgo es que las mujeres pueden buscar atención médica por afecciones de la piel más rápido y con más frecuencia que los hombres.¹⁵

Se ha observado que hay diferencias en la susceptibilidad de los melanocitos en distintas partes del cuerpo según el sexo, habiéndose ya demostrado distintas vías genéticas y moleculares para el desarrollo de melanoma en diferentes sitios en hombres y mujeres, cambiando así la incidencia entre ambos.⁹

Los sitios anatómicos predominantemente afectados fueron el pie (33%) y la unidad ungueal (18%). Estos dos sitios corresponden a los principales sitios de afectación en el melanoma lentiginoso acral (MLA), que fue la variedad predominante clínica e histológicamente de melanoma. El MLA representa la mayoría de los casos de melanoma en algunos países de América Latina, África y Asia, pero comprende un porcentaje relativamente bajo de diagnósticos de melanoma en países con habitantes de ascendencia europea, principalmente, como Estados Unidos, Reino Unido y Australia.^{16,17} El hecho de que el MLA no aparezca en áreas expuestas al sol puede explicar en parte por qué en el 52% de nuestros casos no se pudo identificar ningún factor de riesgo relacionado con el sol. Las lesiones del MLA a menudo se diag-

nosticar en etapas posteriores y, por lo general, las lesiones tienden a tratarse erróneamente como infecciones fúngicas, verrugas, úlceras del pie diabético o úlceras traumáticas. Además, el diagnóstico diferencial puede ser complejo si se tienen en cuenta otras lesiones pigmentadas (poromas pigmentados), tumores no pigmentados y sangrantes (granulomas piógenos) que a menudo se observan en la piel acral.

Se ha observado que el diagnóstico erróneo se asocia con un aumento del grosor medio del tumor, un estadio más avanzado al momento del diagnóstico y una supervivencia a los 5 años más baja.¹⁸ Nuestros hallazgos respaldan esto, ya que clínicamente al momento del diagnóstico teníamos un 15% de pacientes con metástasis locales y/o regionales. Desde una perspectiva dermatoscópica, tuvimos un 45% de casos con patrón multicomponente que sugería un estadio avanzado o melanoma invasivo y un 54% de casos que mostraban velo azul-blanquecino que clínicamente se presenta en áreas elevadas/palpables de una lesión, e histológicamente corresponde a una lesión muy pigmentada con intenso infiltrado de melanocitos en combinación con acantosis y ortoqueratosis compacta.¹⁹ Por lo tanto, se traduce en melanomas con un índice de Breslow de, al menos, 1 milímetro de profundidad o más.

Otros factores que influyen en los pacientes que buscan atención en etapas avanzadas/tardías y en los médicos que realizan el diagnóstico hasta una etapa avanzada de la his-

toria natural de la enfermedad son la falta de conocimiento sobre los efectos nocivos e irreversibles de las quemaduras solares y el bronceado entre la población general, así como la falta de un examen completo de la piel durante la consulta regular al médico de atención primaria, además del bajo interés y la inadecuada educación sobre el cáncer de piel en los planes de estudio de las facultades de medicina, un sistema de salud pública muy demandado y saturado y la falta de uso y capacitación en herramientas auxiliares de diagnóstico, como la dermatoscopia, entre los médicos de familia y muchos dermatólogos.

El melanoma nodular (MN), que fue la segunda variedad de melanoma más frecuente entre nuestros pacientes, es un tumor agresivo y potencialmente letal, por lo que retrasar el diagnóstico y tratamiento del MN puede empeorar el pronóstico ya que es un tumor con un alto rango mitótico y rápido crecimiento, así como con mayor Breslow al diagnóstico, lo cual se traduce a un menor tiempo para lograr hacer un diagnóstico oportuno, empobreciendo el pronóstico en comparación con otros tipos de tumores malignos de la piel. El crecimiento vertical aumenta la competencia potencial para la metástasis, cuya probabilidad se incrementa con el aumento del grosor, la ulceración, los microsátélites, la tasa mitótica más alta, la invasión linfovascular y la ausencia o la infiltración mínima de linfocitos en el tumor. La mayoría de los hallazgos dermatoscópicos característicos en otros tipos de melanoma, como el retículo atípico, el patrón de regresión, los puntos y glóbulos de distribución irregular, no son usualmente encontrados en el MN, disminuyendo su sensibilidad y especificidad en este tipo de melanoma, sino presentando, más bien, patrones inespecíficos que dificultan su detección oportuna.^{20,21} Nuevamente, nuestros hallazgos dermatoscópicos e histológicos se correlacionan en consecuencia. Estos casos de melanoma nodular podrían estar asociados a la exposición solar tanto crónica como intermitente, que resultó ser un factor de riesgo en el 39% de los casos estudiados. Nuestros hallazgos respaldan que la gran mayoría de los melanomas aparecen como lesiones *de novo* ya que 147 casos (78%) no estaban asociados con un nevo preexistente. Otros estudios confirman este hallazgo.²² A pesar de los avances en la comprensión de las características moleculares del melanoma y el desarrollo de terapias diana, hasta el día de hoy la mejor manera de evitar la muerte por melanoma sigue siendo la detección temprana.

Tuvimos 50 lesiones acrales que dermatoscópicamente revelaron un patrón paralelo de la cresta, sugestivo de MLA

in situ, siendo este patrón considerado altamente específico.²³ Sin embargo, solo tuvimos 17 casos que fueron confirmados histológicamente como *in situ*. Una posible explicación para esta falta de correlación puede ser que estas lesiones forman una placa a medida que comienzan a afectar la dermis y provocan un engrosamiento epidérmico; sin embargo, el estrato córneo grueso, a menudo, da como resultado una lesión que permanece plana en relación con la piel circundante. No es hasta que se ha producido una fase de crecimiento vertical avanzada que las lesiones pueden ulcerarse y un nódulo puede sobresalir a través del estrato córneo ulcerado y formar una protuberancia.²⁴ A pesar de que el patrón paralelo a la cresta es característico de MLA, este puede estar ausente.

Conclusión

El cáncer de piel es un problema de salud pública a nivel mundial. La incidencia del melanoma ha aumentado en todas las poblaciones del mundo en las últimas décadas, pero con diferencias según las características de la población que vive en un determinado país (tipo de piel, cabello pelirrojo, etc.), la incidencia de la luz solar durante el año y el comportamiento de exposición (es decir, la duración de cada exposición), la frecuencia y el periodo de la vida que se tuvieron estas exposiciones. Nuestros hallazgos destacan que, lamentablemente, el melanoma todavía se diagnostica tarde y en etapas avanzadas en México. En Europa la capacitación en el uso de la dermatoscopia para el reconocimiento oportuno del melanoma ha demostrado ser eficaz entre los médicos generales que realizaron un solo curso de un día, tanto como los residentes de Dermatología y dermatólogos que tienen acceso a dispositivos de dermatoscopia digital y entrenamiento formal de mayor duración.²⁵

Consideramos que la capacitación en dermatoscopia debe ser obligatoria en México entre los estudiantes de Medicina y en los residentes de Dermatología, así como llevar a cabo mayores esfuerzos para aumentar la conciencia sobre el melanoma en la población general y la importancia de la detección temprana entre la comunidad 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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Grossman D, Sweeney C, Doherty J. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(14):72-79. doi: 10.1056/NEJMc2101980
2. Arnold M, Singh D, Laversanne M, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 2022;158(5):495-503. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0160
3. De Pinto G, Mignozzi S, La Vecchia C, et al. Global trends in cutaneous malignant melanoma incidence and mortality. *Melanoma Res*. 2024;34(3):265-75. doi: 10.1097/CMR.0000000000000959
4. Young AR. The adverse consequences of not using sunscreens. *Int J Cosmet Sci*. 2023;45(1):11-19. doi: 10.1111/ics.12897.
5. Hernández-Domínguez DA, Aldaco-Sarvide F, Cervantes-Sánchez G, et al. La mortalidad por melanoma en México aumenta. *Rev Esp Med Quir*. 2018;23(3):123-129.
6. Possik PA. Obstacles and opportunities in studying melanoma in Latin America. *Nat Cancer*. 2023;4(6):777-8. doi: 10.1038/s43018-023-00560-9
7. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and pathogenesis of cutaneous melanoma: Current concepts and advances. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6395. doi: 10.3390/ijms22126395
8. Puig S, Potrony M, Cuellar F, et al. Characterization of individuals at high risk of developing melanoma in Latin America: Bases for genetic counseling in melanoma. *Genet Med*. 2016; 18(7):727-36. doi: 10.1038/gim.2015.160
9. Olsen CM, Thompson JF, Pandeya N, et al. Evaluation of Sex-Specific Incidence of Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2020;156(5):553-60. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0470
10. Fried LJ, Tan A, Berry EG, et al. Dermoscopy Proficiency Expectations for US Dermatology Resident Physicians: Results of a Modified Delphi Survey of Pigmented Lesion Experts. *JAMA Dermatol*. 2021;157(2):189-197. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.5213
11. Marghoob NG, Liopyris K, Jaimes N. Dermoscopy: review of the structures that facilitate melanoma detection. *J Am Osteopath Assoc*. 2019;119(6):380-90. doi: 10.7556/jaoa.2019.067
12. Camara-Salazar A, Santos-Zaldivar K, Bracamonte-Barahona R, et al. Características individuales y por entidad federativa de la mortalidad por melanoma en México entre 2014 y 2018. *Dermatología Revista Mexicana*. 2020;64(3):248-254.
13. Pérez-Aldrete BM, Matildes-Mariscal JB, Gómez A -Padilla F, et al. Cutaneous melanoma in patients from western Mexico: Clinical pathology characteristics and their relationship to prognosis. *Australas J Dermatol*. 2019;60(4):e298-e303. doi: 10.1111/ajd.13054
14. Hernández-Domínguez D, Aldaco-Sarvide F, Cervantes-Sánchez G, et al. Mortality Patterns of Melanoma in Mexico over the Last 2 Decades. *Medical Research Archives*. 2023;11(2). doi: 10.18103/mra.v11i2.2842
15. Lino-Silva LS, Domínguez-Rodríguez JA, Aguilar-Romero JM, et al. Melanoma in Mexico: Clinicopathologic Features in a Population with Predominance of Acral Lentiginous Subtype. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4189-4194. doi: 10.1245/s10434-016-5394-x
16. Kolla AM, Vitiello GA, Friedman EB, et al. Acral Lentiginous Melanoma: A United States Multi-Center Substage Survival Analysis. *Cancer Control*. 2021;28. doi: 10.1177/10732748211053567
17. Bernardes SS, Ferreira I, Elder DE, et al. More than just acral melanoma: the controversies of defining the disease. *J Pathol Clin Res*. 2021;7(6):531-41. doi: 10.1002/cjp2.233
18. Basurto-Lozada P, Molina-Aguilar C, Castaneda-Garcia C, et al. Acral lentiginous melanoma: Basic facts, biological characteristics and research perspectives of an understudied disease. *Pigment Cell and Melanoma Res*. 2021;34(1):59-71. doi: 10.1111/pcmr.12885
19. Lallas A, Paschou E, Manoli SM, et al. Dermoscopy of melanoma according to type, anatomic site and stage. *Ital J Dermatol Venereol*. 2021;156:274-88. doi: 10.23736/S2784-8671.20.06784-X.
20. Dessinioti C, Geller AC, Whiteman DC, et al. Not all melanomas are created equal: a review and call for more research into nodular melanoma. *Br J Dermatol*. 2021;185:700-10. doi: 10.1111/bjd.20388.
21. Barrera JA, Herrera GNE, Fernández RF, et al. Clinical and Histopathological Features of Nodular and Lentiginous Acral Melanoma in Mexican Patients. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2019;17(3):166-171.
22. Saida T. Histogenesis of cutaneous malignant melanoma: The vast majority do not develop from melanocytic nevus but arise de novo as melanoma in situ. *J Dermatol*. 2019;46:80-94. doi: 10.1111/1346-8138.14737
23. Darmawan CC, Jo G, Montenegro SE, et al. Early detection of acral melanoma: A review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:805-12. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.081.
24. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, et al. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: Detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144: 500-22. doi: 10.5858/arpa.2019-0561-RA.
25. Augustsson A, Paoli J. Effects of a 1-Day Training Course in Dermoscopy Among General Practitioners. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(3):195-9. doi: 10.5826/dpc.0903a04

Fuerza de la mano e hipertensión arterial, un estudio de casos y controles

Grip strength and high blood pressure: a case-control study

Martha Beatriz Bustamante-Hernández^{1a}, José de Jesús Garduño-García^{2b}, Elías Cardoso-Pena^{3c}, Laura Montenegro-Morales^{4d}, Eneida Camarillo-Romero^{4e}, Gabriel Gerardo Huitrón-Bravo^{5f}, Socorro Camarillo-Romero^{4g}

Resumen

Introducción: la fuerza de la mano (HGS, del inglés *Hand Grip Strength*) baja es uno de los criterios para diagnosticar fragilidad y sarcopenia, se asocia con riesgo de enfermedades metabólicas y mentales. Algunos estudios han mostrado que en pacientes con hipertensión arterial (HTA) la HGS baja representa riesgo de incidencia de enfermedad y mortalidad cardiovascular, además de mortalidad por otras causas, sin embargo, aún no existen estudios concluyentes con relación a los factores que determinan la HGS en pacientes con HTA.

Objetivo: identificar los factores que influyen a la baja HGS en pacientes con HTA.

Material y métodos: estudio transversal, observacional, analítico de casos y controles. Fueron incluidos 100 pacientes con diagnóstico y tratamiento de HTA, y 100 controles pareados por edad y sexo. Se obtuvieron datos demográficos, autoinforme de actividad física, peso, altura, composición corporal y HGS. Se realizó estadística descriptiva, Chi cuadrada, para buscar diferencia de medias *U* de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y análisis *post-hoc* Games-Howell.

Resultados: la edad media de la muestra fue de 47.40 ± 0.54 años; los resultados de la composición corporal entre los grupos en estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, se encontraron diferentes factores que influyen en la HGS.

Conclusiones: la composición corporal es la que determina la HGS en la población de 30 a 60 años, sin embargo, en pacientes con HTA son el IMC y la grasa visceral los factores que tienen mayor impacto en la HGS.

Abstract

Background: Low hand grip strength (HGS) is one of the criteria for diagnosing frailty and sarcopenia, it is associated with the risk of metabolic and mental diseases; Studies have shown that in patients with arterial hypertension (BP), low HGS represents a risk of incidence of cardiovascular disease and mortality, in addition to mortality from other causes; however, there are still no conclusive studies regarding the factors that determine HGS in BP.

Objective: Identify the factors that influence low HGS in patients with BP.

Material and methods: Cross-sectional, observational, analytical case-control study. 100 patients with a diagnosis and treatment of HTN were included, and 100 controls matched by age and sex. Demographic data, self-report of physical activity, weight, height, body composition, and HGS were obtained. Descriptive statistics, Chi-square, were performed to look for differences in means, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, and Games-Howell post-hoc analysis.

Results: The average age of the sample was 47.40 ± 0.54; The results of body composition between the study groups did not show statistically significant differences; However, different factors were found that influence HGS.

Conclusions: Body composition is what determines HGS in patients between 30 and 60 years of age, however in patients with BP it is visceral fat that is responsible for low HGS.

¹Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Odontología, Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología "Dr. Keisaburo Miyata". Toluca, Estado de México, México

²Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina. Toluca, Estado de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 220, Servicio de Epidemiología. Toluca, Estado de México, México

⁴Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Química. Toluca, Estado de México, México

⁵Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina, Posgrado. Toluca, Estado de México, México.

ORCID: 0009-0005-3896-4117^a, 0000-0003-2823-5955^b, 0000-0003-3969-0419^c, 0000-0001-8861-7600^d, 0000-0002-9908-9759^e, 0000-0001-9458-9810^f, 0000-0002-1828-5257^g

Palabras clave
 Fuerza de la Mano
 Hipertensión
 Composición Corporal

Keywords
 Hand Strength
 Hypertension
 Body Composition

Fecha de recibido: 27/06/2024

Fecha de aceptado: 13/08/2024

Comunicación con:

Socorro Camarillo Romero
 mscamarillor@uaemex.mx
 722 161 5177

Cómo citar este artículo: Bustamante-Hernández MB, Garduño-García JJ, Cardoso-Pena E. Fuerza de la mano e hipertensión arterial, un estudio de casos y controles. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6309. doi: 10.5281/zenodo.13323291



Introducción

La fuerza de la mano (HGS, por sus siglas en inglés *Hand Grip Strength*) es la fuerza máxima producida por la contracción simultánea de los músculos de la mano que involucra el agarre. Esta medición se ha empleado para evaluar la función de la fuerza general en todas las edades.^{1,2} Diversos estudios refieren que la HGS disminuida predice el riesgo de diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, fragilidad, demencia,^{3,4} discapacidad y mortalidad a futuro, por lo que la HGS es un biomarcador útil para la salud, sobre todo en las personas de mayor edad.⁵

En pacientes con hipertensión arterial (HTA) se ha reportado que la HGS se encuentra disminuida en presencia de índice de masa corporal (IMC) normal,^{6,7} aunque otros autores han reportado que un IMC bajo se asocia con HGS alta.⁸ Estas diferencias implican que aún no son claros los factores que influyen en la HGS de los pacientes con HTA.

La HTA es considerada una enfermedad grave debido a su alta prevalencia mundial y por ser la principal causa de enfermedad cardiovascular y muerte prematura, además de su alta tasa de enfermedad renal, ocular y cognitiva derivadas de la baja tasa de detección y tratamiento;⁹ además, ofrece menor calidad de vida a quienes la padecen. En más del 90% de los pacientes no se identifica una causa orgánica, por lo que la presencia de HTA se atribuye a múltiples factores, incluidos los genéticos y ambientales, que llevan consigo los hábitos alimenticios y consumo excesivo de sal, alcohol y tabaco, así como sobrepeso u obesidad aunados al sedentarismo.^{10,11} El factor genético necesita la influencia de estímulos ambientales favorables, y se ha encontrado que los hijos de padre y madre que padecen HTA tienen probabilidad del 50% de desarrollar hipertensión, mientras que la media en adultos sin antecedentes es de 25 a 30%.¹² Además, factores como los antecedentes de parto prematuro o bajo peso al nacer, la contaminación del aire y acústica, los mecanismos inmunitarios y la inflamación sistémica son responsables de la aparición de la enfermedad.¹³

El tratamiento incluye plan farmacológico y no farmacológico, que consiste en el cambio de estilo de vida, y se inicia enseñando al paciente las acciones a implementar, que son: abandono del consumo de alcohol y tabaco, alimentación saludable de acuerdo con los requerimientos individuales que tienen como objetivo lograr índice de masa corporal < 25 kg/m², así como el aumento paulatino de actividad física. Estas acciones encaminadas a mejorar el estilo de vida también son útiles para conservar la condición física, sin embargo es necesario conocer cuáles de estas medidas terapéuticas podrían tener mayor impacto en la conservación de la HGS, lo cual será útil para disminuir los riesgos que conlleva una disminución de esta en los pacientes con HTA.¹⁴

Objetivo

El objetivo de este estudio es comparar la HGS en pacientes con y sin HTA, así como conocer qué factores influyen en esta.

Material y métodos

Estudio transversal, observacional, analítico de casos y controles, el cual se llevó a cabo en la Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 220 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la ciudad de Toluca, Estado de México. Los datos fueron recolectados de mayo de 2022 a noviembre de 2023.

El universo de trabajo fueron 33,820 derechohabientes que asisten a la UMF No. 220, se realizó un cálculo de muestra de 380; sin embargo, debido a los criterios de exclusión y eliminación, la muestra de pacientes con HTA fue de 162 casos y 100 controles. Posteriormente se pareó la muestra por edad y sexo, y finalmente quedó una muestra con 100 casos y 100 controles.

Procedimientos

Se invitó a participar a pacientes y acompañantes que permanecían en la sala de espera del área de Consulta Externa que además cumplieran con los criterios de inclusión: de 30 a 60 años de edad que aceptaran participar en el estudio. Para el grupo de casos fueron pacientes que declararan haber recibido diagnóstico y tratamiento para HTA, y para los controles se consideraron aquellas personas que no tuvieran diagnóstico de HTA y/o toma de medicamentos antihipertensivos y que el motivo de consulta no estuviera relacionado con síntomas de la enfermedad, o fueran acompañantes de pacientes. Se excluyeron del estudio los participantes con antecedentes de evento vascular cerebral (EVC) que refirieron tener insuficiencia cardíaca, enfermedad reumática, enfermedades de movimientos repetitivos, que presentaran amputación total o parcial de alguna extremidad o no desearan participar en el estudio.

Se dispuso de una silla con descansabrazos para realizar el interrogatorio y la toma de presión arterial, se pidió a los participantes descubrir su brazo izquierdo y retirar los accesorios metálicos que llevaran puestos. El interrogatorio para llenar la cédula de datos generales incluía información sobre: estado civil, escolaridad, consumo de alcohol y tabaco. Asimismo, a los participantes con HTA se les preguntó acerca del tiempo de conocer que padecían la enfermedad, cuántos medicamentos tomaban con el fin de controlarla y cuáles eran.

Cuestionario Internacional de Actividad Física corto (IPAQ, por sus siglas en inglés *International Physical Activity Questionnaire*)

Se realizaron siete preguntas acerca del tipo de actividad que realiza y se reportó el tiempo en minutos y horas al día, así como el número de días a la semana que realizó dichas actividades; además, se reportó el tiempo en minutos que permaneció sentado con la intención de descansar.

Toma de presión arterial

Se utilizó un baumanómetro marca *Citizen* modelo CH-452. Se midió la presión después de que el paciente permaneciera al menos 5 minutos sentado con la espalda recta y con soporte, el brazo izquierdo descubierto apoyado a la altura del corazón, las piernas sin cruzar y los pies apoyados sobre el suelo. Se pidió al paciente no haber ingerido alcohol o bebidas estimulantes, así como no haber consumido tabaco al menos 30 minutos antes de la medición, durante la cual se solicitó al participante no hablar durante el tiempo que durara la medición.

Medidas antropométricas

Se utilizó un estadímetro marca SECA modelo 217, con rango de medición de 20 a 205 cm y precisión de 1 mm; para la altura se colocó al paciente de pie, sin calzado, sin gorra, con la espalda hacia la pared, los talones pegados a la pared y la cabeza en posición de acuerdo con el plano de Frankfurt. Una vez obtenida la información se registraba en la cédula de recolección de datos.

Para obtener el peso y composición corporal se utilizó báscula digital con bioimpedancia marca OMRON modelo HBF-510LA con capacidad de 150 Kg y precisión de 100 g, con los pies descalzos y sin calcetas, calcetines o medias. Se pidió al participante colocar los pies en los electrodos correspondientes, indicando que debía mantener los brazos estirados sosteniendo con ambas manos los electrodos del equipo. Una vez concluida la medición, se registraban las mediciones obtenidas (peso, porcentaje de grasa, porcentaje de músculo, adiposidad visceral e índice de masa corporal) en la cédula de recolección de datos.

Fuerza de la mano

Con el dinamómetro de mano marca Takei modelo TKK-5001, para medir de 1 a 100 Kg, se ajustó la amplitud de agarre del dinamómetro al tamaño de la mano del participante,

se le pidió permanecer en bipedestación con los pies ligeramente separados, con los hombros relajados y codos extendidos se pidió al participante que presionara el dinamómetro con su mano dominante. Se realizaron dos mediciones y se registró el valor máximo.

Consideraciones éticas

Se sometió el protocolo al Comité Local de Investigación de Salud 1505, el cual lo aprobó y le asignó el número de registro R-2022-1505-018. Todos los participantes firmaron la carta de consentimiento informado.

Análisis estadístico

Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25 de IBM, se realizó estadística descriptiva e inferencial. Las variables continuas se presentan como media \pm error estándar y las variables categóricas se presentan como número (%). La significancia se evalúa a un nivel de significancia del 5%. Se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para conocer la distribución de datos y definir la prueba a utilizar; Spearman, para buscar correlaciones; *U* de Mann-Whitney, para diferencia de medias de los dos grupos, y las diferencias entre los terciles de HGS con Kruskal-Wallis, se completó el análisis con pruebas *post hoc*. Las asociaciones entre variables categóricas se determinaron mediante la prueba exacta de Chi cuadrada.

Resultados

El total de participantes del estudio fueron 200, de los cuales 100 fueron pacientes con diagnóstico y tratamiento de HTA, y el grupo control de 100 participantes cuyos datos fueron pareados por edad y sexo. El grupo de edad fue de 30 a 60 años, con una media de 47.4 ± 0.54 . La mayoría de los participantes estaban casados (73.5%), y en relación con el consumo de tabaco y alcohol más de la mitad negaron consumirlos (72.5% y 51%, respectivamente). El índice de masa corporal (IMC) fue de 30.5 ± 0.452 kg/m², y la actividad física obtenida del autoinforme (IPAQ) fue de 5457.82 ± 277.58 METs, al realizar la ponderación de esta variable se encontró que el 87.5% realizaba actividad intensa. Por otro lado, la presión arterial sistólica (PAS) fue 128.92 ± 1.34 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) 78.90 ± 0.81 mmHg. Las características de la muestra de estudio según corresponda a casos y controles se muestran en el cuadro I.

Para el análisis de los resultados se tomó en cuenta la HGS categorizada como baja y normal, de acuerdo con la

Cuadro I Características generales de la muestra

	Casos	Controles	<i>p</i>
Sexo (m/h)	67/33	67/33	< 0.01
Edad (años)	48.12 ± 0.72	46.67 ± 0.80	0.16
Altura (cm)	157.47 ± 1.85	158.54 ± 1.81	0.34
Estado civil (s/p)	20/80	33/67	< 0.01
IMC (Kg/m ²)	30.96 ± 0.58	30.03 ± 0.69	0.08
Grasa corporal (%)	40.21 ± 1.00	39.28 ± 1.02	0.39
Grasa visceral (UR)	11.17 ± 0.42	10.05 ± 0.30	0.06
Masa muscular (%)	26.30 ± 0.53	26.46 ± 0.55	0.99
Fuerza absoluta	25.30 + 0.91	25.41 + 1.01	0.70
Fuerza relativa	0.84 + 0.03	0.89 + 0.04	0.63

Media y error estándar; *U* de Mann-Whitney

m/h: mujeres/hombres; cm: centímetros; s/p: solteros/pareja; IMC: índice de masa corporal; Kg/m²: kilogramo por metro cuadrado; %: porcentaje; UR: unidad relativa

mediana obtenida de la muestra total. La fuerza absoluta (FA) en mujeres fue de 20 ± 0.46 Kg y en hombres de 34 ± 1.19 Kg; que significa que se encontró baja en el 48% de los casos y en el 43% en el grupo control. Después de ajustar esta variable utilizando peso y altura se obtuvo la fuerza relativa (FR) y se determinó que en mujeres fue de 0.67 ± 0.02 y en hombres de 1.15 ± 0.04. Posterior al ajuste se incrementó la frecuencia de HGS baja, con 56% en los casos y 45% en el grupo control. Sin embargo, no se encontró diferencia de medias entre los casos y controles para FA

y FR con *p* = 0.70 y *p* = 0.63, respectivamente.

Se buscaron correlaciones de las variables estudiadas con las FA y la FR, resultando las correlaciones en el grupo de casos y controles con las variables de composición corporal (cuadro II).

La FA y FR se clasificaron utilizando terciles, donde el tercil 1 corresponde al grupo de menor HGS, el tercil 2 es el grupo de participantes con fuerza media y el tercil 3 el

Cuadro II Correlaciones de variables estudiadas con FA y FR

Variables		Fuerza absoluta		Fuerza relativa	
		Spearman	<i>p</i>	Spearman	<i>p</i>
IMC	C	- 0.05	0.612	- 0.47	< 0.01
	c	- 0.25	< 0.01	- 0.59	< 0.01
Porcentaje de grasa	C	- 0.40	< 0.01	- 0.66	< 0.01
	c	- 0.62	< 0.01	- 0.79	< 0.01
Grasa visceral	C	0.23	0.02	- 0.10	0.32
	c	0.17	0.09	- 0.05	0.62
Porcentaje de músculo	C	0.47	< 0.01	0.64	< 0.01
	c	0.65	< 0.01	0.74	< 0.01
PAS	C	0.13	0.19	0.10	0.28
	c	0.05	0.96	0.00	0.96
PAD	C	0.22	< 0.01	0.11	0.25
	c	0.24	< 0.01	0.20	0.04
IPAQ	C	- 0.01	0.99	0.00	1
	c	0.31	< 0.01	0.30	< 0.01
Tiempo sentado	C	- 0.02	0.77	- 0.01	0.90
	c	0.11	0.23	0.06	0.52

Correlación de Spearman

IMC: índice de masa corporal; C: caso; c: control; PAS: presión arterial sistólica; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IPAQ Cuestionario internacional de actividad física

grupo de mayor HGS. Las variables de composición corporal, FA y FR no tenían distribución normal, por lo que se buscó diferencia de medias entre los grupos de pacientes con hipertensión y sin hipertensión. En los valores de FA no se encontró diferencia en los terciles 1 y 2, sin embargo, en el tercil 3 los valores del IMC y el porcentaje de grasa fueron menores en el grupo control. Con relación a la FR las variables de composición corporal en los terciles 1 y 3 no tuvieron diferencia estadísticamente significativa, mientras que en el tercil 2 la grasa visceral fue mayor en el grupo de pacientes con HTA (cuadro III).

Los terciles de FA no mostraron diferencia entre el grupo de casos con el de los controles, mientras que los terciles de FR del grupo control mostró diferencias en todas las variables de composición corporal; entre tanto, en el grupo de casos el IM y la grasa visceral tuvieron diferencias entre los terciles de HGS (cuadro IV).

El análisis *post-hoc* evidenció que los terciles de FR en el grupo de casos tenían diferencias en las variables IMC y grasa visceral; el tercil de mayor fuerza mostró los valores más bajos de IMC y grasa visceral en comparación con los terciles de HGS media y baja. En el grupo control, todas las variables de composición corporal mostraron diferencias, el IMC y grasa visceral fue diferente entre los 3 terciles, mientras que la diferencia en el porcentaje de grasa y músculo fue entre los terciles 1 y 3, donde el mayor porcentaje de músculo y el menor porcentaje de grasa estuvieron presentes en el grupo de mayor HGS.

Discusión

El presente es un estudio de casos y controles, el cual comparó la fuerza de prensión manual en individuos con diagnóstico de hipertensión arterial y un grupo control. Al analizar las características generales de los grupos no se evidenciaron diferencias entre ellos, sin embargo, al estudiar las variables de composición corporal con la HGS se encontró que estas variables se comportan de manera diferente entre los grupos estudiados.

La HGS se define como la capacidad de la mano de vencer una resistencia. Esta medición representa la fuerza muscular general corporal, por lo cual ha sido utilizada para evaluar el rendimiento deportivo y capacidad física principalmente, sin embargo, actualmente ha demostrado ser de gran utilidad como biomarcador para diversas enfermedades y sus desenlaces.¹⁵ Niveles altos de fuerza muscular se han asociado a menor riesgo de mortalidad en adultos, independientemente de la edad; por el contrario, la disminución de la HGS se ha asociado a desenlaces desfavorables como enfermedades metabólicas, cardiovasculares, mentales e, inclusive, con el incremento de la mortalidad.^{16,17}

La HTA es considerada como uno de los principales problemas de salud pública debido a su alta prevalencia en la población en general, además de estar estrechamente relacionada a otras enfermedades consideradas como factores de riesgo cardiovascular. Se han estudiado múltiples factores predisponentes para el desarrollo de HTA como

Cuadro III Diferencia de medias de casos y controles para IMC, porcentaje de grasa, porcentaje de músculo y grasa visceral, en los terciles de fuerza absoluta y relativa

	FA			FR		
	Casos	Controles	<i>p</i>	Casos	Controles	<i>p</i>
Tercil 1						
IMC	30.66	30.94	0.97	33.31	35.59	0.36
Porcentaje de grasa	38.71	39.71	0.83	42.16	44.68	0.27
Porcentaje de músculo	26.93	26.23	0.54	25.55	24.47	0.22
Grasa visceral	11.77	11.14	0.81	12.86	11.77	0.81
Tercil 2						
IMC	30.74	30.92	0.47	31.68	28.95	0.07
Porcentaje de grasa	39.81	40.90	0.72	41.14	39.12	0.48
Porcentaje de músculo	26.55	25.56	0.40	25.94	26.47	0.79
Grasa visceral	11.00	9.88	0.08	11.61	10.18	0.04
Tercil 3						
IMC	31.37	28.51	0.02	27.47	26.50	0.15
Porcentaje de grasa	41.69	37.18	0.05	36.96	35.02	0.35
Porcentaje de músculo	25.61	27.60	0.16	27.55	28.05	0.68
Grasa visceral	10.85	9.62	0.23	8.74	8.54	0.82

Media: *U* de Mann-Whitney; IMC: Índice de masa corporal

Cuadro IV Diferencia de IMC, porcentaje de grasa, grasa visceral y porcentaje de músculo entre los terciles de fuerza relativa

	Casos				Controles			
	T1	T2	T3	ρ	T1	T2	T3	ρ
IMC	31.90	30.30	27.20	< 0.05	33.85	29.20	26.30	< 0.05
Porcentaje de grasa	45.45	43.60	38.20	0.08	48.35	41.10	37.70	< 0.05
Grasa visceral	12.00	11.00	9.00	< 0.05	12.00	10.00	8.00	< 0.05
Porcentaje de músculo	23.65	24.30	25.40	0.09	22.25	25.20	25.70	< 0.05

Mediana, Kruskal Wallis

IMC: índice de masa corporal

tabaquismo, obesidad, consumo excesivo de sal, además del sedentarismo;¹⁸ sin embargo, la composición corporal y la fuerza muscular no han sido estudiadas tan ampliamente como los factores ya descritos.

La asociación entre la fuerza de prensión manual y la presión arterial es controversial. Zheng y Blanchard describieron que a mayor presión manual mayor es la presión arterial,^{19,20} sin embargo, autores como Ayse Merve *et al.* encontraron HGS disminuida en pacientes con HTA. Tingting *et al.*²¹ realizaron un metaanálisis en el que encontraron que existe una asociación significativa entre la HTA y la baja fuerza de agarre. En el caso de nuestro estudio la fuerza absoluta se encontró disminuida en menos de la mitad de los pacientes con HTA, mientras que la fuerza relativa sí se encontró disminuida con mayor frecuencia en estos pacientes en comparación con los pacientes control.

Con base en los estudios en los que se busca la relación entre HTA y HGS se puede deducir que las diferencias de HGS en población con HTA se encuentran bajo la influencia de otros factores y no simplemente la enfermedad. El aumento del porcentaje de músculo en extremidades superiores se asoció con un menor riesgo de hipertensión, mientras que el aumento del porcentaje de grasa se asoció con mayor riesgo de hipertensión,²² lo anterior muestra que la composición corporal influye de manera directa en el rendimiento físico y otras condiciones de salud. Guzmán Guzmán *et al.*²³ encontraron que la HGS es baja en presencia de HTA, de diabetes mellitus 2 y de obesidad abdominal. Mohammad Mehdi *et al.* mostraron que el porcentaje de grasa más alto se asocia con mayores probabilidades de tener hipertensión en adultos mayores.²⁴ Estos resultados coinciden con los obtenidos en el presente estudio que muestra que la HGS es menor en pacientes con HTA en presencia de IMC y grasa visceral altos; sin embargo, en el grupo control se encontró asociación inversa entre la HGS y las variables de IMC y composición corporal.

Coincidimos también con Sunghye Kim *et al.*, que encontraron que el IMC y el porcentaje de grasa corporal alto

están asociados a una deficiente función física, y el porcentaje de músculo se asoció con una mejor función física.²⁵

El presente estudio tiene como debilidad ser un estudio de tipo observacional y transversal. Sin embargo, es de los pocos estudios que han buscado la asociación de composición corporal con relación a la HGS y HTA.

Conclusiones

El presente estudio encontró que entre la población de 30 a 60 años con y sin hipertensión la HGS no tuvo diferencia estadísticamente significativa, además, el IMC y las variables de composición corporal: grasa visceral, porcentaje de músculo y porcentaje de grasa son los elementos que la determinan; por lo que, a pesar de haber algunas diferencias entre los grupos estudiados, es recomendable que la población de 30 a 60 años tenga intervención nutricional y actividad física, encaminadas de reducir el IMC, así como la grasa corporal y la visceral, además de aumentar el porcentaje de músculo. Por otro lado, es necesario que una vez que se realice el diagnóstico de HTA se dé inicio a la intervención integral por parte del grupo de salud, con el propósito de aminorar los riesgos que conlleva la disminución de la HGS y el padecer HTA.

Agradecimientos

Los autores agradecen y expresan su reconocimiento al Instituto Mexicano del Seguro Social y en especial a todos los participantes del estudio, quienes dieron su tiempo e interés para que se llevara a cabo este trabajo de 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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Alqahtani BA, Alenazi AM, Elnaggar RK, et al. Normative values for hand grip and pinch strength for 6- to 18-year-olds in Saudi Arabia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):96. doi: 10.1186/s12891-023-06197-0
- Tavares-Junior AC, Silva HS, Penedo T, et al. Correlation of the Handgrip Strength and Body Composition Parameters in Young Judokas. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3). doi: 10.3390/IJERPH20032707
- Hatabe Y, Shibata M, Ohara T, et al. Decline in Handgrip Strength From Midlife to Late-Life is Associated With Dementia in a Japanese Community: The Hisayama Study. *J Epidemiol.* 2020;30(1):15-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531122/>. DOI: 10.2188/JEA.JE20180137
- Klawitter L, Vincent BM, Choi BJ, et al. Handgrip Strength Asymmetry and Weakness Are Associated with Future Morbidity Accumulation in Americans. *J Strength Cond Res.* 2022;36(1):106-12. Disponible en: https://journals.lww.com/nsca-jscr/Fulltext/2022/01000/Handgrip_Strength_Asymmetry_and_Weakness_Are.15.aspx. doi: 10.2188/JEA.JE20180137
- Arokiasamy P, Selvamani Y, Jotheeswaran AT, et al. Socio-economic differences in handgrip strength and its association with measures of intrinsic capacity among older adults in six middle-income countries. *Sci Rep.* 2021;11(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34593926/>.
- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;6736(21). doi: 10.1016/s0140-6736(21)01330-1
- Takeshi E, Kenju A, Tsunetaka K, et al. An association analysis between hypertension, dementia, and depression and the phases of pre-sarcopenia to sarcopenia: A cross-sectional analysis. *PLoS One.* 2021;16(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292967/>.
- Farah BQ, Silva GO, Andrade-Lima A, et al. Factors Associated with Quality of Life in Patients with Systemic Arterial Hypertension. *Int J Cardiovasc Sci.* 2020;33(2):133-42. doi: 10.5935/2359-4802.20190092
- Wittchen HU, Knappe S, Andersson G, et al. The need for a behavioural science focus in research on mental health and mental disorders. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2014; 23(Suppl 1):28. doi: 10.1002/MPR.1409
- Gijón-Conde T, Gorostidi M, Camafort M, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. *Hipertens y Riesgo Vasc.* 2018;35(3):119-129. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2018.04.001>
- Whelton PK, Carey RM, Mancina G, et al. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: Comparisons, Reflections, and Recommendations. *Circulation.* 2022;146(11):868-77. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054602>
- Villarreal-Ríos E, Camacho-Álvarez IA, Rosa Vargas-Daza E, et al. Antecedente heredofamiliar de hipertensión (padre-madre), factor de riesgo para familia hipertensa (hijos). *Rev Clin Med Fam.* 2020;13(1):15-21.
- Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Flores-Coria A, et al. Prevalence, diagnosis and control of hypertension in Mexican adults with vulnerable condition. Results of the Ensanut 100k. *Salud Publica Mex.* 2019;61(6):888-97. doi: 10.21149/14779
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127-248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
- Bohannon RW. Grip Strength: An Indispensable Biomarker For Older Adults. *Clinical Interventions in Aging.* 2019;14:1681-1691. Disponible en: <http://doi.org/10.2147/CIA.S194543>
- Fraser BJ, Blizzard L, Buscot MJ, et al. Muscular strength across the life course: The tracking and trajectory patterns of muscular strength between childhood and mid-adulthood in an Australian cohort. *J Sci Med Sport.* 2021;24(7):696-701. doi: 10.1016/J.JSAMS.2021.01.011
- Liu W, Leong DP, Hu B, et al. The association of grip strength with cardiovascular diseases and all-cause mortality in people with hypertension: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology China Study. *J Sport Heal Sci.* 2021;10(6):629-36. doi: 10.1016/J.JSHS.2020.10.005
- Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:61-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757935/>
- Ji C, Zheng L, Zhang R, et al. Handgrip strength is positively related to blood pressure and hypertension risk: Results from the National Health and nutrition examination survey. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):86.
- Blanchard AR, Taylor BA, Thompson PD, et al. The Influence of Resting Blood Pressure on Muscle Strength in Healthy Adults: Resting Blood Pressure and Muscle Strength. *Blood Press Monit* 2018;23(4):185. doi: 10.1097/MBP.0000000000000325
- Bai T, Fang F, Li F, et al. Sarcopenia is associated with hypertension in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2020;20:279. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01672-y>
- Qi Q, Sun K, Rong Y, et al. Body composition of the upper limb associated with hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi: 10.3389/FENDO.2022.985031
- Guzmán-Guzmán IP, Delgado-Floody P, Gutiérrez-Pérez IA, et al. Association between relative handgrip strength and abdominal obesity, type-2 diabetes and hypertension in a Mexican population. 2022;39(1):82-92. Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/03732/show#!>.
- Khaleghi MM, Jamshidi A, Afrashteh S, et al. The association of body composition and fat distribution with hypertension in community-dwelling older adults: the Bushehr Elderly Health (BEH) program. *BMC Public Health.* 2023;23(1). doi: 10.1186/s12889-023-16950-8
- Kim S, Leng XI, Kritchevsky SB. Body Composition and Physical Function in Older Adults with Various Comorbidities. *Innov Aging.* 2017;1(1):1-9. doi: 10.1093/geronj/igx008

Impacto del COVID-19 en la enfermedad biliar: presentación en cirugías pospuestas

Impact of COVID-19 on gallbladder disease: presentation of postponed surgeries

Milton Alberto Muñoz-Leija^{1a}, Marion Carolina Áleman-Jiménez^{2b}, Francisco Daniel Guerrero-Mendivil^{2c}, Ricardo Xavier Cuellar-Támez^{3d}, Fernando Alcorta-Núñez^{4e}, Victor Daniel Cárdenas-Salas^{1f}, Griselda Luna-Quizihuitl^{1g}, Edgar Francisco Rodríguez-Bracho^{1h}, Heliodoro Plata-Álvarez¹ⁱ

Resumen

Introducción: desde que el brote de COVID-19 escaló a niveles pandémicos, numerosos hospitales pospusieron intervenciones electivas. Los estudios que reportan la incidencia, presentación, gravedad y manejo quirúrgico de la patología biliar difieren antes, durante y después de la pandemia.

Objetivo: evaluar la presentación de la patología biliar por medio de diagnóstico y Escala de Parkland en pacientes que sus cirugías fueron pospuestas por la pandemia y posteriormente se intervinieron quirúrgicamente.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de patología biliar que contaban con programación quirúrgica y posteriormente cancelada durante la pandemia. Se utilizó t de Student y Chi cuadrada en análisis estadístico.

Resultados: se evaluaron un total de 520 pacientes. La colestiasis fue el diagnóstico más común en 74.4%. El grado III en la Escala de Parkland fue el más prevalente (43.7%). Se observaron diferencias significativas entre sexos ($p = 0.000$) y entre cirugías de urgencia frente a electivas ($p = 0.000$) en relación con la Escala de Parkland. El tiempo de hospitalización fue significativo entre cirugías de urgencia y electivas ($p = 0.000$).

Conclusión: la mayoría de los pacientes presentaron grado III en la Escala de Parkland, lo que refleja un aumento de un nivel en comparación con la prevalencia en la literatura prepandémica. Más estudios son necesarios para valorar el impacto real de la pandemia sobre la patología biliar.

Abstract

Background: Since the COVID-19 outbreak escalated to pandemic levels, numerous hospitals deferred elective interventions. Studies reporting the incidence, presentation, severity, and outcomes in the surgical management of biliary diseases differ before, during and after the pandemic.

Objective: Evaluate the presentation of biliary pathology by diagnosis and Parkland Grading Scale in patients whose surgeries were postponed due to the pandemic, and who were later surgically intervened.

Material and methods: A retrospective study was conducted. Patients with biliary pathology who had a scheduled cholecystectomy canceled during the pandemic were included. Student's t-test and Chi-Square tests were employed for statistical analysis.

Results: A total of 520 patients were evaluated, cholelithiasis was the most common diagnosis in 74.4%. Grade III on the Parkland Grading Scale (PGS) was the most prevalent at 43.7%. Significant differences were observed between genders ($p = 0.000$) and emergency versus elective surgeries ($p = 0.000$) in relation to the PGS. Hospitalization duration also exhibited a statistically significant difference between emergency and elective surgeries ($p = 0.000$).

Conclusion: Most patients presented a Grade III on the PGS, reflecting a one-level increase compared to pre-pandemic literature prevalence. More studies are needed to evaluate the real impact of the pandemic on biliary pathology.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 6, Servicio de Cirugía General. Monterrey, Nuevo León, México

²Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Departamento de Anatomía Humana. Monterrey, Nuevo León, México

³Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Hospital Zambrano Hellion, Servicio de Cirugía. Monterrey, Nuevo León, México

⁴Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Departamento de Oncología. Monterrey, Nuevo León, México

ORCID: 0000-0002-7839-1158^a, 0000-0003-0671-3397^b, 0000-0002-5910-2242^c, 0000-0003-1803-5925^d, 0000-0003-3309-6144^e, 0009-0005-6896-058X^f, 0009-0006-6814-9858^g, 0000-0003-3165-3963^h, 0000-0002-1971-7496ⁱ

Palabras clave

Enfermedades de los Conductos Biliares
 Vesícula Biliar
 Procedimientos Quirúrgicos del Sistema Biliar
 Virus del SRAS
 Pandemias

Keywords

Bile Duct Diseases
 Gallbladder
 Biliary Tract Surgical Procedures
 SARS Virus
 Pandemics

Fecha de recibido: 27/05/2024

Fecha de aceptado: 15/08/2024

Comunicación con:

Milton Alberto Muñoz Leija
 milton.munoz@udem.edu
 81 2871 3480

Cómo citar este artículo: Muñoz-Leija MA, Áleman-Jiménez MC, Guerrero-Mendivil FD *et al.* Impacto del COVID-19 en la enfermedad biliar: presentación en cirugías pospuestas. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6251. doi: 10.5281/zenodo.13381474

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el COVID-19 como una emergencia de salud pública el 11 de marzo de 2020.¹ En México, el primer caso positivo se reportó en la Ciudad de México el 28 de febrero de 2020, y en Monterrey, una de las tres principales ciudades del país, con más de 6 millones de habitantes, dos semanas después.²

Desde que el brote de COVID-19 alcanzó niveles pandémicos, se ha destinado una gran cantidad de recursos humanos y económicos a la investigación de la enfermedad, y a los sistemas de salud para su atención. Varios hospitales y centros quirúrgicos en todo el mundo comenzaron a posponer intervenciones electivas y a minimizar el manejo de condiciones de urgencia en cirugía general.³ La hipótesis de que reducir la actividad quirúrgica electiva podría resultar en un efecto de rebote con una mayor incidencia de cirugías agudas está actualmente en debate, particularmente en lo que respecta a las cirugías de la vesícula biliar.⁴ Sin embargo, la enfermedad de la vesícula biliar puede progresar en severidad con complicaciones, como la colecistitis, la pancreatitis por cálculos biliares, la colangitis, la ictericia obstructiva o el íleo biliar.^{5,6}

Los estudios realizados durante la fase inicial de la pandemia reportaron la presentación, severidad y resultados en el manejo quirúrgico de la enfermedad biliar, arrojando diferentes resultados. Se encontraron una variedad de hallazgos en la literatura, con algunos estudios que reportan un aumento en las complicaciones,^{7,8} mientras que otros indican una disminución en el número de ingresos con una mayor severidad durante la pandemia.^{9,10} Sin embargo, estos estudios se llevaron a cabo en las primeras etapas de la pandemia de COVID-19 o en sus últimas fases.

Son necesarios estudios que describan la incidencia después de haberse declarado terminada la pandemia de COVID-19 el 11 de mayo de 2023¹¹ para determinar su impacto en la población de pacientes con enfermedad biliar y reportar los hallazgos durante estas cirugías pospuestas.

El objetivo de este estudio es evaluar la presentación de los pacientes que tuvieron que posponer su cirugía antes de la cancelación de cirugías electivas, dos años después de la pandemia, en un hospital público de segundo nivel en el noreste de México.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo en nuestro hospital. Los pacientes incluidos en el estudio contaban con valoración previa en consulta de

Cirugía General, diagnóstico de colelitiasis o patología biliar asociada y programación de cirugía electiva, posteriormente cancelada durante la pandemia (marzo de 2020 a julio de 2021). Con la excepción de los meses de diciembre 2020 y enero de 2021, en los cuales se retomó la consulta externa y los procedimientos quirúrgicos, los cuales volvieron a ser suspendidos debido al aumento de casos en febrero de 2021. Todos los pacientes en nuestro estudio contaban con al menos 6 meses de evolución desde el primer síntoma al momento de realizar la cirugía de urgencia o electiva definitiva posterior a la pandemia (a partir de julio de 2021). Desde julio de 2022 hasta febrero de 2023, se revisaron expedientes clínicos. Los pacientes que se presentaron durante el periodo que no se realizaban procedimientos quirúrgicos fueron enviados a otras unidades u hospitales que contaban con servicio quirúrgico o no eran específicamente para área COVID (gran parte de ellos privados), estos pacientes fueron excluidos. El análisis de datos se realizó utilizando el programa informático SPSS versión 25 de IBM. Se generaron tablas de frecuencia y tablas cruzadas para variables categóricas. Para las variables cuantitativas se utilizaron estadísticas descriptivas como: media, desviación estándar, promedio, varianza y correlación de Pearson. Se utilizó la prueba *t* de Student para comparar medias. Para el análisis de la varianza se aplicó la prueba *U* de Mann-Whitney para comparar dos grupos, o la prueba de Chi cuadrada de homogeneidad. La significancia estadística se estableció en $p < 0.05$. Se realizó un muestreo a conveniencia y se incluyeron a 520 pacientes que cumplieran con los criterios mencionados. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética e investigación local de nuestro instituto con el número de registro R-2023-1912-029.

Resultados

Un total de 520 pacientes fueron evaluados, de los cuales 403 (77.5%) eran mujeres. La edad media fue de 44.83 años, con una desviación estándar de 15.34. La edad media para los hombres fue mayor (51.5 frente a 42.89), aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. El 57.3% de la población no tenía comorbilidades asociadas; sin embargo, la principal comorbilidad fue la hipertensión arterial, seguida de la diabetes mellitus tipo 2. El diagnóstico más común fue colelitiasis en 387 casos (74.4%), seguido de colecistitis aguda, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos. En cuanto a la anatomía de la vesícula biliar basado en ultrasonido previo a procedimiento, se encontró una longitud media de 7.26 cm con una desviación estándar de 2.10. El diámetro transversal promedio fue de 3.51 cm con una desviación estándar de 1.18, y el grosor promedio de la pared fue de 3.14 mm con una desviación estándar de 0.72. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos (cuadro I) o entre

cirugías electivas y de urgencia en relación con anatomía por estudio de imagen (cuadro II).

Se realizó un mayor número de cirugías electivas y de urgencia en las mujeres. Al comparar los tipos de cirugía entre sexos, se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.034$). La cirugía laparoscópica fue el principal procedimiento realizado en 479 pacientes (92.2%), con colecistectomía abierta o convencional realizada en 40 casos (7.7%) y un caso que involucró una transición de laparoscopia a convencional. Se colocó una sonda tipo Kehr en 8 pacientes (1.5%). El grado III en la Escala de Parkland fue el más comúnmente observado, encontrado en 227 pacientes (43.7%), seguido del grado II en 154 pacientes (29.6%). Al comparar los distintos grados de Parkland, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar entre sexos ($p = 0.000$) y entre el tipo de cirugía realizada ($p = 0.000$).

Se realizaron 283 cirugías electivas y 237 de urgencia sin diferencia estadísticamente significativa. Un total de 211 pacientes (54%) no requirieron hospitalización posquirúrgica (no mayor de 12 horas), mientras que los 239 restantes (46%) fueron hospitalizados, principalmente durante 24 horas. Solo 1 paciente (0.2%) requirió una estancia hospitalaria de 4 días. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la hospitalización al comparar cirugías de urgencia y electivas ($p = 0.000$) (cuadro II). Un total de 223 pacientes (94.09%) sometidos a cirugía de urgencia requirieron hospitalización posterior a su cirugía.

Discusión

Nuestro hospital institucional de segundo nivel tuvo que ser transformado en un hospital exclusivo para pacientes con COVID-19, donde solo se realizaban cirugías de urgencia, por lo que las cirugías electivas tuvieron que ser canceladas. Aproximadamente se realizan 3456 cirugías electivas al año, de las cuales 1728 corresponden a colecistectomías. Alrededor del 50% de los procedimientos quirúrgicos estaban relacionados con patología biliar. Sin embargo, debido a la alta demanda de pacientes por COVID-19 y a la falta de personal, incluso algunas cirugías de urgencia como apendicectomías y patologías de la vía biliar fueron derivadas a hospitales privados cercanos. Esto obligó a los pacientes a retrasar su tratamiento porque no querían acudir a otro hospital, o debido a los altos costos involucrados.¹² Diferentes informes en la literatura mencionan otras causas de retraso en el tratamiento, siendo la principal el riesgo de infección por SARS-CoV-2.^{13,14}

Se ha documentado que los pacientes que presentan síntomas de enfermedad biliar y reciben atención médica

quirúrgica inmediata en las primeras 24-72 horas tienen un mejor pronóstico.¹⁵ Durante la primera etapa de la pandemia, a medida que los pacientes retrasaban sus tratamientos, se planteó la hipótesis de que podría haber un aumento en la incidencia de colecistitis o pancreatitis aguda que necesitarían colecistectomías más complejas y con mayores probabilidades de complicaciones.^{16,17} Se realizaron varios estudios en las primeras etapas y durante de la pandemia que informaron de un aumento en la incidencia de complicaciones, y otros con resultados opuestos.^{8,10}

Un estudio realizado en California, Estados Unidos, en 2021,¹⁸ evaluó las presentaciones en enfermedad de vesícula biliar antes y durante la pandemia. El grupo antes de la pandemia (2019) presentó resultados similares a nuestro estudio. Una edad promedio de 48.8 años, principalmente en las mujeres (58%). El diagnóstico principal fue colelitiasis en un 65%, seguido de colecistitis aguda en un 35%. La coledocolitiasis se presentó en un 16% de los pacientes, la vesícula biliar hidrópica en un 2%, y colecistitis enfisematosa en un 10%. A diferencia de este estudio, en nuestra población se encontraron otro tipo de diagnósticos, como perforación de la vesícula biliar, pancreatitis biliar y piocolelitiasis.

En contraste, en un estudio en Corea,¹⁴ específicamente en cirugías de urgencia, el diagnóstico principal fue colecistitis aguda en un 89% y colelitiasis en un 10% entre 149 pacientes en los siguientes 6 meses después de que comenzara la pandemia (1 de marzo de 2020 a 31 de agosto de 2020). Además, 23 pacientes tuvieron un diagnóstico de piocolelitiasis y 12 de colelitiasis enfisematosa. Las enfermedades más prevalentes en nuestro grupo de pacientes que se presentaron para cirugía de urgencia fueron colelitiasis en un 71% y solo un 10% de los pacientes tuvieron colecistitis aguda. La presentación enfisematosa fue diagnosticada en 2 pacientes y piocolelitiasis en 15 de ellos. En nuestro estudio, el 90% de los procedimientos se realizó mediante un enfoque laparoscópico, las colecistectomías abiertas se realizaron en un 7.7% de los pacientes. El principal motivo para realizar este último abordaje fue la falta de insumos (equipo laparoscópico). En un estudio realizado antes de la pandemia se obtuvieron los mismos resultados, pues más del 90% de las colecistectomías se realizaron mediante laparoscopia. Se realizó conversión de laparoscopia a convencional en el 3% de los casos.¹⁸ En contraste con un estudio en Suecia en el que se informa una tasa de cirugía laparoscópica más baja después de la pandemia.⁴ Otro estudio en México reportó una conversión en el 4.8%.¹⁹

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la estancia hospitalaria en nuestro estudio entre la cirugía electiva y de urgencia, con un intervalo de 1-4 días.¹⁸ En otros informes anteriores a la pandemia, el intervalo documentado es de 2-4 días, y en un estudio posterior a la

Cuadro I Descripción de variables en la comparación de población y género del grupo de estudio

	Total (n = 520) (%)	Hombres (n = 117) (%)	Mujeres (n = 403) (%)	p
Edad (Promedio ± DE)	44.83 ± 15.34	51.5 ± 16.63	42.89 ± 14.38	0.008*
Comorbilidades				0.230
Ninguna	298 (57.3%)	52 (44.4%)	246 (61%)	
Diabetes mellitus	150 (28.84%)	50 (42.7%)	100 (24.81%)	
Enfermedad cardiaca	7 (1.34%)	2 (1.7%)	5 (1.2%)	
Hipertensión arterial	176 (33.84%)	51 (43.58%)	125 (31.01%)	
Dislipidemia	30 (5.76%)	8 (6.83%)	22 (5.45%)	
Diagnósticos				0.451
Colelitiasis	387 (74.4%)	78 (66.7%)	309 (76.7%)	
Empiema biliar	21 (4.03%)	10 (8.54%)	11 (2.7%)	
Colecistitis aguda	39 (7.5%)	7 (6%)	36 (8.95%)	
Colecistitis enfisematosa	4 (0.8%)	1 (0.9%)	3 (0.7%)	
Pólipo vesicular	8 (1.5%)	2 (1.7%)	6 (1.5%)	
Pancreatitis biliar	20 (3.8%)	4 (3.4%)	16 (4%)	
Colecistitis aguda acalculosa	3 (0.6%)	1 (0.9%)	2 (0.5%)	
Vesícula biliar hidrópica	10 (1.9%)	5 (8.3%)	(1.2%)	
Coledocolitiasis	23 (4.5%)	9 (7.69%)	14 (3.47%)	
Perforación de la vesícula biliar	1 (0.2%)	1 (0.9%)	0 (0%)	
Tumor de la vesícula biliar	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.2%)	
Anatomía biliar				0.654
Longitud (cm ± DE)	7.26 ± 2.10	7.32 ± 1.93	7.24 ± 2.15	
Diámetro transversal (cm ± DE)	3.51 ± 1.18	3.54 ± 1.15	3.51 ± 1.19	
Pared (mm ± DE)	3.14 ± 0.72	3.25 ± 1.05	3.11 ± 0.59	
Cirugía realizada				0.134
Colecistectomía abierta	40 (7.7%)	20 (17.1%)	20 (5%)	
Colecistectomía laparoscópica	479 (92.1%)	97 (82.9%)	382 (94.8%)	
Conversión de colecistectomía laparoscópica a abierta	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.2%)	
Colocación de tubo T de Kehr	8 (1.5%)	4 (3.4%)	4 (1%)	
Escala de Parkland				0.000*
I	64 (12.3%)	8 (6.8%)	56 (13.9%)	
II	154 (29.6%)	22 (18.8%)	132 (32.8%)	
III	227 (43.7%)	60 (51.3%)	167 (41.4%)	
IV	37 (7.1%)	12 (10.3%)	25 (6.2%)	
V	38 (7.3%)	15 (12.8%)	23 (5.7%)	
Tipo de cirugía				0.034*
Electiva	283 (54.4%)	62 (53%)	221 (54.8%)	
Urgencia	237 (45.6%)	55 (47%)	182 (45.2%)	
Hospitalización posquirúrgica				0.123
No	281 (54%)	59 (50.4%)	222 (55.1%)	
Sí	239 (46%)	58 (49.6%)	181 (44.9%)	
Días				
1 día	211 (40.6%)	46 (39.3%)	165 (40.9%)	
2 días	4 (0.8%)	1 (0.9%)	3 (0.7%)	
3 días	23 (4.4%)	11 (9.4%)	12 (3%)	
4 días	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.2%)	

El nivel de significancia se estableció en $p = < 0.05$

DE = Desviación estándar

*Diferencia estadísticamente significativa

Cuadro II Comparación de la presentación de patología biliar en los pacientes que se canceló su cirugía por pandemia. Se presentaron de forma electiva y de urgencia

	Cirugía de urgencia (n = 237) (%)	Cirugía electiva (n = 283) (%)	p
Edad (Promedio ± DE)	45.62 ± 15.13	44.17 ± 15.503	0.280
Comorbilidades			0.465
Ninguna	141 (59.49%)	157 (55.47%)	
Diabetes mellitus	68 (28.69%)	82 (28.97%)	
Enfermedad cardiaca	1 (0.42%)	6 (2.12%)	
Hipertensión arterial	60 (25.31%)	81 (28.62%)	
Dislipidemia	13 (5.48%)	17 (6.00%)	
Diagnósticos			0.134
Colelitiasis	169 (71.3%)	218 (77.03%)	
Empiema biliar	15 (6.32%)	5 (1.76%)	
Colecistitis aguda	24 (10.12%)	19 (6.71%)	
Colecistitis enfisematosa	2 (0.84%)	2 (0.70%)	
Pólipo vesicular	2 (0.84%)	6 (2.12%)	
Pancreatitis biliar	10 (4.21%)	10 (3.53%)	
Colecistitis aguda acalculosa	2 (0.84%)	1 (0.35%)	
Vesícula biliar hidrópica	5 (2.10%)	5 (1.76%)	
Coledocolitiasis	6 (2.53%)	17 (6%)	
Perforación de la vesícula biliar	1 (0.9%)	0 (0%)	
Tumor de la vesícula biliar	1 (0.42%)	0 (0%)	
Anatomía biliar			
Longitud (cm ± DE)	7.51 ± 2.31	7.05 ± 1.88	0.070
Diámetro transversal (cm ± DE)	3.52 ± 1.18	3.51 ± 1.18	0.715
Pared (mm ± DE)	3.10 ± 0.66	3.18 ± 0.77	0.407
Cirugía realizada			0.109
Colecistectomía abierta	24 (10.12%)	16 (5.65%)	
Colecistectomía laparoscópica	213 (89.87%)	266 (93.99%)	
Conversión de colecistectomía laparoscópica a abierta	0 (0%)	1 (0.35%)	
Colocación de tubo T de Kehr	4 (1.68%)	4 (1.41%)	
Escala de Parkland			0.000*
I	9 (3.79%)	56 (19.78%)	
II	31 (13.08%)	132 (46.64%)	
III	152 (64.13%)	75 (26.5%)	
IV	25 (10.54%)	12 (4.24%)	
V	20 (8.43%)	18 (6.36%)	
Hospitalización posquirúrgica			
No	14 (5.9%)	267 (94.34%)	0.000*
Sí	223 (94.09%)	16 (5.65%)	

El nivel de significancia se estableció en $p < 0.05$

DE = Desviación estándar

*Diferencia estadísticamente significativa



pandemia de COVID-19, el intervalo de hospitalización fue de 5-10 días.⁴

La Escala de Parkland, utilizada en nuestro estudio, es un sistema de clasificación que cataloga de forma intraoperatoria la severidad en función de los cambios inflamatorios de la vesícula biliar y la anatomía percibida mediante laparoscopia inicial durante la colecistectomía.^{20,21} Fue descrito por primera vez por Madni *et al.* en los Estados Unidos.²⁰ Esta clasificación va desde I siendo la menos grave, hasta V que indica una gravedad mayor. Según la hipótesis al principio de la pandemia, se creía que la presentación en la Escala de Parkland de la vesícula biliar sería más alta debido al retraso en el tratamiento. Un estudio en Brasil antes y durante la pandemia encontró una alta prevalencia en los grados II y III de la Escala de Parkland.²² En nuestro estudio, el grado III fue el más prevalente en ambos sexos, seguido del grado II. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los sexos, ya que los grados más severos se encontraron con mayor prevalencia en los hombres, como se describe en la literatura.²³ Un estudio realizado en 2021 en Paraguay²⁴ describe la prevalencia de la Escala de Parkland, donde se encontraron frecuencias altas de los grados I y II, sin embargo, estos no estuvieron relacionados con pacientes que pospusieron su tratamiento quirúrgico debido a la pandemia como en nuestro estudio.

Estudios similares describen una mayor prevalencia de los grados I y II antes de la pandemia.^{21,25} Se mencionó una diferencia estadísticamente significativa,²⁴ entre cirugías electivas y de urgencia, siendo la incidencia de mayor grado de Escala de Parkland en estas últimas, como en nuestro estudio. Se podría considerar que los pacientes que retrasaron su tratamiento debido a la pandemia de COVID-19 presentaron una mayor incidencia de grado III en la Escala de Parkland, que según los estudios realizados antes de la pandemia (mayor prevalencia de los grados I y II), la gravedad aumentó un nivel (grado III).

Nuestro estudio presenta limitaciones, al haberse realizado en un solo centro hospitalario. El número que se logró captar de casos, aunque es considerable, no se sabe exactamente la cantidad de pacientes que fueron pospuestos de su procedimiento quirúrgico. Otra limitación es que no se cuenta con seguimiento de los pacientes que se fueron a atender a otro hospital. Debido a que no se cuenta con estudios posterior a la pandemia en nuestra región o población, no es posible realizar una conclusión sobre como afectó realmente la pandemia en la presentación de la patología biliar, por lo que se comparó con otras poblaciones reportadas en la literatura previo y durante la pandemia. Sin embargo, estos estudios concluyen que estudios como el nuestro son necesarios para comparar y evaluar a futuro la verdadera situación de la patología biliar durante la pandemia y poder tomar decisiones en futuros escenarios. Por lo que es el de los primeros reportes en nuestra población que habla de este tema. Más estudios son necesarios para evaluar realmente el impacto de la pandemia en nuestro país y el mundo.

Conclusiones

La pandemia de COVID-19 obligó a posponer las cirugías electivas, siendo las colecistectomías las más afectadas. Como resultado de estos retrasos, se anticipaba que los pacientes con enfermedad biliar experimentarían tasas más altas de complicaciones quirúrgicas. Nuestro estudio encontró que entre los pacientes que pospusieron su tratamiento durante al menos 6 meses, la mayoría presentó un grado III en la Escala de Parkland, lo que representa un aumento de un nivel en comparación con la prevalencia reportada en la literatura antes de la pandemia. Se requieren más investigaciones para comparar estos hallazgos y evaluar el impacto real de la pandemia en la patología biliar.

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

Referencias

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. World Health Organization. [citado 2024 Mayo 30]. Disponible en: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
2. Muñoz Leija MA, Zarate Garza PP, Jacobo Baca G, et al. Modifications to the delivery of a gross anatomy course during the COVID-19 pandemic at a Mexican medical school. *Eur J Anat.* 2020;24(6):507-12.
3. Said-Degerli M, Hogir A, Kandaz OF, et al. How correct is the postponed cholecystectomy during the coronavirus disease-19 pandemic process? Gallstone ileus is not a myth anymore. *Cir.* 2021;89(3):390-3. doi: 10.24875/CIRU.21000043.
4. Johan-Drott C, Sandblom G, Österberg J, et al. Fler akuta gallstenoperationer och färre elektiva under pandemin:[Swedish gallstone surgery during the covid-19 pandemic]. *Läkartidningen.* 2022;119.
5. Bagepally BS, Haridoss M, Sasidharan A, et al. Systematic review and meta-analysis of gallstone disease treatment outcomes in early cholecystectomy versus conservative management/delayed cholecystectomy. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000675. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000675.
6. Cawich SO, Mahabir AH, Griffith S, et al. Time to abandon the old dictum of delayed laparoscopic cholecystectomy after acute cholecystitis has settled in Caribbean practice. *Trop*

- Doct. 2021; 51:539-541. doi: 10.1177/00494755211010002.
7. Vallès KF, Neufeld MY, Caron E, et al. COVID-19 pandemic and the cholecystitis experience at a major urban safety-net hospital. *J Surg Res.* 2021;264:117-23. doi: 10.1016/j.jss.2021.02.037.
 8. Murphy MC, Dempsey PJ, Gillespie CD, et al. Increased incidence of acute calculous cholecystitis observed during COVID-19 social restrictions. *Ir J Med Sci.* 2022; 191(1):229-232. doi: 10.1007/s11845-021-02587-2.
 9. Greenberg AL, Schwartz H, Collins CR, et al. Emergency general surgery utilization and disparities during COVID-19: an interrupted time-series analysis. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2021;6(1):e000679. doi:10.1136/tsaco-2021-000679
 10. Cochrun Jr SL, Finnegan T, Kennedy GE, et al. A retrospective single-institution review of the impact of COVID-19 on severity of biliary disease. *Am J Surg.* 2023;225(2):352-6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2022.09.047.
 11. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic [Internet]. World Health Organization. [citado 2024 Mayo 30].
 12. McBenedict B, Hauwanga WN, Petrus D, et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Surgical Services in Brazil's Healthcare System: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2023;15(9):e44693. doi: 10.7759/cureus.44693.
 13. Martínez-Caballero J, González-González L, Rodríguez-Cuéllar E, et al. Multicentre cohort study of acute cholecystitis management during the COVID-19 pandemic. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2021;47:683-92. doi: 10.1007/s00068-021-01631-1.
 14. Sakong D, Choe MS, Nho WY, et al. Impact of COVID-19 outbreak on acute gallbladder disease in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med.* 2023;10(1):84-91. doi: 10.15441/ceem.22.239.
 15. Kao LS, Ball CG, Chaudhury PK, et al. Evidence-based reviews in surgery: early cholecystectomy for cholecystitis. *Ann Surg.* 2018;268(6):940-2. doi: 10.1097/SLA.0000000000002867.
 16. Rutledge D, Jones D, Rege R. Consequences of delay in surgical treatment of biliary disease. *Am J Surg.* 2000;180(6):466-9. doi:10.1016/s0002-9610(00)00520-1.
 17. Prieto M, Ortega I, Balibrea JM, et al. Management of cholelithiasis in times of COVID-19: A challenge for the system. *Cir Esp.* 2021;99(9):699-700. doi: 10.1016/j.cireng.2021.05.013.
 18. Farber ON, Gomez GI, Titan AL, et al. Impact of COVID-19 on presentation, management, and outcomes of acute care surgery for gallbladder disease and acute appendicitis. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(8):859-870. doi: 10.4240/wjgs.v13.i8.859.
 19. Rangel-Olvera G, Alanis-Rivera B, Trejo-Suarez J, et al. Intraoperative complexity and risk factors associated with conversion to open surgery during laparoscopic cholecystectomy in eight hospitals in Mexico City. *Surg Endosc.* 2022;36(12):9321-93288. doi: 10.1007/s00464-022-09206-w.
 20. Madni TD, Leshikar DE, Minshall CT, et al. The Parkland grading scale for cholecystitis. *Am J Surg.* 2018;215(4):625-30. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.05.017.
 21. Lee W, Jang JY, Cho JK, et al. Does surgical difficulty relate to severity of acute cholecystitis? Validation of the parkland grading scale based on intraoperative findings. *Am J Surg.* 2020; 219(4):637-41. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.12.005.
 22. Piltcher-da-Silva R, Castro TL, Trapp AG, et al. The impact of COVID-19 and social avoidance in urgent and emergency surgeries—will a delay in diagnosis result in perioperative complications?. *Rev Assoc Med Bras.* 2021;67:355-9. doi: 10.1590/1806-9282.20201000
 23. Gunasekaran G, Naik D, Gupta A, et al. Gallbladder perforation: a single center experience of 32 cases. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2015;19(1):6-10. doi: 10.14701/kjhbps.2015.19.1.6.
 24. Sisa-Segovia CG, Guggiari B, Cacace K, et al. Aplicación de la escala de Parkland en colecistectomías videolaparoscópicas. *Cir Parag.* 2022;46(2):7-11. doi: 10.18004/sopaci.2022. agosto.7.
 25. Baral S, Chhetri RK, Thapa N. Utilization of an intraoperative grading scale in laparoscopic cholecystectomy: a nepalese perspective. *Gastroenterol Res Pract.* 2020;2020:8954572. doi: 10.1155/2020/8954572.

María Nayeli Acosta-Gutiérrez^{1a}, Julia del Carmen Rodríguez-García^{1b}, David Manuel Miranda-Canteros^{2c}, Célida Duque-Molina^{3d}, Ernesto Krug-Llamas^{2e}, Alma Belen Membrilla-Torres^{1f}, Beatriz Nohemi Aguirre-Mendoza^{1g}, Itzel Valtierra-Martínez^{1h}, Joel Bailon-Brito¹ⁱ, Diego Salomón Balcón-Caro^{1j}

Resumen

Introducción: la estrategia *Pierde Kilos, Gana Vida* se otorgó a pacientes con sobrepeso u obesidad. Dio inicio en 2022 con el propósito de ordenar, integrar y hacer eficientes las acciones en la atención del sobrepeso y obesidad, sin embargo, se desconoce su efectividad.

Objetivo: analizar los cambios en los siguientes parámetros: peso corporal, circunferencia de cintura, glucosa, colesterol y triglicéridos en los pacientes que recibieron la estrategia en las 35 representaciones estatales del IMSS, durante los dos semestres del 2022.

Material y métodos: se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 76,760 pacientes incorporados a la estrategia en los dos semestres de 2022. Se realizó análisis de medida de tendencia, del antes y después de cada semestre de intervención. Se utilizó estadística analítica para muestras relacionadas con la prueba *t* de Student. Para el análisis de los datos se utilizó el software SPSS v25.

Resultados: los pacientes que recibieron esta estrategia en cada semestre presentaron disminución significativa en los parámetros: peso corporal, circunferencia de cintura, glucosa, colesterol y triglicéridos.

Conclusiones: la estrategia *Pierde Kilos, Gana Vida* hace eficientes las acciones en la atención de la obesidad y permite alcanzar buenos resultados en los derechohabientes.

Abstract

Background: The *Pierde Peso, Gana Vida* (Lose Weight, Gain Life) strategy is granted to patients with overweight or obesity, it started in 2022 with the purpose of ordering, integrating and making efficient actions in the care of overweight and obesity, however, its effectiveness is unknown.

Objective: To analyze the changes in the following parameters: body weight, waist circumference, glucose, cholesterol and triglycerides in patients who received the strategy in the 35 IMSS state offices during the two semesters of 2022.

Material and methods: A retrospective cohort study was conducted including 76,760 patients incorporated into the strategy in the two semesters of 2022. Trend analysis was performed before and after each semester of intervention. Analytical statistics were used for related samples with Student's *t*-test. SPSS v25 software was used for data analysis.

Results: Patients who received this strategy in each semester presented significant decrease in the parameters: body weight, waist circumference, glucose, cholesterol and triglycerides.

Conclusions: The *Pierde Peso, Gana Vida* strategy makes the actions in obesity care efficient and allows achieving good results in the beneficiaries.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Atención Médica, Coordinación de Unidades de Primer Nivel, División de Promoción a la Salud. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Atención Médica, Coordinación de Unidades de Primer Nivel. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-6389-2515^a, 0000-0002-9944-3631^b, 0009-0003-2850-6687^c, 0000-0002-8252-3205^d, 0000-0001-6261-6941^e, 0009-0006-6653-0030^f, 0009-0005-5975-2594^g, 0009-0000-6654-6194^h, 0000-0002-6339-7354ⁱ, 0009-0008-5827-7631^j

Palabras clave

Obesidad

Sobrepeso

Pérdida de Peso

Índice de Masa Corporal

Educación Alimentaria y Nutricional

Keywords

Obesity

Overweight

Weight Loss

Body Mass Index

Food and Nutrition Education

Fecha de recibido: 17/04/2024

Fecha de aceptado: 22/07/2024

Comunicación con:

María Nayeli Acosta Gutiérrez

 nayeli.acosta@imss.gob.mx

 55 5726 1700, extensión 15866

Cómo citar este artículo: Acosta-Gutiérrez MN, Rodríguez-García JC, Miranda-Canteros DM *et al.* Estrategia *Pierde Kilos, Gana Vida*, alcances y perspectivas. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6177. doi: 10.5281/zenodo.13306787

Introducción

Ante la epidemia mundial de obesidad y enfermedades crónicas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda realizar acciones que influyan a nivel poblacional, a través de intervenciones preventivas para generar cambios positivos en la alimentación y en la práctica de actividad física.¹ Asimismo, se sugiere que los métodos aplicados sean evaluados para conocer necesidades, aciertos y detectar los errores que ocurran durante el proceso, lo cual permitirá elaborar recomendaciones y puntos de mejora.^{2,3}

Debido a la realidad de nuestro país, y especialmente en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se dificulta llevar a cabo seguimientos a largo plazo, ya que se tienen que considerar costos y recursos. En virtud de que la cantidad de derechohabientes del IMSS es muy grande y debido a la alta prevalencia de obesidad en el país es necesario optimizar recursos y crear programas que sean viables para el sistema de salud.

El IMSS ha realizado diferentes acciones para la atención del sobrepeso y obesidad de la población derechohabiente en todos los grupos de edad, a través de estrategias de promoción, educación, prevención y atención como son: chequeo PrevenIMSS^{4,5} intramuros y extramuros,⁶ la consulta de Medicina Familiar, la estrategia NutriMSS “*Aprendiendo a comer bien*” en las Unidades de Medicina Familiar (UMF) con servicio de Nutrición,⁷ así como la atención de los trabajadores en los Servicios de Prevención y Promoción de la Salud para Trabajadores del IMSS (SPPSTIMSS).⁸

Todas estas acciones se han realizado de manera aislada por los diferentes servicios, sin un sistema de registro que permita la trazabilidad de peso corporal, las modificaciones del índice de masa corporal (IMC) o de los parámetros bioquímicos de los derechohabientes.

Por lo anterior, y con el propósito de ordenar, integrar y hacer eficientes las acciones para la atención del sobrepeso y la obesidad, en marzo de 2022 inició la estrategia de *Pierde Kilos, Gana Vida*,⁹ dirigido a pacientes de 20 y más años, con sobrepeso u obesidad, con o sin enfermedades crónicas, sin complicaciones. Se lleva a cabo en tres modalidades: 1) Unidades de Medicina Familiar, 2) Módulos SPPSTIMSS y 3) PrevenIMSS en Empresas.

Las acciones incluyen: identificación de derechohabientes con sobrepeso u obesidad con disposición para participar en la estrategia, consulta y educación nutricional para mejorar hábitos que favorezcan una alimentación saludable, brindar un plan de alimentación, valoración médico-clínica, revisión de parámetros bioquímicos de glucosa, colesterol y triglicéridos, diagnóstico y manejo de comorbilidades, así

como evaluación y seguimiento al peso corporal y circunferencia de cintura e IMC. Estas acciones se registraron en una plataforma¹⁰ que se creó para esta estrategia.

El presente estudio analizó los cambios presentados en los pacientes que recibieron la estrategia de *Pierde Kilos, Gana Vida*, con el seguimiento de los parámetros antropométricos de peso corporal y circunferencia de cintura, así como de glucosa, colesterol y triglicéridos. Se presentan los resultados a partir de la evaluación de la estrategia realizada en las 35 representaciones estatales del IMSS, durante los dos semestres de 2022.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 76,760 pacientes incorporados a la estrategia *Pierde Kilos, Gana Vida* en los dos semestres de 2022. Se incluyeron pacientes que presentaron un IMC igual o mayor a 25 kg/m², con o sin presencia de diabetes, hipertensión arterial o dislipidemia sin complicaciones, de 20 y más años, de ambos sexos.

Para el análisis solo se consideraron aquellos registros de pacientes con datos iniciales y finales de las mediciones antropométricas (peso corporal y circunferencia de cintura) y de los resultados de laboratorios (glucosa, colesterol y triglicéridos). Se eliminaron los registros de pacientes sin seguimiento o sin datos en los parámetros estudiados.

La información se obtuvo de la plataforma de *Pierde Kilos, Gana Vida* que incluye las variables de: órgano de operación administrativa desconcentrada (OOAD), clave de la unidad, número de seguridad social, sexo, edad, peso en kilogramos, talla en metros, circunferencia de cintura en centímetros, IMC en Kg/m² y resultados de laboratorio de glucosa, colesterol y triglicéridos en miligramos sobre decilitros.

Se realizó análisis de medida de tendencia central como la media en las variables continuas, como son: peso corporal, circunferencia de cintura, glucosa, colesterol y triglicéridos, del antes y después de cada semestre de intervención.

Se evaluó el tipo de distribución de las variables continuas por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Los datos fueron analizados con estadística descriptiva de variables cuantitativas en media y desviación estándar. Se utilizó estadística analítica para muestras relacionadas con la prueba *t* de Student. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$. Se utilizó el programa informático SPSS v25 para el análisis de los datos.

Resultados

Un total de 76,760 pacientes fueron incorporados en la estrategia de *Pierde Kilos, Gana Vida* durante el año 2022, en la que 35,477 corresponden al primer semestre y 41,283 del segundo semestre. En el primer semestre, los pacientes con datos iniciales y finales de resultados de glucosa, colesterol y triglicéridos fueron 16,078, 14,125 y 13,700 pacientes, respectivamente; en el segundo semestre fueron 18,373 derechohabientes con datos de glucosa, 16,518 pacientes con datos de colesterol y 16,180 pacientes con datos de triglicéridos.

El análisis del peso corporal inicial y final presentó una media de peso corporal inicial de 84.99 kg en el primer semestre y 84.64 kg en el segundo semestre, al finalizar los semestres presentaron una media de 83.17 kg y 82.80 kg, respectivamente. Con respecto a la circunferencia de cintura se presentó una media inicial de 105.22 cm en el primer semestre y 104.93 cm en el segundo semestre, y final de 102.61 cm y 102.27 cm, respectivamente. En el caso de la media inicial y final de glucosa, colesterol y triglicéridos en el primer semestre fue de 116.28 mg/dL inicial y 108.61 mg/dL final de glucosa, para colesterol inicial de 187.2 mg/dL y 178.75 mg/dL final, en el caso de triglicéridos fue 181.93 mg/dL inicial y 165.62 mg/dL final. Para el segundo semestre la media de glucosa fue inicial de 116.83 mg/dL y final de 109.25 mg/dL, el colesterol inicial fue de 187.09 mg/dL

y final de 177.65 mg/dL, en el caso de triglicéridos fue de 184.30 mg/dL inicial y 160.92 mg/dL final (cuadro I).

En ambos semestres se presentó disminución en todos los parámetros antropométricos y de los resultados de laboratorio. En el caso del peso corporal se presentó una media de disminución de 1.81 kg en el primer semestre y 1.83 kg en el segundo. Para la circunferencia de cintura fue una media de disminución de 2.61 cm y 2.66 cm, respectivamente. La media de disminución de glucosa, colesterol y triglicéridos fue de 7.66 mg/dL, 8.45 mg/dL y 16.31 mg/dL respectivamente para el primer semestre, en el caso del segundo semestre fue de 7.57 mg/dL para glucosa, 9.43 mg/dL para colesterol y 23.37 mg/dL para triglicéridos. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.005$) (cuadro II).

Discusión

Ante el gran problema de la pandemia de obesidad, el IMSS sistematizó las acciones encaminadas a su atención, en los dos semestres de 2022 se desarrolló la estrategia *Pierde Kilos, Gana Vida*, gracias a la que se observaron cambios favorables en los parámetros antropométricos de peso corporal y circunferencia de cintura, así como de glucosa, colesterol y triglicéridos.

Se identificó una disminución significativa en todos los

Cuadro I Media inicial y final de parámetros antropométricos y laboratorios, según semestre

Variables	Primer semestre					Segundo semestre				
	No.	Inicial		Final		No.	Inicial		Final	
		Media	DE	Media	DE		Media	DE	Media	DE
Peso corporal (kg)	35,477	84.99	16.79	83.17	16.68	41,283	84.64	16.84	82.80	16.70
Circunferencia cintura (cm)	35,477	105.22	12.78	102.61	12.84	41,283	104.93	12.61	102.27	12.59
Glucosa (mg/dL)	16,078	116.28	18.32	108.61	38.19	18,373	116.83	47.90	109.25	36.59
Colesterol (mg/dL)	14,125	187.2	41.67	178.75	39.02	16,518	187.09	41.63	177.65	38.68
Triglicéridos (mg/dL)	13,700	181.93	114.47	165.62	89.80	16,180	184.30	112.19	160.92	83.89

DE: desviación estándar

Cuadro II Media de disminución de parámetros antropométricos y laboratorios, según semestre

Variables	Primer semestre				p	Segundo semestre				p
	No.	Media	IC (95%)			No.	Media	IC (95%)		
Peso corporal (kg)	35,447	1.81	1.79	1.84	$p < 0.005$	41,283	1.83	1.80	1.85	$p < 0.005$
Circunferencia cintura (cm)	35,447	2.61	2.56	2.65		41,283	2.66	2.62	2.70	
Glucosa (mg/dL)	16,078	7.66	7.12	8.2		18,373	7.57	7.06	8.08	
Colesterol (mg/dL)	14,125	8.45	7.90	9.00		16,518	9.43	8.89	9.97	
Triglicéridos (mg/dL)	13,700	16.31	14.86	17.75		16,180	23.37	21.99	24.75	

IC: intervalo de confianza



parámetros en los dos semestres: peso corporal de 1.81 kg y 1.83, circunferencia de cintura de 2.61 cm y 2.66 cm, glucosa de 7.66 mg/dL y 7.57 mg/dL, colesterol de 8.45 mg/dL y 9.43 mg/dL, en el caso de los triglicéridos se observó una mayor disminución en el segundo semestre con 23.37 mg/dL que en el primer semestre con 16.31 mg/dL.

Existe evidencia de la eficacia de otorgar tratamiento a personas con obesidad en la atención primaria, donde se demostró que con una duración de 6 meses y con intervenciones nutricionales se logró una reducción de hasta 1.8 kg en la pérdida de peso sin seguimiento y hasta 4 kg con seguimiento.^{11,12} Con la estrategia *Pierde Kilos, Gana Vida* el logro fue de una disminución de 1.8 kg de peso corporal en los pacientes con seguimiento, lo que es menor a lo encontrado en otros estudios.

Diversos estudios^{13,14,15} han demostrado que con una intervención con un plan de alimentación restringido en calorías y con más de tres seguimientos se obtiene una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes inscritos; coincidiendo con los resultados de la estrategia de *Pierde Kilos, Gana Vida*, comprobando que con el plan de alimentación y seguimiento se obtienen mejores resultados.

Las guías internacionales para el manejo del sobrepeso y la obesidad en la atención primaria¹⁶ recomendaron que la obesidad debe tratarse como una enfermedad crónica y ser manejada por un equipo multidisciplinario, con una intervención de estilo de vida integral y multifactorial durante al menos 6 a 12 meses. Que incluya una reducción en la ingesta de calorías, un aumento en la actividad física y estrategias para apoyar el cambio de comportamiento será esencial en su tratamiento. Estas acciones tienen beneficios clínicos significativos con una pérdida de peso moderada (del 5 al 10% del peso corporal inicial) y la modificación del estilo de vida (mejor contenido nutricional de la dieta y aumento moderado de la actividad física).¹⁷ La Estrategia *Pierde Kilos, Gana Vida* incluyó las acciones antes mencionadas y se observaron cambios en la disminución de peso corporal, circunferencia de cintura, así como en los parámetros de glucosa, colesterol y triglicéridos.

En los programas de modificación del estilo de vida, especialmente en personas con sobrepeso y obesidad, se utilizó el modelo transteórico del cambio, que permite identificar en qué etapa del cambio de comportamiento se encuentran las personas, lo que representa un enfoque de intervención útil.^{18,19} En la estrategia de *Pierde Kilos, Gana Vida* se incluye la identificación de los pacientes con disposición para participar, lo que permitió tener mejoría tanto en

sus parámetros antropométricos y como en sus resultados de laboratorio.

Investigaciones sugieren que tras la intervención de este tipo de estrategias se incrementa el conocimiento y se producen cambios en la dieta, ejercicio y de comportamiento,^{20,21} así como una mayor asistencia a los servicios de atención primaria, lo que podría conducir a mejores resultados en materia de salud pública.²²

Este tipo de estrategias debido a su costo-efectividad podrían ser replicables en otras instituciones.^{23,24}

Los resultados del presente estudio mostraron que las acciones realizadas en la estrategia *Pierde Kilos, Gana Vida* tienen beneficio en la población que presenta sobrepeso u obesidad en los diferentes parámetros, por lo que puede servir de sustento para continuar con la estrategia.

Se recomienda incluir la información de los padecimientos crónicos de los pacientes, así como el tratamiento farmacológico y otros parámetros, como presión arterial, colesterol HDL, colesterol LDL y colesterol VLDL, para vigilar los cambios en los pacientes.

Conclusiones

El manejo de la obesidad debe ser multidisciplinario,²⁵ por lo que la participación en conjunto del personal de nutrición, medicina familiar, enfermería, psicología y trabajo social, es indispensable para alcanzar mejores resultados en la estrategia. Además, es importante identificar a los pacientes según la etapa de disposición al cambio, lo que le otorga un beneficio adicional a esta intervención.

Agradecimientos

Agradecemos al personal de salud de las Unidades de Medicina Familiar con servicio de nutrición, brigada PrevenIMSS extramuros y módulos SPPSTIMSS de las 35 representaciones estatales del IMSS que llevaron a cabo la estrategia de *Pierde Kilos, Gana 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. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: WHO; 2004.
2. Caruti DA. Evaluación de programas públicos, serie Gestión Pública. Vol. 87. Santiago: Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL); 2021.
3. Montero RE. Marco conceptual para la evaluación de programas de salud. Poblac Salud Mesoam. 2014;1(2).
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Programas Integrados de Salud. Educación para la salud: contenidos técnicos. México: IMSS; 2002
5. Gallegos CK, Krug LIE, Doubova SV, et al. PREVENIMSS: un breve recorrido de sus 20 años, retos y oportunidades. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(2):134-41.
6. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de PrevenIMSS en Empresas 2250-006-003. Documento institucional de divulgación interna, México: IMSS; 2023.
7. Rodríguez GJC, Aguirre MBN, Acosta GMN. Guía Técnica de Educación Nutricional en Primer Nivel de Atención, NutrIMSS: Aprendiendo a Comer Bien. NutrIMSS: Aprendiendo a Comer Bien Documento institucional de Divulgación Interna México: IMSS; 2022.
8. Instituto Mexicano del Seguro Social. Procedimiento para las actividades que se realizan en los servicios de prevención y promoción de la salud para trabajadores del IMSS 2C22-003-001. Documento institucional de divulgación interna. México: IMSS; 2022.
9. Instituto Mexicano del Seguro Social. Lineamiento Pierde kilos, Gana Vida 2022. Documento institucional de divulgación interna. México: IMSS; 2022.
10. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía Sistema de Registro de Participantes en la estrategia Pierde Kilos, Gana Vida 2022. Documento institucional de divulgación interna. México: IMSS; 2022.
11. Canuto R, Garcez A, de Souza RV, et al. Nutritional intervention strategies for the management of overweight and obesity in primary health care: A systematic review with meta-analysis. Obes Rev. 2021;22(3).
12. Tronieri JS, Wadden TA, Chao AM, et al. Primary care interventions for obesity: Review of the evidence. Curr Obes Rep. 2019;8(2):128-36. doi: 10.1007/s13679-019-00341-5
13. Álvarez AL, Rubín GM, Vitelli SF, et al. Efecto de una intervención nutricional intensiva en pacientes refractarios a la pérdida de peso. Semergen. 2020;46(3):167-74. doi: 10.1016/j.semerg.2019.09.006
14. Acosta GMN, Hernández TAP, Escamilla NMC, et al. Indicadores básicos de salud en el programa NutrIMSS: estudio retrospectivo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(6):728-735. doi: 10.5281/zenodo.10064287
15. Low JHM, Toh DWK, Ng MTT, et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of different intensity of dietary counselling on cardiometabolic health in middle-aged and older adults. Nutrients. 2021;13(9):2936. doi: 10.3390/nu13092936.
16. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, et al. Management of overweight and obesity in primary care—A systematic overview of international evidence-based guidelines. Obes Rev. 2019;20(9):1218-1230. doi: 10.1111/obr.12889
17. Durrer SD, Busetto L, Dicker D, et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. Obes Facts. 2019;12(1):40-66. doi: 10.1159/000496183
18. Gereklioğlu Ç, Topal K, Velipaşaoğlu H, et al. The effectiveness of the trans-theoretical model in managing adult obese and overweight individuals. Pak J Med Sci Q. 2024;40(4). doi: 10.12669/pjms.40.4.7373
19. Huang HC, Szwedinski NK, Nasrallah C, et al. Lifestyle change program engagement in real-world clinical practice: a mixed-methods analysis. Transl Behav Med. 2023;13(3):168-82. doi: 10.1093/tbm/ibac098
20. Martín MV. Revisión sistemática y síntesis narrativa de intervenciones sobre obesidad sin complicaciones: pérdida de peso, bienestar e impacto en trastornos alimentarios. Enferm Clin. 2018;28(3):212-3. doi: 10.1016/j.enfcli.2017.08.004
21. Sunol R, González GAI, Valli C, et al. Self-management interventions for adults living with obesity to improve patient-relevant outcomes: An evidence map. Patient Educ Couns. 2023; 110(107647):107647. doi: 10.1016/j.pec.2023.107647
22. Sudat SEK, Huang Q, Szwedinski N, et al. Changes in health-care utilization after lifestyle intervention for weight loss. Am J Prev Med. 2024;66(4):619-26. doi: 10.1016/j.amepre.2023.10.018
23. Sánchez GJM, Betancur MMI, Cardona AJA. Revisión sistemática de evaluaciones económicas en salud para el tratamiento de la obesidad en adultos, 2009-2019. Rev Panam Salud Pública. 2020;44:e158. doi: 10.26633/RPSP.2020.158.
24. Guilbert E, Perry R, Whitmarsh A, et al. Short-term effectiveness of nutrition therapy to treat type 2 diabetes in low-income and middle-income countries: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2022;12(3):e056108. doi: 10.1136/bmjopen-2021-056108.
25. Meneses SE, Ochoa MC, Burciaga JE, et al. Abordaje multidisciplinario del sobrepeso y la obesidad en adultos. Med Int Méx. 2023;39(2):329-66.

Tuberculosis: análisis de la historia y generación de múltiple resistencia a antibióticos

Tuberculosis: Analysis of the history and development of multiple antibiotic resistance

Yolanda Monserrath Jacobo-Delgado^{1a}, Luis Adrián De Jesús-González^{1b}, Bruno Rivas-Santiago^{1c}

Resumen

La tuberculosis es una enfermedad ancestral que ha acompañado a la humanidad por los últimos tres mil años, y es considerada la enfermedad infecciosa más antigua que aún existe. El bacilo de *Mycobacterium tuberculosis* fue esparcido por todo el mundo gracias a las migraciones humanas, y existe evidencia arqueológica de casos de tuberculosis espinal en momias de Egipto y en la región andina, así como textos que atribuyen la enfermedad a factores sociales, antes de sospechar su carácter infeccioso. Durante toda su historia, el humano ha lidiado con esta patología, desarrollando terapias inusuales poco efectivas, lo cual llevó a un aumento importante de la mortalidad de la enfermedad. En el siglo pasado se introdujeron los primeros antibióticos y con ellos la esperanza de erradicar a esta enfermedad, sin embargo, la presión evolutiva ha hecho surgir cepas con multirresistencia a los fármacos. Hoy en día, el desarrollo de técnicas informáticas, como la inteligencia artificial, nos ha dado nuevas esperanzas para la generación de fármacos y posibles terapias inmunomoduladoras. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el hombre que no conoce su historia está condenado a repetirla. En la presente revisión hacemos un resumen de la historia de la tuberculosis, analizando desde las teorías de su posible origen hasta su descubrimiento, la creación de los primeros tratamientos empíricos, vacunas, y surgimiento de nuevos antibióticos, así como la forma en la que la micobacteria crea rápidamente resistencia.

Abstract

Tuberculosis is an ancient disease that has accompanied humanity for the last three thousand years and is considered the oldest infectious disease that still exists. The *Mycobacterium tuberculosis* bacillus was spread worldwide due to human migrations, and there is archaeological evidence of spinal tuberculosis cases in Egyptian and Andean mummies, as well as texts that attributed the disease to social factors before suspecting its infectious nature. Throughout its history, humans have dealt with this pathology by developing unusual and ineffective therapies, leading to a significant increase in the disease's mortality. In the past century, the first antibiotics were introduced, bringing hope to eradicate this disease. However, evolutionary pressure has led to the emergence of multi-drug-resistant strains. Today, the development of computational techniques, such as artificial intelligence, has given us new hope for generating drugs and potential immunomodulatory therapies. However, it is essential to remember that those who do not know their history are doomed to repeat it. In this review, we summarize the history of tuberculosis, analyzing theories of its possible origin, its discovery, the creation of the first empirical treatments, vaccines, the emergence of new antibiotics, and how the mycobacterium quickly develops resistance.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1 Dr. Emilio Varela Lujan, Unidad de Investigación Biomédica. Zacatecas, Zacatecas, México

ORCID: 0000-0003-2174-6277^a, 0000-0003-1415-6260^b, 0000-0002-1521-1519^c

Palabras clave

Mycobacterium tuberculosis
 Farmacorresistencia Bacteriana
 Historia
 Antituberculosos

Keywords

Mycobacterium tuberculosis
 Drug Resistance, Bacterial
 History
 Antitubercular Agents

Fecha de recibido: 07-06-2024

Fecha de aceptado: 03-07-2024

Comunicación con:

Bruno Rivas Santiago
 rondovm@gmail.com
 492 92 260 19

Cómo citar este artículo: Jacobo-Delgado YM, De Jesús-González LA, Rivas-Santiago B. Tuberculosis: análisis de la historia y generación de múltiple resistencia a antibióticos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6281. doi: 10.5281/zenodo.13306769

Introducción

La tuberculosis se encuentra entre las causas más comunes de muerte debidas a un único agente infeccioso. Es causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), que se transmite a través de aerosoles liberados por personas con la enfermedad activa y, generalmente, daña los pulmones. En 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la tuberculosis una emergencia global y se estima que una cuarta parte de la población tiene tuberculosis latente y del 5 al 10% serán infecciosas en algún momento de su vida.¹ En México, la tasa de incidencia reportada para el 2021 fue de 15.7 y, aproximadamente, el 2.5 % de los casos reportados en ese mismo año fueron de cepas resistentes.²

La evidencia epidemiológica resalta la necesidad de crear nuevas vacunas y fármacos que la conviertan en un padecimiento del pasado. No obstante, esto resulta difícil por la alta persistencia y rápida transmisión del bacilo, en conjunto con el surgimiento de cepas resistentes. Además, la falta de implementación de medidas de control agrava aún más el problema. La presente revisión tiene como objetivo describir cómo el bacilo de la tuberculosis ha cambiado evolutivamente dejando huella en la historia de la humanidad, y revisar los cambios genéticos que han conducido a la generación de organismos resistentes.

Origen de la tuberculosis

La tuberculosis es una vieja enfermedad que ha afectado a la humanidad a lo largo de su historia; la causa, *M. tuberculosis*, es un bacilo ácido-alcohol resistente que puede haber matado a más personas que cualquier otro patógeno. Análisis filogenéticos sugieren que su progenitor temprano estaba presente en África del Este hace tres millones de años infectando a nuestros ancestros homínidos, pudiendo ser más vieja que la fiebre tifoidea o la malaria.³ Es muy probable que los miembros del complejo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. pinnipedii* y *M. caprae*) surgieron de un ancestro común llamado *M. prototuberculosis* hace aproximadamente 15,000 a 35,000 años. Este grupo de micobacterias son altamente clonales, pero difieren en términos de su tropismo, fenotipo y patogenicidad.^{4,5} Durante este tiempo han emergido las preguntas acerca de la organización genética del ancestro común, en cuál huésped vivió, así como cuáles eventos pudieron haber contribuido al origen de nuevas especies de micobacterias.

A través de estudios filogenéticos basados en establecer relaciones de proximidad evolutiva entre especies se ha tratado de dar solución a estas cuestiones, evidenciando que

las cepas de *M. prototuberculosis* experimentaron intercambio de material genético (transferencia horizontal de genes), dando origen a un genoma parchado con variabilidad en genes (mosaicismo).⁶ Ese proceso tal vez ayudó a su adaptación y, debido a presiones evolutivas (variaciones en temperatura, carencia de factores nutricionales, etc.) en ese mismo ambiente, se produjo el surgimiento de las micobacterias del complejo tuberculosis sin la capacidad de llevar a cabo eventos de recombinación de DNA. Asimismo, en este punto las micobacterias comenzaron a perder regiones genómicas y a conservar genes necesarios para la sobrevivencia del complejo, generando un linaje único.⁷

En este sentido, el genoma de *M. tuberculosis* parece ser un conjunto de partes intercambiadas de su propio genoma con otras cepas ancestrales antes de su expansión clonal, lo que sirvió de forma crucial en la adaptación del patógeno a su huésped. También, los polimorfismos de un solo nucleótido y deleciones de secuencias ayudaron en la evolución de la especie tuberculosa, mismos que hoy en día permiten determinar susceptibilidad a antibióticos a través de técnicas de secuenciación.⁶

Análisis de regiones genómicas han identificado a la *M. canettii* como la especie más cercana al ancestro común que se separó del linaje mucho antes que otras micobacterias del complejo. Esto por la conservación de regiones de diferenciación específicas de *M. tuberculosis*, en contraste con especies modernas que no las preservaron.⁸ Con estos análisis fue posible descartar la hipótesis que plantea que la *M. tuberculosis* evolucionó de *M. bovis* por su asociación con la domesticación del ganado. Especulación emergida por la identificación de la enfermedad primero en animales y después en vestigios humanos. Lo anterior implicaba que la bacteria cruzó la línea de especies diferenciándose en *M. tuberculosis*.⁹ Por lo tanto, es muy probable que los humanos hayan infectado a sus ganados y otros animales, por lo que el uso de animales no fue una fuente de infección pero sí pudo facilitar la transmisión del bacilo.

El bacilo ancestral pasó de África del Este a Mesopotamia por las migraciones humanas, y posteriormente a Asia, África y Europa, dejando rastro en los diferentes asentamientos hasta llegar a América. Existe evidencia arqueológica que indica que, en Egipto, la tuberculosis fue documentada hace más de 5000 años, descubriendo anomalías esqueléticas características de tuberculosis espinal (mal de Pott) en momias egipcias. Al este del Mediterráneo identificaron hallazgos de restos humanos de la era Neolítica (hace 9000 años) mostraron rastros de la misma enfermedad.¹⁰

Hay textos antiguos donde se describe la tuberculosis en China hace 2300 años y en India hace 3300 años, en este

último lugar la enfermedad era atribuida a excesivas preocupaciones, fatiga, hambruna y embarazo. La tuberculosis ósea fue también identificada en el continente americano. En México y Centroamérica se han encontrado vestigios arqueológicos de la civilización Maya, principalmente figuras de terracota de individuos con deformidades en la espalda. A la fecha, la evidencia temprana de la tuberculosis en América viene de la región andina en Sudamérica, especialmente de Perú y Chile. En Chile se han reportado bacilos ácido-alcohol resistentes en lesiones cavitatorias pulmonares en momias, quedando abundante evidencia de que la enfermedad ocurrió desde la llegada del primer explorador europeo.^{8,11}

Primeros tratamientos

La tuberculosis fue conocida en la Grecia clásica como "*Phthisis*" que significa "*consumación*". Hipócrates reconoció la tuberculosis como una enfermedad hereditaria y describió sus manifestaciones clínicas. Los esfuerzos por curarla en ese tiempo se basaron en el ensayo y error, con búsqueda de remedios inusuales. Los médicos romanos recomendaban bañarse en orina humana y comer hígados de lobo. Posteriormente, el médico griego Galeno sospechó de su naturaleza contagiosa y recomendó aire puro, leche fresca, viajes al mar, paseos a caballo y descansos en ambientes secos de elevada altitud. Durante la Edad Media la tuberculosis fue conocida como *escrófula* (o "*Mal del Rey*"), una infección de nódulos linfáticos del cuello.¹²

En el siglo XVIII la tuberculosis fue asociada al vampirismo, ya que, al ocurrir la muerte por consumación, los contactos cercanos perdían lentamente la salud. Se le atribuía al reciente deceso, en la cual la persona había retornado para drenar la vida de los sobrevivientes, quienes en torno desarrollaban una enfermedad similar. Quienes tenían tuberculosis exhibían síntomas considerados como rasgos de vampiro, tales como hinchazón en los ojos, sensibilidad a la luz, piel pálida y tos productora de sangre.^{12,13}

En 1821, Rene Laennec, inventor del estetoscopio, en su trabajo *D'Auscultation Mediate* describió la patogénesis de la tuberculosis. Así, el entendimiento moderno de la tuberculosis comienza con el tratado de Laennec.¹⁴ Alrededor de los pacientes con tuberculosis, médicos y científicos luchaban para encontrar su etiología.

La tuberculosis se sugirió por primera vez como infección en 1790, cuando Benjamin Marten atribuyó la enfermedad a especies de *animalcula* o diminutas partículas vivientes. Posteriormente, el cirujano francés Jean-Antoine Villemin demostró su naturaleza infecciosa en 1865, cuando inoculó un conejo con una pequeña cantidad de líquido purulento

de una cavidad tuberculosa removida de una autopsia de un individuo que había muerto de tuberculosis.^{13,15}

La historia de la tuberculosis cambió el 24 de marzo de 1881, cuando Robert Koch hizo su presentación *Die Aetiologie der Tuberculose* a la Sociedad Fisiológica de Berlín, en la que introdujo al bacilo que había identificado, y propuso sus *Postulados de Koch*, para la demostración de la etiología. Estos postulados consistían en encontrar el agente causal en tejido enfermo, aislarlo en un cultivo y, a partir de este, generar la misma enfermedad en animales susceptibles. El primer aislado que obtuvo fue en 1881, de un trabajador que había muerto de tuberculosis, del cual se realizaron pases de cultivo. Comprobado más recientemente, el aislado de Koch fue alguna cepa de *M. tuberculosis* que presentaba en términos evolutivos similitudes a los aislados modernos.^{16,17}

En 1890, Koch presentó una sustancia del bacilo tuberculoso que podría hacer inofensiva a la bacteria sin poner en desventaja al huésped en la Décima Conferencia Médica Internacional de Berlín. Llamó a esta sustancia *tuberculina*, cuya inyección vendría como tratamiento para la tuberculosis. Koch se inyectó 0.25 cm³ del concentrado y desarrolló un ataque de fiebre aguda. Concluyó que la tuberculina puede ser de uso diagnóstico, pero por ensayos clínicos se comprobó que no era tan efectiva, causando más muertes que curaciones en individuos que recibieron la aplicación.^{17,18}

Para los años de 1880, en diversas partes de Europa y Norteamérica la propuesta terapéutica fue de programas de aislamiento de pacientes en sanatorios, "*lugares inmunes*" alejados de la infección de las ciudades, donde recibían tratamiento de aire fresco combinado con estricto descanso, buena alimentación y ejercicio. Dentro de estos sanatorios el tratamiento con baños de sol era indispensable por sus propiedades desinfectantes, por ello contaban con suficientes ventanas. En 1897 el médico noruego Niels Finsen describió que la tuberculosis de piel podía ser curada irradiando directamente el área afectada con luz ultravioleta de una lámpara de arco de carbón conocida como lámpara de Finsen. Posteriormente, Finsen obtuvo el premio Nobel en 1903 por sus estudios en este campo que después ayudarían a mostrar como la enfermedad podría ser tratada con vitamina D, inductora de moléculas del sistema inmune.^{19,20,21}

En 1907, Clemens von Pirquet usó una lanceta para introducir una pequeña cantidad de tuberculina diluida intracutáneamente. Dos años después publicó un estudio extensivo de las reacciones a la tuberculina en la cual expuso un punto de corte de 5 mm y notó que las reacciones positivas reflejaban tuberculosis latente (término que él introdujo) en niños que no manifestaron síntomas. Charles Mantoux introdujo el uso de una aguja canulada para inyectar



intracutáneamente tuberculina en 1908, y Florence Seibert desarrolló un derivado proteico purificado (PPD).²²

Mientras el conocimiento sobre la tuberculosis avanzaba, la gravedad de la enfermedad disminuía. La mejora de las condiciones de vida y nutrición, y la múltiple inmunidad resultado de la selección natural han sido ofrecidos como hipótesis, pero ninguno de estos parece adecuado para explicar totalmente la disminución observada. Por otra parte, el uso de las terapias pulmonares para esterilizar el esputo comenzó a ser popular. En 1888 Carlo Forlanini creó el primer neumotórax artificial, llenando la cavidad pleural con nitrógeno. Años más tarde, en 1908, Christian Saugmann introdujo un sistema simplificado logrando un procedimiento de rutina seguro. En 1914, con el alza de la tuberculosis durante la Gran Guerra, incrementaron las terapias de neumotórax y sus variaciones, como la toracoplastia. Alrededor de los siguientes 25 años, la técnica del neumotórax se volvió la más frecuentemente practicada, además del descanso.¹⁷

En 1896, el bacteriólogo Theobald Smith demostró que la tuberculosis bovina no es causada por el bacilo de Koch, sino por otra especie, *M. bovis*. Doce años más tarde, Albert Calmette y Camille Guerin en el Instituto Pasteur aislaron y crecieron la misma variante bovina, y realizaron pasajes de manera indefinida, originando nuevos cultivos. Con este principio, observaron en el pasaje 39 un cambio morfológico que resultó avirulento en distintos modelos animales y el cual confirió protección inmunológica contra *M. tuberculosis*. Después de trece años obtuvieron el pasaje 231, variante que en 1921 fue administrada por primera vez a humanos, como un intento de inmunización en un recién nacido de una madre víctima de tuberculosis. Con resultados positivos, la vacuna pronto se volvió popular y se utilizó en el resto de Europa, con aplicación principalmente a niños, combatiendo las formas más dañinas de la enfermedad, tales como la tuberculosis miliar y la meningitis. Actualmente es conocida como vacuna BCG (Bacilo Calmette-Guerin) con aplicación profiláctica intradérmica.²³

Surgimiento de los primeros antifímicos

Hasta antes de la terapia con fármacos, todas las medidas terapéuticas solo eran capaces de fortalecer el cuerpo humano, sin embargo, un ataque directo a la bacteria no había sido posible. El tratamiento con fármacos de infecciones no tuberculosas había comenzado algunos años antes con la introducción de las sulfonamidas y la penicilina, estas sustancias probaron ser inefectivas contra la tuberculosis y, en el caso de la terapia con altas dosis, resultaron ser tóxicas. El descubrimiento del ácido paraaminosalicílico

por Jörgen Lehmann en 1943 y de la tiosemicarbazona por Gerhard Domagk en 1945 produjeron los primeros agentes eficaces para el tratamiento de la tuberculosis, sin embargo, ambos desilusionaron por ser bacteriostáticos. En 1944 Albert Schatz, Elizabeth Bugie y Selman Waksman reportaron el aislamiento de la estreptomina de *Streptomyces griseus*, primer antibiótico y agente bactericida efectivo contra *M. tuberculosis*. Siguió la isoniazida en 1952, el primer fármaco oral junto con pirazinamida, rifampicina en 1957 y continuando los siguientes años con la aparición de los restantes fármacos antituberculosos usados en la actualidad. Estos antibióticos se volvieron indispensables, pero pronto se desarrollarían las primeras cepas resistentes conduciendo a la emergencia actual de problemas como la múltiple y extrema resistencia.^{24,25}

Surgimiento de la farmacorresistencia

Actualmente, los problemas de resistencia a antibióticos se han vuelto frecuentes, aunque su estudio es complejo. Darwin reconoció que la variación es la materia prima para la selección natural, y que la frecuencia con la que se produce un cambio evolutivo puede fluctuar. La acumulación de mutaciones genéticas promueve esta variación, y la habilidad de adaptación está bien ilustrada con la aparición de farmacorresistencia.²⁶ Cada antibiótico representa para la bacteria un nuevo desafío, es decir, condiciones adversas de crecimiento, y ellas, consistentemente, han superado el conjunto de retos.

Inicialmente las bacterias que portan mutaciones de resistencia pueden ser menos aptas que los organismos silvestres, pero es un fenómeno temporal, y mutaciones compensatorias limitan el efecto negativo de las mutaciones de resistencia. En algunos casos, los mutantes resistentes con mutaciones compensatorias pueden ser más aptos que las bacterias susceptibles con la misma mutación compensatoria, lo cual puede explicar porque alguna resistencia mutacional es mantenida en ausencia de presión selectiva, es decir, uso de antibióticos.²⁶

Un evento mutacional en la copia de un gen es insuficiente para conferir resistencia, en estos casos, la recombinación intracromosomal es necesaria para distribuir estas mutaciones a múltiples alelos. Aunque la resistencia mutacional no es el único mecanismo que existe en especies bacterianas, en *M. tuberculosis* es la principal causa. Adicionalmente *M. tuberculosis* posee otros mecanismos de resistencia, tal como su pared celular altamente hidrofóbica que resulta casi impermeable, así como sistemas de eflujo y enzimas degradadoras o inactivantes de fármacos.^{26,27}

Mycobacterium tuberculosis resistente a antibióticos: conceptos de resistencias

Las *cepas resistentes* tienen capacidad de crecer en presencia de antibióticos. En contraste, las *cepas susceptibles* son aquellas que no han sido expuestas a los antituberculosos, por lo que no crecen o mueren en su presencia. Asimismo, las *cepas silvestres* son aquellas que tampoco han estado en contacto con los antituberculosos y pueden resultar ser *cepas naturalmente resistentes* o *naturalmente susceptibles*.²⁸

La resistencia puede ser a un solo antibiótico (*monorresistencia*), o bien a isoniazida y rifampicina con o sin resistencia a otros antituberculosos, designadas como cepas con *múltiple resistencia* (MDR-TB); mientras que las cepas con *extrema resistencia* (XDR-TB) son resistentes a isoniazida y rifampicina en adición a cualquier fluoroquinolona (ofloxacino, ciprofloxacino o levofloxacino) y a alguno de los tres aminoglucósidos (amikacina, capreomicina o kanamicina).²⁹ Fenómenos que a nivel mundial se han vuelto un tema preocupante al elevar enormemente el riesgo de morir entre pacientes.

Causas potenciales de la resistencia a antibióticos

El predictor más poderoso de cepas MDR-TB es una historia de tratamiento incompleto o inadecuado, fallas en identificar preexistencia de resistencia, no apego al tratamiento, o terapia preventiva inapropiada con isoniazida, además de las variaciones en la biodisponibilidad del antituberculoso. Se ha descrito que factores demográficos como edad, sexo, estatus marital, nivel de educación y estatus socioeconómico no tienen correlación con el grado de adherencia al tratamiento. Aunque, por otro lado, ciertos factores como padecimientos psiquiátricos, alcoholismo y drogadicción sí se asocian a este problema (cuadro I).³⁰

Discusión

Después de más de 50 años en espera de nuevos fár-

macos antituberculosos, por primera vez existen novedosos componentes o moléculas con actividad potencial probada contra el bacilo que aún siguen en investigación enfrentando varios obstáculos para poder ser empleados en la terapéutica. Se espera que estos acorten la duración del tratamiento y que sean de bajo costo.^{27,31,32}

Dentro de las proyecciones farmacológicas futuras se encuentran moléculas de origen sintético, como las fluoroquinolonas, que han mostrado actividad *in vivo* esterilizante contra la micobacteria. Además, en pacientes tratados con estos nuevos fármacos en combinación con el régimen estándar se encontró conversión del esputo más rápidamente en comparación con solo la terapia convencional. Las fluoroquinolonas se encuentran en ensayos clínicos de fase II y III, siendo los agentes micobacteriales más avanzados en investigación. Otros grupos de antituberculosos que le siguen son las diarilquinolonas (TMC207) y nitroimidazoles (OPC67683 y PA824) en fase II, los pirroles (LL3858) y etilendiaminas (SQ109) en fase I, entre otras. Muchos de estos exhiben actividad contra cepas con múltiple resistencia y manifiestan un buen desempeño farmacocinético.³³ Otros antibióticos emergentes son los péptidos antimicrobianos, pequeñas moléculas catiónicas y anfipáticas con poder de destruir la bacteria tuberculosa. Estos péptidos se encuentran formando naturalmente parte de la inmunidad innata de organismos superiores, capaces de eliminar al patógeno principalmente por alteración de la membrana. Nuestro grupo desde hace tiempo ha estudiado y destacado el papel que juegan estas moléculas en la defensa de la enfermedad tuberculosa.^{27,32,34}

Finalmente, se ha propuesto la inteligencia artificial³⁵ para diseñar nuevas moléculas o reposicionar las ya existentes para que no solo tengan actividad antimicrobiana, sino que también puedan estimular la respuesta inmune del huésped y servir como adyuvantes a la terapia. Usando estas mismas herramientas es posible generar antígenos ideales para la creación de vacunas (figura 1).

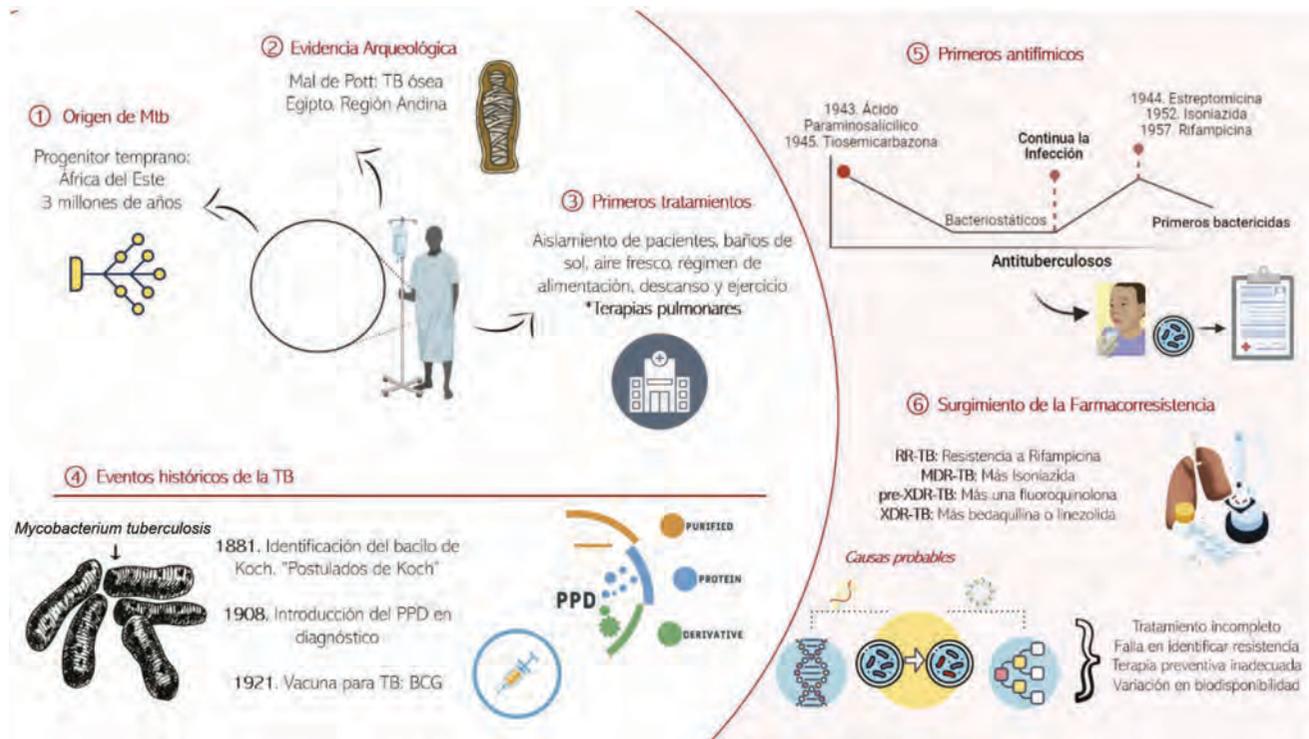
Conclusiones

Después de recorrer la historia es evidente que el binomio humanidad y *M. tuberculosis* será difícil de romper. Es nece-

Cuadro I Causas de un tratamiento inadecuado

Causas	Descripción
Política responsable	Falta de promoción en todos los niveles de salud. Apoyo estructural y financiero insuficiente dedicado al cuidado de la tuberculosis
Programas	Incumplimiento o ausencia de lineamientos establecidos. Pobre capacitación del personal. No monitoreo del tratamiento
Antibióticos	No disponibilidad de antibióticos. Malas condiciones de almacenamiento. Dosis o combinaciones erróneas
Pacientes	Pobre adherencia al tratamiento. Información insuficiente. Abandono por efectos adversos. Abuso de sustancias

Figura 1 Historia del binomio TB-Humanidad



1) Probable origen de Mtb identificado tras análisis filogenéticos. 2) Evidencia arqueológica tras el descubrimiento del bacilo en momias egipcias y de la región andina. 3) Establecimiento de los primeros tratamientos eficaces. 4) Eventos históricos clave para la comprensión y manejo de la TB. 5) Línea del tiempo de los primeros antibióticos efectivos contra Mtb. 6) Clasificación de la farmacoresistencia en TB. Se sugiere que las causas probables generan mutaciones en el genoma de Mtb que le confiere la resistencia
Fuente: elaboración propia

sario aprender del pasado, reflexionar el presente y hacemos de más y mejores herramientas para el desarrollo de nuevos antibióticos, inmunomoduladores, vacunas y técnicas diagnósticas tanto de la tuberculosis latente como activa.

Agradecimientos: Agradecemos al Dr. Lucas Rivas por sus recomendaciones y su arduo trabajo en la revisión del presente manuscrito.

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

Referencias

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. World Health Organization; 2023.
- Situación Epidemiológica en México: "Trabajando unidos para poner fin a la tuberculosis". Secretaría de Salud; Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades; 2021.
- Shuaib YA, Utpatel C, Kohl TA, et al. Origin and Global Expansion of Mycobacterium tuberculosis Complex Lineage 3. *Genes (Basel)*. 2022;13(6):13.
- Orgeur M, Sous C, Madacki J, et al. Evolution and emergence of Mycobacterium tuberculosis. *FEMS Microbiol Rev*. 2024;48(2):48.
- Sabin S, Herbig A, Vågene Å J, et al. A seventeenth-century Mycobacterium tuberculosis genome supports a Neolithic emergence of the Mycobacterium tuberculosis complex. *Genome Biol*. 2020;21(1):201.21.
- Madacki J, Orgeur M, Mas Fiol G, et al. ESX-1-Independent Horizontal Gene Transfer by Mycobacterium tuberculosis Complex Strains. *mBio*. 2021;12(3):12.
- Atavliyeva S, Auganova D, Tarlykov P. Genetic diversity, evolution and drug resistance of Mycobacterium tuberculosis lineage 2. *Front Microbiol*. 2024;15:1384791.
- Sarojini S, Mundayoor S. An ancestral genomic locus in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from India hints the genetic link with Mycobacterium canettii. *Int Microbiol*. 2020;23(3):397-404.

9. Kanipe C, Palmer MV. *Mycobacterium bovis* and you: A comprehensive look at the bacteria, its similarities to *Mycobacterium tuberculosis*, and its relationship with human disease. *Tuberculosis (Edinb)*. 2020;125:102006.
10. Matur AV, Mejia-Munne JC, Plummer ZJ, et al. The History of Anterior and Lateral Approaches to the Lumbar Spine. *World Neurosurg*. 2020;144:213-21.
11. Mulholland CV, Shockey AC, Aung HL, et al. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* Driven by Historical European Trade in the South Pacific. *Front Microbiol*. 2019;10:2778.
12. Riccardi N, Canetti D, Martini M, et al. The evolution of a neglected disease: tuberculosis discoveries in the centuries. *J Prev Med Hyg*. 2020;61(1 Suppl 1):E9-e12.
13. Sabbatani S, Fiorino S. Pestilence, riots, lynchings and desecration of corpses. The sleep of reason produces monsters. *Infez Med*. 2016;24(2):163-71.
14. Dar JA, Srivastava KK, Mishra A. Lung anomaly detection from respiratory sound database (sound signals). *Comput Biol Med*. 2023;164:107311.
15. Koegelenberg CFN, Schoch OD, Lange C. Tuberculosis: The Past, the Present and the Future. *Respiration*. 2021;100(7):553-6.
16. Fellag M, Loukil A, Drancourt M. The puzzle of the evolutionary natural history of tuberculosis. *New Microbes New Infect*. 2021;41:100712.
17. Michaleas SN, Protopogou AD, Sipsas NV, et al. The Anti-tuberculosis Battle in Greece in the 1800s and 1900s. *Cureus*. 2022;14(6):e26023.
18. Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, et al. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2020;67(3):295-311.
19. Liebert A, Kiat H. The history of light therapy in hospital physiotherapy and medicine with emphasis on Australia: Evolution into novel areas of practice. *Physiother Theory Pract*. 2021;37(3):389-400.
20. Santos-Mena A, González-Muñiz OE, Jacobo-Delgado YM, et al. Shedding light on vitamin D in tuberculosis: A comprehensive review of clinical trials and discrepancies. *Pulm Pharmacol Ther*. 2024;85:102300.
21. Zwick ED, Pepperell CS. Tuberculosis sanatorium treatment at the advent of the chemotherapy era. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):831.
22. Pahal P, Pollard EJ, Sharma S. PPD Skin Test. StatPearls Publishing LLC.; 2024.
23. Lange C, Aaby P, Behr MA, et al. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):e2-e12.
24. Bendre AD, Peters PJ, Kumar J. Tuberculosis: Past, present and future of the treatment and drug discovery research. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2:100037.
25. Bi K, Cao D, Ding C, et al. The past, present and future of tuberculosis treatment. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022;51(6):657-68.
26. Cohen KA, Manson AL, Desjardins CA, et al. Deciphering drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* using whole-genome sequencing: progress, promise, and challenges. *Genome Med*. 2019;11(1):45.
27. Jacobo-Delgado YM, Rodríguez-Carlos A, Serrano CJ, et al. *Mycobacterium tuberculosis* cell-wall and antimicrobial peptides: a mission impossible? *Front Immunol*. 2023;14:1194923.
28. Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, et al. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat Microbiol*. 2019;4(9):1432-42.
29. Prasanna A, Niranjana V. Classification of *Mycobacterium tuberculosis* DR, MDR, XDR Isolates and Identification of Signature Mutation Pattern of Drug Resistance. *Bioinformatics*. 2019;15(4):261-8.
30. Papadimou D, Malmqvist E, Ancillotti M. Socio-cultural determinants of antibiotic resistance: a qualitative study of Greeks' attitudes, perceptions and values. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1439.
31. Rodríguez-Carlos A, Jacobo-Delgado Y, Santos-Mena AO, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors- based drugs are effective to control *Mycobacterium tuberculosis* infection and promote the sensibility for rifampicin in MDR strain. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2023;118:e230143.
32. Rodríguez-Carlos A, Valdez-Miramontes C, Marin-Luevano P, et al. Metformin promotes *Mycobacterium tuberculosis* killing and increases the production of human β -defensins in lung epithelial cells and macrophages. *Microbes Infect*. 2020;22(3):111-8.
33. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387(9):810-23.
34. Jacobo-Delgado YM, Torres-Juarez F, Rodríguez-Carlos A, et al. Retinoic acid induces antimicrobial peptides and cytokines leading to *Mycobacterium tuberculosis* elimination in airway epithelial cells. *Peptides*. 2021;142:170580.
35. Aguilera-Puga MDC, Cancelarich NL, Marani MM, et al. Accelerating the Discovery and Design of Antimicrobial Peptides with Artificial Intelligence. *Methods Mol Biol*. 2024;2714:329-52.

Detección de los errores innatos del metabolismo: directrices en México y otros países

Detection of inborn errors of metabolism: guidelines in Mexico and other countries

Sarahi Guerrero-Barrios^{1a}, Mariana Chiquillo-Domínguez^{1b}, Jorge Ayón-Aguilar^{2c}, Sergio Elihu Rodríguez-Alfaro^{3d}, Socorro Méndez-Martínez^{4e}, Máximo Alejandro García-Flores^{5f}

Resumen

Los errores innatos del metabolismo (EIM), también conocidos como trastornos metabólicos hereditarios, son poco comunes, pero se asocian con importante morbilidad y mortalidad. La incidencia es variable en todas las regiones, a nivel mundial oscila de 1 entre 569 a 2500 recién nacidos vivos (RNV). El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión narrativa para la identificación de las directrices que guían la detección de los EIM a través de fuentes oficiales de diversos países. Se identificaron en total 13 documentos (protocolos, libros, manuales, programas y páginas web oficiales) para la detección de los EIM. En general, existe variabilidad en la selección de los EIM que se detectan, desde 4 a 61 EIM, el hipotiroidismo congénito primario y la fenilcetonuria son los dos EIM que están incluidos en la mayoría de los programas de detección, mientras que la atrofia espinal y la inmunodeficiencia combinada grave se detectan con menor frecuencia. La incidencia de cada EIM es variable entre los países e, incluso, entre estados de un mismo país, siendo el hipotiroidismo congénito el más común. Las directrices para la selección de los EIM están determinadas por las políticas internas de cada país, la incidencia y los recursos económicos. No existe un estándar universal para la detección de los EIM, pero todos persiguen el mismo propósito: la detección, diagnóstico y tratamiento oportuno, y paralelamente nos permite estimar con una mayor precisión la frecuencia de estos trastornos.

Abstract

Inborn errors of metabolism (IEM), also known as inherited metabolic disorders, are rare but associated with significant morbidity and mortality. The incidence is variable in all regions, worldwide it ranges from 1 in 569 to 2500 live births (LBI). The objective of this work was to carry out a narrative review to identify the guidelines that guide the detection of EIMs through official sources from various countries. A total of 13 documents were identified, including protocols, books, manuals, programs and 4 official websites for the detection of EIMs. In general, there is variability in the selection of EIMs that are detected, from 4 to 61 EIMs, primary congenital hypothyroidism and phenylketonuria are the two EIMs that are included in most screening programs, spinal atrophy and severe combined immunodeficiency are detected less frequently, the incidence of each EIM is variable between countries and even between states of the same country, with congenital hypothyroidism being the most common. The guidelines for the selection of EIMs are determined by the internal policies of each country, the incidence and economic resources. There is no universal standard for the detection of EIMs, but they all pursue the same purpose: detection, diagnosis and timely treatment. In parallel, it allows us to estimate with greater precision the frequency of these disorders.

¹Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina, División de Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Puebla, Coordinación Auxiliar Médica de Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México

³Universidad Popular Autónoma de Estado de Puebla, Facultad de Medicina, Departamento del Área de la Salud. Puebla, Puebla, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada, Coordinación de Planeación y Enlace Institucional. Puebla, Puebla, México

⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Puebla, Coordinación Auxiliar Médica de Educación en Salud. Puebla, Puebla, México

ORCID: [0009-0003-9780-6261^a](#), [0000-0002-7107-3704^b](#), [0000-0001-9704-8032^c](#), [0000-0002-1815-9082^d](#), [0000-0001-7463-0580^e](#), [0000-0002-5028-9178^f](#)

Palabras clave

Errores Innatos del Metabolismo
 Incidencia
 Tamizaje Neonatal
 Recién Nacido

Keywords

Metabolism, Inborn Errors
 Incidence
 Neonatal Screening
 Infant, Newborn

Fecha de recibido: 20/04/2024

Fecha de aceptado: 31/05/2024

Comunicación con:

Socorro Méndez Martínez

 soco_6914@hotmail.com

 222 433 8841

Cómo citar este artículo: Guerrero-Barrios S, Chiquillo-Domínguez M, Ayón-Aguilar J *et al.* Detección de los errores innatos del metabolismo: directrices en México y otros países. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2024;62(6):e6171. doi: 10.5281/zenodo.13306777

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo heterogéneo de trastornos bioquímicos, metabólicos y hereditarios que pueden estar presentes durante el periodo neonatal inmediato,¹ son causados por mutaciones en los genes codificadores de proteínas que participan en el metabolismo.² Se han descrito, aproximadamente, 1100 trastornos que se clasificaron en 130 grupos de acuerdo con sus alteraciones bioquímicas, los cuales, a su vez, se dividen en tres grupos: los que involucran moléculas pequeñas (acumulación de un sustrato normal o anormal debido a un bloqueo metabólico), moléculas complejas (trastornos que afectan la síntesis, proceso y catabolismo de moléculas complejas) y defectos energéticos (defecto en la producción y/o utilización de la energía).³ La gran mayoría de los EIM manifiestan cuadros clínicos inespecíficos,⁴ el 80% de los pacientes presenta sintomatología neurológica seguida de síntomas gastrointestinales, y ambos se presentan en el 50% de casos.² Los EIM son enfermedades poco comunes, su incidencia es variable en todo el mundo, se reporta 1 caso de entre 569 a 2500 recién nacidos vivos (RNV) dependiendo de la región.^{1,5} En México, de acuerdo con el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (CNEGSR) de la Secretaría de Salud, se tamizaron más de 5.7 millones casos entre 2012 y 2018 con un total de 5209 casos detectados, o bien, 1 por cada 1094 tamizados.⁶ Los EIM también pueden ser detectados en cualquier periodo de la vida, algunos tienen presentación tardía hasta la edad adulta,⁷ sin embargo su detección en el periodo neonatal es importante debido a que algunos de los EIM detectados oportunamente podrían ser tratables antes de que se desarrollen los signos clínicos y las complicaciones.

El objetivo de los programas de tamizaje neonatal es la identificación presuntiva de enfermedades en RNV aparentemente sanos mediante la aplicación una o más pruebas específicas,⁵ por lo que el tamizaje neonatal metabólico es una parte fundamental de la medicina preventiva y está reconocido como una de las medidas más valiosas para reducir la morbilidad y la mortalidad. El tamizaje básico incluye de 6 a 7 enfermedades y el ampliado hasta 76 EIM.^{8,9} En 1968, la Organización Mundial de la Salud publicó los *Principios y Prácticas del tamizaje para enfermedades* a través de los criterios Wilson y Jungner, con el paso del tiempo se han ido implementando programas de detección en diferentes países con políticas internas que determinan las enfermedades que deben ser tamizadas, por lo que los principios de Wilson y Jungner son cada vez más replanteados.¹⁰ A partir de políticas internas nacionales y con base en la evidencia científica de alta calidad se han elaborado programas, protocolos, manuales, libros y lineamientos que se encuentran en revisión continua por los expertos en el área donde se elaboran recomendaciones para el tamizaje neonatal meta-

bólico, que guían la práctica clínica desde el primer nivel de atención y respaldan las acciones específicas acorde a evidencia reciente, relevancia clínica y sugerencias de un consenso interdisciplinario.¹¹ La detección oportuna de los EIM evita discapacidad mental y/o física, además de la disminución de la morbimortalidad¹² mediante el diagnóstico temprano y el seguimiento de los EIM, por lo que el motivo de este trabajo es revisar las directrices para la detección de los EIM en diferentes países, y como objetivo secundario, recabar las incidencias reportadas en ellos.

Material y metodos

Se realizó una revisión narrativa en fuentes primarias, tales como guías, lineamientos, protocolos, manuales y sitios web oficiales, mediante los motores de búsqueda: *Google* y *Google Académico*, de las bases de datos *PubMed* y *SciELO*. Se seleccionaron 13 documentos y 4 páginas web oficiales en el idioma español, portugués, alemán e inglés publicados en el periodo comprendido del 2010 al 2024 correspondientes a diversos países.

Resultados

- Alemania. A través de los lineamientos del Comité Conjunto Federal para la detección temprana de enfermedades en niños, se realiza la detección de 16-19 EIM: deficiencia de Acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media, larga y muy larga (con una incidencia de 1:80,000 RNV), deficiencia en el metabolismo de carnitina (1:100,000 RNV), fenilcetonuria (1:10,000 RNV), enfermedad de la orina en jarabe de arce (1:200,000 RNV), tirosinemia tipo 1 (1:135,000 RNV), glutaraciduria tipo 1 (1:80,000 RNV), acidemia isovalérica (1:50,000 RNV), deficiencia de biotinidasa (1:80,000 RNV), galactosemia (1:40,000 RNV), hipotiroidismo primario (1:4000 RNV), síndrome adrenogenital (1:10,000 RNV), fibrosis quística (1:3300 RNV), inmunodeficiencia combinada grave (1:135,000 RNV), atrofia muscular espinal (1:100,000 RNV) y enfermedad de células falciformes. La muestra se toma entre las 48 y 72 horas posteriores al nacimiento utilizando diversas tecnologías para su tamizaje, como: inmunoensayo, reacción en cadena de la polimerasa, espectrometría de masas en tándem, cromatografía líquida de alta resolución y electroforesis capilar.¹³
- Argentina. A través del programa provincial de Búsqueda de Enfermedades Congénitas Endocrino Metabólicas de la provincia del Neuquén del año 2018, se establecen las pautas y lineamientos generales, para la detección de 6 EIM: fenilcetonuria (con una incidencia de 1:10,000-25,000 RNV), hipotiroidismo congénito (1:2500 RNV),

fibrosis quística (1:7213 RNV), galactosemia (1:45,000 RNV), hiperplasia suprarrenal congénita (1:12,000 RNV) y deficiencia de biotinidasa (1:45,000-60,000 RNV). La muestra se toma entre las primeras 48 a 72 horas de vida y se realiza con técnica de inmunoensayo enzimático.¹⁴

- Australia. En Nueva Gales del Sur, la política nacional *Newborn Bloodspot Screening* realiza la detección de 25 EIM: hipotiroidismo congénito (con una incidencia de 1:2600 RNV), fibrosis quística (1:3700 RNV), fenilcetonuria (1:10,000 RNV), deficiencia de acetil CoA deshidrogenasa de cadena mediana (1:15,000 RNV) y galactosemia (1:40,000 RNV), y los 20 restantes que se detectan tienen una presentación menos frecuente. La muestra se toma a partir de las 48 horas de vida hasta las 72 horas y se procesa mediante la secuenciación del exoma completo (WES, por sus siglas en inglés).¹⁵ En el sitio oficial del *Department of Health And Aged Care*, se encuentran detallados 30 EIM, mientras que en otros estados como Queensland, resalta la adición al tamizaje prioritario de la atrofia muscular espinal y la inmunodeficiencia combinada grave.¹⁶
- Brasil. En el *Manual Técnico Triagem Neonatal Biológica* se realiza la detección de 6 EIM: fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, anemia falciforme y otras hemoglobinopatías, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita y deficiencia de biotinidasa, la toma de muestra se realiza a las 72 a 120 horas de vida.¹⁷
- Canadá. El manual del programa *Maritime Newborn Screening* realiza la detección de 19 EIM, siendo las más frecuentes: hemoglobinopatías (con una incidencia de 1:400 RNV), hipotiroidismo congénito (1:400 RNV), fibrosis quística (1:3600 RNV), fenilcetonuria (1:12,000 RNV) e inmunodeficiencia combinada grave (1:50,000-1:100,000 RNV), la toma de muestra se realiza en las primeras 24 horas a 48 horas de vida.¹⁸
- Chile. Con la implementación del programa *Pesquisa Neonatal Ampliada* se detectan de 26 a 32 EIM: hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística, galactosemia, deficiencia de biotinidasa, acidurias orgánicas, defectos de la β -oxidación, fenilcetonuria, enfermedad de orina en jarabe de arce y otras aminoacidopatías, mediante espectrometría de masas en tándem y otras técnicas específicas.^{19,20} La toma de muestra de sangre se realiza entre las 48 hasta los 7 días de vida.²¹
- Colombia. En el *Programa de Tamizaje Neonatal* se adoptan sus *Lineamientos Técnicos y Operativos* para la detección de 8 EIM: hipotiroidismo congénito primario (con una incidencia aproximada de 1:4.280-4.346 RNV), hipotiroidismo central, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, fenilcetonuria, galactosemia, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y acidurias orgánicas. La toma de muestra de sangre para hipotiroidismo se realiza a partir del cordón umbilical, y la toma del tamiz neonatal metabólico se realiza a través del talón del pie entre las 48 a 72 horas de vida para posteriormente procesarse con técnicas de ELISA, micro-ELISA o técnica por inmunoensayo.²²
- Ecuador. Por medio del *Manual de atención integral a la niñez* se realiza la detección de 4 EIM: hiperplasia suprarrenal (con prevalencia de 2:100,000 RNV), hipotiroidismo congénito (12:100,000 RNV), galactosemia (0.8:100,000 RNV) y fenilcetonuria (2.5:100,000 RNV). De acuerdo con los cuadros de procedimientos del Ministerio de Salud Pública la toma de muestra de sangre se realiza con punción en el talón a partir del día 4 hasta los 7 días de vida.^{23,24}
- El Salvador. De acuerdo con los *Lineamientos técnicos para realizar tamizaje metabólico neonatal* se realiza la detección de 6 EIM: hipotiroidismo congénito (con una incidencia de 1:2380 a 1:2670 RNV), hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedad de la orina en jarabe de arce, fenilcetonuria, tirosinemia neonatal transitoria y fibrosis quística. La detección se realiza del día 3 hasta los 7 días de vida.²⁵
- España. En el protocolo *Requisitos y Recomendaciones para el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS* se detectan 9 EIM: hipotiroidismo congénito (con incidencia de 1:2583 RNV), fenilcetonuria (1:16,315 RNV), fibrosis quística (1:7907 RNV), deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD) (1:17,552 RNV), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) (1:305,055 RNV), acidemia glutárica tipo I (1:71,778 RNV) y anemia de células falciformes (1:6561 RNV). La detección se realiza entre las 24 y 72 horas de vida.^{26,27}
- Estados Unidos. En 2006, el *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) publicó las recomendaciones para el tamizaje de EIM que se han mantenido mediante el *Panel Uniforme de Exámenes Recomendados* (RUSP, por sus siglas en inglés), el cual incluye la detección de 35 trastornos primarios y 26 secundarios. Los estados tienen la autoridad para elegir qué EIM detectar, así como los métodos para su detección e, incluso, detectar algún otro no incluido en estas recomendaciones si así lo consideran. La toma de muestra generalmente se realiza entre las 24 y 48 horas de vida. La incidencia de las más frecuentes son: hipoti-

roidismo congénito (1: 2000-4000 RNV), fibrosis quística (1:2500-3500 RNV), deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (1:17000 RNV), fenilcetonuria (1:25,000 RNV), anemia de células falciformes (1:300-500 RNV) en afroamericanos nacidos en Estados Unidos, deficiencia de biotinidasa 1:60,000.²⁸

- Inglaterra. A través del programa *Public Health England, Guidelines for newborn blood spot sampling*, se realiza una detección de 9 EIM con la incidencia correspondiente: hipotiroidismo congénito (1:2000 RNV), fibrosis quística (1:2500 RNV), enfermedad de células falciformes (1:2800 RNV), fenilcetonuria, deficiencia de deshidrogenasa de cadena media, enfermedad de la orina en jarabe de arce, acidemia isovalérica, acidemia glutárica tipo 1 y homocistinuria. La toma de muestra se realiza en el quinto día de vida, independientemente de su condición médica.²⁹
- Uruguay. En el libro: *Pesquisa Neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre*, se establece la importancia de realizar la detección de 5 EIM: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística y más recientemente la incorporación de hemoglobinopatías.³⁰ A través de la prueba piloto implementada desde 2008, se tamizan 19 EIM adicionales, dentro de los cuales se encuentran: enfermedades del metabolismo de los aminoácidos, acidemias orgánicas y defectos de la beta oxidación de ácidos grasos debido a la introducción de la espectrometría de masas en tándem. La toma de muestra de sangre se realiza a las 40 horas de vida.^{31,32}
- México. A través del *Lineamiento técnico médico para la detección y atención integral de las enfermedades metabólicas congénitas* en el Instituto Mexicano del Seguro Social se realiza el tamizaje para hipotiroidismo congénito central y primario (este último con una incidencia de 1:2145 RNV), hiperplasia suprarrenal congénita (1:7635 RNV), deficiencia de biotinidasa (1:161607 RNV), fibrosis quística (1:6273 RNV), atresia de vías biliares (1:11948 RNV) y fenilcetonuria y galactosemia. La toma de la muestra se realiza entre las 48 a 72 horas en el talón del pie y se utiliza la técnica de inmunoensayo.³³

El cuadro I representa los EIM más frecuentemente tamizados en los países revisados.

Discusión

El hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria son los EIM más frecuentemente detectados, el hipotiroidismo congénito primario tiene la incidencia más alta en la mayoría de los países revisados (la cual oscila de 1:400 RNV en

Canadá a 1:4346 RNV en Colombia), el cual puede ser potencialmente tratado si se detecta de manera oportuna. La inmunodeficiencia combinada grave y la atrofia muscular espinal son los EIM menos detectados, lo cual se realiza en Estados Unidos, Canadá, Australia y Alemania. En relación con la toma de la muestra para el tamizaje, en la mayoría de los países se realiza en el talón del pie a partir de las 24 horas de vida hasta las 168 horas en niños sanos. Algunos autores consideran que el momento óptimo es durante las primeras 24 hasta las 72 horas de vida, con el propósito de optimizar tiempos e iniciar el tratamiento para las afecciones que requieren un tratamiento crítico. La variabilidad está relacionada con las técnicas de detección que se utilizan, por ejemplo, la espectrometría de masas en tándem, que permite una detección más temprana,³⁴ lo que se traduce en detección y tratamiento oportunos.

En los países europeos, así como en Australia, Canadá y Estados Unidos, la utilización del tamiz metabólico ampliado mediante espectrometría de masas en tándem se encuentra bien establecido. En los casos de Chile y Uruguay se ha implementado esta técnica de detección y se espera que en los próximos años se alcance una cobertura total para toda la población de RNV. En los países restantes, principalmente los pertenecientes al sur de América, se realiza un tamiz básico con técnicas de inmunoensayo. Los avances en genómica han surgido como innovadoras técnicas de tamizaje mediante WES en Australia y Estados Unidos, en un estudio realizado en California en 4.5 millones de RNV de 2005 a 2013, este tuvo una sensibilidad y especificidad menor que la espectrometría de masas en tándem como prueba de detección única; sin embargo, en niños con pruebas de espectrometría de masas en tándem anormales, la secuenciación por WES podría reducir los resultados falsos positivos.³⁵ La selección de los EIM para su detección continúa siendo un tema discutido en algunos países, como los Estados Unidos, donde la detección entre primarios y secundarios puede sumar hasta 61 EIM. En nuestro país no se ha llegado a ningún convenio entre las distintas instituciones de salud que realizan tamizaje neonatal, de acuerdo con el lineamiento del Instituto Mexicano del Seguro Social se realiza el tamizaje de 7 EIM, mientras que en Pemex y en el ISSSTE se detectan hasta 66 EIM,^{36,37} por lo que es necesario reforzar estadísticas para la detección de los EIM y unificar criterios de selección. En la mayoría de los países latinoamericanos la detección genética de los EIM aún no es prioridad, puesto que todavía nos enfrentamos a grandes retos (como las enfermedades infecciosas y la desnutrición en niños menores de 5 años); sin embargo, tanto la lucha contra los retos anteriores como una detección oportuna de EIM son prevenibles y ambas contribuyen a los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), adoptados por las Naciones Unidas en 2015, que consisten en poner fin a las muertes evitables de recién nacidos y de niños menores de 5 años con la meta al año 2023.³⁸

Cuadro I Tamizaje de EIM en los diferentes países

Grupo	Canadá	Australia	Alemania	Inglaterra	Estados Unidos	Colombia	México	España	Argentina	Brasil	Ecuador	Uruguay	El Salvador	Chile
Hipotiroidismo congénito	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Fenilcetonuria	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Fibrosis quística	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hiperplasia suprarrenal congénita	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Galactosemia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Acidemias orgánicas	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Enfermedad de la orina en jarabe de arce	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Deficiencia de biotinidasa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hemoglobinopatías	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Inmunodeficiencia combinada grave	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Atrofia muscular espinal	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Representación de los EIM más frecuentemente tamizados a partir de los países consultados. El hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria son los EIM tamizados en todos los países, seguido de la fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia, deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media, acidemias orgánicas, enfermedad de la orina en jarabe de arce, deficiencia de biotinidasa, hemoglobinopatías, inmunodeficiencia combinada grave y atrofia muscular espinal

Las directrices emitidas a través de lineamientos, guías, protocolos y programas estandarizados y especializados para el tamizaje neonatal metabólico se ha instaurado en diversos países y, a pesar de ello, en muchos países aún está limitado a determinadas zonas o regiones metropolitanas. No existe un estándar universal para la selección de los EIM que deberían detectarse, incluso todavía está en discrepancia si debería existir o no, pues por un lado posiblemente no debería ser uniforme, ya que la selección para la detección de los EIM debe estar adaptada a las características étnicas/genéticas, costumbres, características sociales, capacidades médicas y al ambiente económico de cada país/región,¹⁰ y por otro lado, la detección de los EIM forma parte de un programa nacional de una política de salud pública, por lo que se convierte en una herramienta epidemiológica además de su objetivo principal la detección y derivación oportuna.

son raros, pero en conjunto representan una cantidad considerable. Las directrices para su detección se encuentran determinadas por políticas nacionales, incidencia y, en algunos países, por la naturaleza de la enfermedad. Su difusión a través de guías, programas, lineamientos, protocolos, manuales y libros puede contribuir a la detección oportuna, diagnóstico y tratamiento, con una consiguiente reducción de la morbimortalidad, así como a mejorar la esperanza de vida y los resultados neurológicos. La incidencia, el número de EIM detectados, el tiempo para la toma de muestra y la tecnología utilizada es variable en cada país. En México se ha tratado de unificar las prácticas en las instituciones de salud tanto públicas como privadas para la detección oportuna de los EIM, de modo que todos los niños cuenten con los mismos beneficios que otorga el derecho a la salud.

Conclusiones

Los errores innatos del metabolismo individualmente

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

Referencias

- Al Qurashi M, Alahmadi S, Mustafa A, et al. Incidence of Inborn Errors of Metabolism in Newborn Infants: Five Years' Single-Center Experience, Jeddah, Saudi Arabia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2023;62(12):1523-30. doi: 10.1177/0009922823116351

- Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. Inborn Errors of Metabolism. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023;1-4.
- Ramos BCF, Aranda CS, Cardona RSB, et al. Vaccination

- strategies for people living with inborn errors of metabolism in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2023;99 S70-S80. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.12.001
4. Jones P, Patel K, Rakheja D. A Quick Guide to Metabolic Disease Testing Interpretation: Testing for Inborn Errors of Metabolism. Elsevier, 2020:191-196.
 5. Ismail IT, Showalter MR, Fiehn O. Inborn Errors of Metabolism in the Era of Untargeted Metabolomics and Lipidomics. *Metabolites*. 2019;9(10):242. doi: 10.3390/metabo9100242
 6. Flores CM, Ramírez MN, López GE. El Tamiz neonatal integral y su impacto en el recién nacido. *Revista CONAMED*. 2023;28(1):6-11. doi:10.35366/110867
 7. Tin O, Zübarioğlu T, Cansever MŞ, et al. Maternal Inborn Errors of Metabolism Detected in Expanded Newborn Metabolic Screening. *Turk Arch Pediatr*. 2023(4):382-387. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.23009
 8. Navarrete JI, Cervantes DE, Limón AE, et al. Incidencia de errores innatos del metabolismo, endocrinopatías, hemoglobinopatías y otros desórdenes detectados por tamiz metabólico ampliado. *Revista de Petróleos Mexicanos*. 2018; (Dic):72-83.
 9. García EP, Herrera N, Hinojosa MA, et al. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal (2012-2018). *Acta Pediatr Mex*. 2018;SI(39):57S-65S.
 10. Castiñeras DE, Couce ML, Marin JL, et al. Newborn screening for metabolic disorders in Spain and worldwide. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;91(2):128.e1-128.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.007>
 11. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. *J Inher Metab Dis*. 2023;46(3):482-519. doi: 10.1002/jimd.12566
 12. Vela AM, Belmont ML, Fernández LC, et al. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex*. 2009;30(3):156-62.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsame Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) Alemania; 2023. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3190/Kinder-RL_2023-05-12_iK-2023-07-13.pdf
 14. Ministerio de Salud. Pesquisa de Enfermedades Congénitas Programa Provincial de Búsqueda de Enfermedades Congénitas Endócrino-Metabólicas. Argentina; 2018. Disponible en: <https://www.saludneuquen.gob.ar/wp-content/uploads/2018/10/MANUAL-DE-PESQUISA-NEUQUEN-2018-1.pdf>
 15. New South Wales Government. Newborn bloodspots screening: National policy framework. Australia; 2016. Disponible en: https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDS/Documents/PD2016_015.pdf
 16. Queensland Government. Queensland Expands Genetic Testing for Newborns. Estado de Queensland; 2023. Disponible en: <https://statements.qld.gov.au/statements/97809>
 17. Ministério da Saúde Brasil. Triagem Neonatal Biológica Manual Técnico. Brasília-DF; 2016. Disponible en: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/arquivos/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico-3.pdf/view
 18. IWK Health. Maritime Newborn Screening. Nova Scotia Canada; 2018. Disponible en: <https://iwkhealth.ca/maritime-newborn-screening>
 19. Dirección de Presupuestos. Gobierno de Chile. Evaluación Ex - Ante 2023. Santiago de Chile. Disponible en: <https://www.dipres.gob.cl/597/w3-multipropertyvalues-24321-35324.html>
 20. Centro de Diagnóstico Inta. Enfermedades metabólicas. Mañul, Chile; 2024. Disponible en: <https://cedinta.cl/laboratorio/enfermedades-metabolicas/>
 21. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Normas para el óptimo desarrollo de programas de búsqueda masiva de fenilcetonuria (PKU) hipotiroidismo congénito (HC) y otros errores del metabolismo. Santiago, Chile; 2007. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/programas-ciclo-vital/informacion-al-profesional-salud-de-la-infancia/>
 22. Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombia. Guía de práctica clínica Detección de anomalías congénitas en el recién nacido. Bogotá: Colciencias; 2013. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Completa_Anom_Conge.pdf
 23. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Atención integral a la niñez. Manual. Ecuador: ed. Quito; 2018. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
 24. Ortiz A, Villancís B, Jara E, et al. Evaluación del desempeño del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Enero a noviembre 2014. *Rev Ecu Med Eugenio Espejo*. 2015;4(5):27-34.
 25. Ministerio de Salud de El Salvador. Lineamientos técnicos para realizar tamizaje metabólico neonatal. El Salvador; 2023. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/08/1451591/lineamientostecnicospararealizartamizajem-etaboliconeonatal-acu_O4hzlD8.pdf
 26. Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Requisitos y Recomendaciones para el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS. Ministerio de Sanidad: Madrid, España; 2020. Disponible en: <https://servicios.mpr.es/VisorPublicaciones/visordocumentosicopo.aspx?NIPO=133200567&SUBNIPO=&IDPUBLICACION=004013320>
 27. Comité de Calidad de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Actividad de los programas de cribado neonatal en España. Revisión desde sus inicios hasta 2016. España: Ministerio de Sanidad; 2021. Disponible en: <https://www.mendeley.com/reference-manager/reader-v2/d91894fd-5a8d-35c8-acdb-cc9d72e59558/20f81316-4606-f75b-2ec1-0d660ebb1e96>
 28. Health Resources & Services Administration. Centro de información sobre el examen de recién nacidos. Estados Unidos; 2024. Disponible en: <https://newbornscreening.hrsa.gov/es>
 29. Public Health England. Guidelines for newborn blood spot sampling. United Kingdom; 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/newborn-blood-spot-screening-sampling-guidelines>
 30. Ministerio de Salud Pública. Pesquisa neonatal. República Oriental del Uruguay; 2023. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/28-junio-dia-internacional-pesquisa-neonatal>
 31. Queiruga G, Lemes A, Ferolla G, et al. Pesquisa neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre. Primera edición. Montevideo, Uruguay: Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración; 2010.
 32. Banco de Previsión Social. Pesquisa neonatal. Montevideo, Uruguay; 2023. Disponible en: <https://www.bps.gub.uy/3543/pesquisa-neonatal.html>
 33. Instituto Mexicano del Seguro Social. Lineamiento técnico médico para la detección y atención integral de las enfer-

- medades metabólicas congénitas. Primera edición. México: IMSS; 2020.
34. Vela M. Momento óptimo para la toma de muestra de sangre para el tamiz neonatal metabólico. *Acta Pediatr Mex.* 2023; 44(6):491-498. doi <https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2775>
 35. Adhikari AN, Gallagher RC, Wang Y, et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nat Med.* 2020(9):1392-1397. doi: 10.1038/s41591-020-0966-5
 36. Gobierno de México. Amplía el ISSSTE de 6 a 66 la detección de enfermedades con tamiz neonatal metabólico en recién nacidos. México; 25 de junio de 2019. Disponible en: <https://www.gob.mx/issste/prensa/amplia-el-issste-de-6-a-66-la-deteccion-de-enfermedades-con-tamiz-neonatal-metabolico-en-recien-nacidos-206401>
 37. Hernández LY, Fernández MF, Domínguez A, et al. Prevalence of hereditary hemolytic anemias detected by extended newborn screening in the health services of Petróleos Mexicanos. *Rev Mex Pediatr.* 2023;90(2):57-62. doi:10.35366/113266
 38. Organización Mundial de la Salud. Mejorar la supervivencia y el bienestar de los niños. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>

Roles emergentes de los neutrófilos en el pronóstico del cáncer colorrectal

Emerging roles of neutrophils in the prognosis of colorectal cancer

Alejandra Mantilla^{1a}, María de Lourdes Ramírez-Ramírez^{2b}, Antonio Jorge Berlanga-Taylor^{3c}, Eduardo Vadillo^{4d}

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los más frecuentes y letales en México y el mundo. Es de resaltar que, a nivel global, la incidencia del CCR aumenta a razón del 2% anual en pacientes menores de 50 años. Su detección temprana, basada principalmente en la colonoscopia a partir de los 45 años, es una de las armas más importantes en la clínica para disminuir su mortalidad. Cuando la neoplasia está presente, la piedra angular en el tratamiento es la cirugía, sin embargo, factores pronósticos señalados en los reportes de patología y la investigación biomédica del microambiente tumoral pueden ofrecer nuevos parámetros que sirvan como biomarcadores de pronóstico y predicción. En este sentido, señalar la presencia o ausencia de células de la respuesta inmune comienza a dar indicios de su relevancia pronóstica. Si bien este campo es aún controversial, nuestras evidencias recientes indican que la presencia de neutrófilos con un fenotipo antitumoral, particularmente en el margen invasivo de tumores del colon, podría ser un indicativo de buen pronóstico. Esta información emergente sugiere que la descripción de las características de las células de la respuesta inmune, en particular la de los neutrófilos, podría contribuir a evaluar la evolución del CCR y a identificar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencias. En este artículo, discutimos algunos puntos relevantes que deben ser abordados al momento de la interpretación de la información relacionada con los neutrófilos en el contexto del CCR.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most frequent and lethal cancers in Mexico and the world. It is noteworthy that globally, the incidence of CRC is increasing at a rate of 2% per year in patients younger than 50 years of age. Its early detection, primarily based on colonoscopy screening starting at 45 years of age, is an essential weapon to reduce its mortality. When CRC is detected, the treatment is surgical; however, the pathology reports and biomedical research on the tumor microenvironment may offer new parameters that could serve as prognostic biomarkers. In this respect, the presence or absence of neutrophils associated with neoplastic tissues may indicate their prognostic relevance for the disease. Although this field is still controversial, our recently published evidence suggests that the presence of neutrophils with an anti-tumoral phenotype, particularly at the invasive margin of the colon tumors, could indicate a favorable prognosis. This emerging information suggests that the characterization of immune cells, particularly neutrophils, could contribute to assessing the evolution of CRC and identifying patients at increased risk of recurrences. In this article, we discuss relevant points that should be addressed when interpreting neutrophil-related data in the context of CRC.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Departamento de Patología. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Departamento de Colon y Recto. Ciudad de México, México

³Imperial College London, Department of Epidemiology and Biostatistics. Londres, Inglaterra

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-5085-6216^a](https://orcid.org/0000-0002-5085-6216), [0009-0003-1720-3904^b](https://orcid.org/0009-0003-1720-3904), [0000-0002-4199-7332^c](https://orcid.org/0000-0002-4199-7332), [0000-0001-5939-8031^d](https://orcid.org/0000-0001-5939-8031)

Palabras clave

Biomarcadores de Tumor
Neoplasias del Colon
Neutrófilos
Fenotipo
Microambiente Tumoral

Keywords

Biomarkers, Tumor
Colonic Neoplasms
Neutrophils
Phenotype
Tumor Microenvironment

Fecha de recibido: 26/04/2024

Fecha de aceptado: 22/07/2024

Comunicación con:

Eduardo Vadillo

 evadillo@hotmail.com

 55 5627 6900, extensión 22710

.....
Cómo citar este artículo: Mantilla A, Ramírez-Ramírez ML, Berlanga-Taylor AJ *et al.* Roles emergentes de los neutrófilos en el pronóstico del cáncer colorrectal. doi: [10.5281/zenodo.13306792](https://doi.org/10.5281/zenodo.13306792)

Introducción

En México, el cáncer colorrectal (CCR) constituye el cuarto tipo de cáncer con mayor incidencia (10.9 casos/100,000 habitantes) y mortalidad (5.5 casos/100,000 habitantes).¹ En México y el mundo, la incidencia del CCR aumenta a razón del 2% anual en pacientes menores de 50 años de edad,² de ahí la necesidad de establecer programas de tamizaje para la detección oportuna de este conjunto de enfermedades. Algunos factores que promueven la aparición de una neoplasia son conductas como el sedentarismo y los malos hábitos alimenticios. Estos contribuyen a la inflamación crónica que se estima promueve el desarrollo de hasta el 25% de todos los tumores y que, aunada a mutágenos, generan con el tiempo daño al DNA de nuestras células.

La mayoría de las veces este daño es reparado por mecanismos intrínsecos celulares, sin embargo, cuando estos fallan, las células de un tejido pueden acumular mutaciones progresivamente. Esto puede llevar a la generación de lesiones precursoras de cáncer y, eventualmente, a la generación de un tumor. La aparición de una neoplasia es un fenómeno insidioso que va acompañado de la adaptación al medio por parte de las células malignas. Esto implica, entre otras cosas, la adquisición de resistencia a la muerte ejercida por las células de la respuesta inmune, la inhibición de la apoptosis y la adquisición de altas tasas de proliferación.

De manera clásica, las células asesinas naturales y los linfocitos T citotóxicos han sido considerados como los principales agentes citotóxicos frente a las células tumorales. Si bien esto ya lo podemos considerar como inmunología clásica, existen otras células que también pueden ejercer citotoxicidad contra un tumor y que además interactúan con los linfocitos en su combate contra estas enfermedades. En este sentido, los neutrófilos, que son los leucocitos más abundantes en sangre periférica, han cobrado relevancia en la biología del cáncer.³ Su rol en la progresión de cáncer, probable utilidad pronóstica y la posibilidad de apuntarlos como blancos terapéuticos los ha puesto en la mira de la investigación en los últimos 10 años. En el contexto del CCR, aún existe controversia acerca de cómo los neutrófilos, dada su heterogeneidad fenotípica, contribuyen al desarrollo de este conjunto de neoplasias. De la mano con los consensos actuales y más detallados, nuevas evidencias generadas en nuestro laboratorio indican que la presencia y características de los neutrófilos en muestras de CCR dan indicios de progresión de la enfermedad,⁴ lo que contradice al conocimiento clásico que indica que la sola presencia de los neutrófilos en CCR es un factor de mal pronóstico. Sugerimos, por tanto, que la presencia de los neutrófilos, así como sus características referentes a fre-

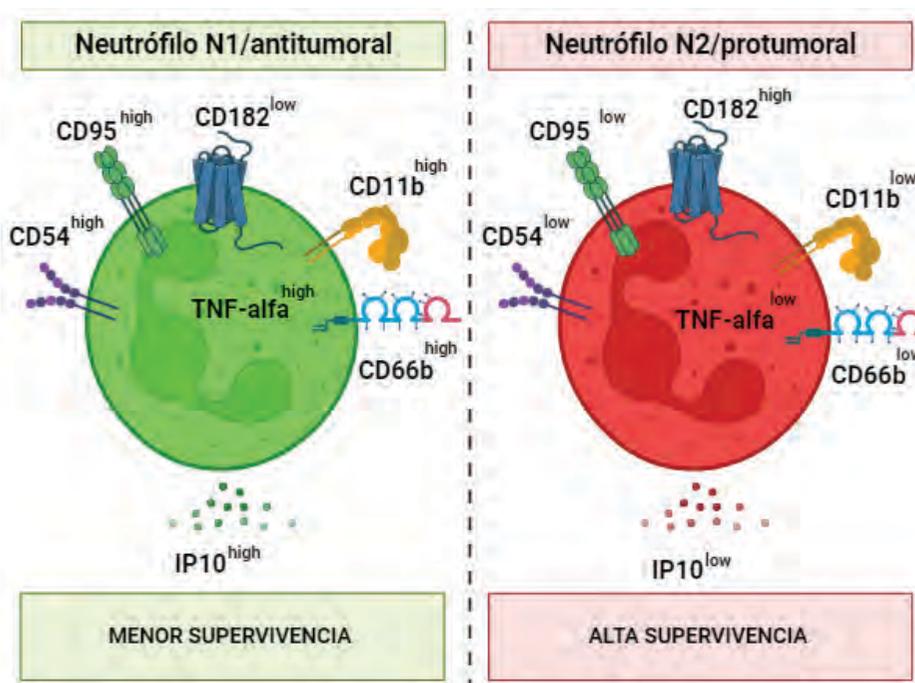
cuencia, fenotipo y función, son factores que influyen en la evolución del cáncer y que, por tanto, pudieran contribuir en el reporte de patología como un indicativo de la evolución de la enfermedad.

Neutrófilos: más que dos caras de una misma moneda

Los neutrófilos son los primeros leucocitos en arribar a un tejido dañado ya sea por infección o trauma.⁵ La mayoría de las veces las células residentes en un tejido son capaces de controlar los embates del medio ambiente, sin embargo, cuando estas barreras son perpetradas, existe la necesidad de atraer células al sitio de daño para su control. Los neutrófilos que arriban generalmente adquieren características antimicrobianas o inflamatorias para fagocitar y destruir al agente extraño. Una vez que cumplen su función, por lo general, mueren *in situ*.⁶ En ocasiones, la inflamación excesiva generada por una infección aguda o por sepsis induce el reclutamiento excesivo de neutrófilos a algunos órganos, como los pulmones.⁷ El arribo en demasía de los neutrófilos, su activación y el ejercicio de sus funciones efectoras, puede lesionar de manera aguda dichos órganos, lo que conduce a la falla multiorgánica, a menudo con desenlaces fatales. En este sentido, un reclutamiento excesivo de neutrófilos y su activación hacia un fenotipo inflamatorio resulta desfavorable por el daño que causa a un tejido en cuestión. Es por ello que, a la fecha, la investigación no solo en este contexto, sino también en cáncer, se centra en evitar la llegada de los neutrófilos al sitio de daño y en modular sus respuestas para prevenir la falla multiorgánica o la progresión tumoral, respectivamente.⁸

Los neutrófilos, dependiendo del contexto en el que se encuentren, pueden adquirir propiedades pro o antiinflamatorias. Las propiedades proinflamatorias son evidenciadas por el aumento en la expresión de integrinas, moléculas de adhesión y por la producción y secreción de enzimas que degradan la matriz extracelular y las especies reactivas de oxígeno que pueden destruir agentes patógenos (figura 1). Generalmente, a estos neutrófilos se les cataloga como N1, porque van acompañados de respuestas de tipo Th1. De manera general, sucede lo contrario con los neutrófilos N2, es decir, reducen la expresión y producción de las moléculas mencionadas.⁹ En oncología, sabemos que los neutrófilos pueden ser nombrados por una dicotomía análoga a la de los macrófagos M1/M2 y los linfocitos Th1/Th2 por sus funciones efectoras. A diferencia de lo acontecido en infección o inflamación, los neutrófilos que muestran en el contexto de cáncer características similares a N1 son conocidos como neutrófilos antitumorales, mientras que los similares a N2 son conocidos como protumorales, con la capacidad de producir moléculas que promueven la angiogénesis o la

Figura 1 Fenotipo de los neutrófilos pro y antitumorales



Los neutrófilos N1 y N2 comparten características fenotípicas con los neutrófilos anti y protumorales. Los neutrófilos antitumorales se caracterizan por aumentar su expresión de CD54, CD95 y CD11b, mientras que reducen la de CD182 y producen TNF α . Por el contrario, los neutrófilos protumorales expresan bajas cantidades de CD54, CD95 y CD66b, mientras que aumentan la de CD182 y producen poco TNF α . La expresión de CD66b aumenta en neutrófilos N1 pero baja en N2, sin embargo, esto no se ha observado en CCR

Elaboración propia creada con BioRender

inhibición de la función citotóxica de los linfocitos asociados al tumor.

En el año 2009, Zvi Fridlender reportó que la inhibición del factor de crecimiento transformante β (TGF β , por sus siglas en inglés) puede disminuir el crecimiento de tumores de pulmón o del mesotelio, lo que era acompañado por respuestas citotóxicas de linfocitos T y de macrófagos. En paralelo, este trabajo demostró que el bloqueo del TGF β aumenta los niveles de las quimiocinas responsables de atraer neutrófilos que promovían la activación de linfocitos T citotóxicos en aquellos tumores. Este trabajo marcó la pauta para el estudio de los neutrófilos en el contexto tumoral y demostró que el TGF β producido por los tumores podía inducir en los neutrófilos un fenotipo protumoral caracterizado por la producción de CCL2, CCL5 y arginasa. Por el contrario, cuando este factor de crecimiento es inhibido, los neutrófilos adquieren características antitumorales, es decir, producen factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y expresan la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y el antígeno de apoptosis 1 (Fas).^{9,10} Así como el TGF β polariza los neutrófilos hacia el fenotipo protumoral, otros como el interferón beta (IFN β), una citocina proinflamatoria, polariza los neutrófilos hacia fenotipos antitumorales. Así,

en ratones con deficiencia de IFN β , el crecimiento de un fibrosarcoma es favorecido por neutrófilos que promueven la angiogénesis por presentar características protumorales, como la expresión del receptor CXCR4 y la producción de VEGF y MMP9.

Los modelos de experimentación en animales nos ayudan a entender fenómenos que ocurren en los humanos. Si bien son una forma elegante de hacer aproximaciones, no necesariamente significa que lo observado en estos modelos es extrapolable a lo que acontece en humanos. La investigación en oncología no es la excepción. Algunos modelos emplean ratones inmunodeficientes a los que se les implantan de manera subdérmica líneas celulares comerciales (humanas o de ratón). Aunque estos modelos son fundamentales para la investigación en cáncer, se debe de tomar en cuenta en la interpretación de resultados que las líneas celulares utilizadas, en la mayoría de los casos, provienen de neoplasias en fases avanzadas y que, por consiguiente, se aislaron a partir de un ratón o un paciente cuyo sistema inmune retó sistemáticamente al tumor, ejerciendo así una presión evolutiva que derivó en su adaptación. Dicho de otra manera, las líneas celulares usadas en la actualidad en muchos de estos modelos fueron entrenadas previamente



para evadir los embates del sistema inmune en el individuo de donde se han aislado. Así, estos modelos ofrecen una mirada en un punto en particular en la progresión de un tumor, no una historia completa.

¿Amigos o enemigos cuando se padece CCR?

Los adenocarcinomas colorrectales son un grupo heterogéneo de neoplasias con características moleculares, histológicas y clínicas distintas. Desde finales del siglo pasado, los biomarcadores han tomado relevancia en el pronóstico del cáncer, entre los que encontramos las mutaciones en p53, Kras y la inestabilidad en los microsatélites; esto es porque no solo están relacionados con el pronóstico, sino con la respuesta al tratamiento.¹¹

Dada la heterogeneidad en el CCR, es importante identificar factores pronósticos que ayuden a seleccionar a los pacientes que requieren de tratamientos adyuvantes a la cirugía. En CCR el factor pronóstico de mayor peso es el estadio, determinado por la profundidad de invasión del tumor, el estado de los ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia. Otros factores pronósticos demostrados son el subtipo histológico, el grado de diferenciación, la invasión vascular, la invasión perineural, la presencia de células linfoides peritumorales, la presencia de yemas tumorales en el frente de crecimiento tumoral (*budding*)¹² y recientemente se está estudiando el estroma en el margen de crecimiento tumoral y las diferentes células que lo conforman.

Además de estos factores, la detección incrementada de la relación neutrófilo: linfocito en sangre periférica, es un factor asociado a menor supervivencia y recurrencia en CCR y otras neoplasias.¹³ Por lo anterior, un paciente puede ser clasificado a partir de un estudio simple, como la biometría hemática, en alto y bajo riesgo, tanto para respuesta al tratamiento como en el pronóstico del mismo desde su diagnóstico de inicio.

Estudios iniciales: conteos simples de neutrófilos en CCR en humanos

En la actualidad no existe un consenso que indique si la presencia de neutrófilos es evidencia de un buen o mal pronóstico en pacientes con cáncer. Una constante en todos los estudios es que existe mayor presencia de neutrófilos en muestras de CCR que en el tejido sano evaluado. Esto quiere decir que los neutrófilos son atraídos hacia el tumor, sin embargo, aún no sabemos si su presencia en el tumor puede ser un indicativo de buen o mal pronóstico. Más aún,

la presión evolutiva que genera el sistema inmune sobre el tumor podría verse modificada durante la progresión tumoral, por lo que las funciones de los neutrófilos serían distintas en un tumor en etapa I en comparación con las funciones de un tumor en etapa IV.

Algunos de los primeros estudios donde se buscó de manera intencional a los neutrófilos en CCR humano indicaron que la alta frecuencia de neutrófilos marcados por la expresión de CD66b, confería, independientemente del estadio de la enfermedad, un peor pronóstico evaluado por peores supervivencias a más de 5 años.¹⁴ Otro estudio mostró que la expresión de CD15 aumenta en relación con la progresión de la enfermedad y que la misma se encuentra más pronunciada en el margen invasivo (IM) que en el centro del tumor (CT). De manera interesante, la expresión de CD15 en el IM correlaciona con la formación de agregados de 1 a 4 células neoplásicas en el frente de crecimiento tumoral (*budding*) en CCR que se asume como una característica frecuente de los tumores metastásicos.¹⁵ En concordancia, el análisis bioinformático realizado a partir de bases de datos públicas como el *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) sugirió que los tumores de baja pureza, es decir con mucho infiltrado inmune que incluye a los neutrófilos, están asociados a una peor supervivencia global a 5 y 10 años, en comparación con los tumores de alta pureza. En este estudio también se observó que los tumores del colon derecho son los más infiltrados, lo que significó un peor pronóstico. También, el análisis de deconvolución de información proveniente de la secuenciación masiva de muestras de CCR realizado por *CIBERSORT*, que permite estimar estadísticamente el componente inmune y el estado de activación del mismo, ha permitido observar que la tendencia hacia fenotipos protumorales de macrófagos, así como altas proporciones de neutrófilos, constituyó un factor de mal pronóstico en estos pacientes.¹⁶ Asimismo, la alta frecuencia de neutrófilos, así como la alta frecuencia de errores de apareamiento de bases, se asocian a una baja supervivencia libre de enfermedad en comparación con los pacientes que presentaron una baja frecuencia de estos mismos.¹⁷

Recientemente, también se ha observado que la alta frecuencia de neutrófilos está asociada con el alto grado histológico, la localización del tumor en el colon derecho, la etapificación en la escala TNM, una alta deficiencia en la reparación en el emparejamiento de bases y peores supervivencias libres de recurrencia a 5 años, cuando se comparan con tumores que tienen poca infiltración de neutrófilos.¹⁸ Asimismo, se ha observado que la expresión de mieloperoxidasa (MPO), utilizada como medida indirecta de la presencia de neutrófilos, aumenta en relación directa con la progresión del CCR y los niveles de antígeno carcinoembrionario. En este caso, se debe tener en cuenta

que la MPO no solo se expresa por los neutrófilos en el tumor, sino que también los macrófagos aportan transcritos codificantes. En este trabajo también se observó que los pacientes que mostraron una alta expresión de MPO tienen una probabilidad de supervivencia baja (30% a 10 años), en comparación con los tumores que tienen baja expresión de transcritos de MPO (60% a 10 años).¹⁹

Las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) también han sido utilizadas como un marcador indirecto de la presencia de neutrófilos en el CCR. Su presencia, evidenciada por la detección de 19 genes asociados a la formación de NETs, ha sido asociada a la transición epitelio-mesénquima, a la angiogénesis y a la proliferación de células tumorales.²⁰ Otras evidencias sugieren que no es la presencia, sino el fenotipo lo que predice un desenlace desfavorable. Por ejemplo, se ha propuesto que la alta expresión de CD10 en neutrófilos del IM podría contribuir a la diseminación del tumor *in situ*. Así, este conocimiento apunta a que la alta frecuencia, en comparación con la poca o nula presencia de neutrófilos en muestras de CCR, es un indicativo de peores desenlaces. Esta información se alinea con las nociones clásicas al respecto de que, en el contexto infeccioso, la alta frecuencia de neutrófilos puede ser desfavorable por conducir a los pacientes a falla multiorgánica y de que en presencia de TGFβ, los neutrófilos contribuyen al desarrollo de los tumores.

Evidencias recientes: polarización de los neutrófilos en el pronóstico de CCR

Existen otros aspectos emergentes que se tienen que considerar al realizar asociaciones pronósticas en el CCR. Información reciente argumenta a favor de que la presencia de infiltrado inmune, incluidos los neutrófilos, es un indicativo de mejores supervivencias globales.²¹ Por ejemplo, respecto a las mutaciones adquiridas por los tumores, se ha descrito que en el CCR con inestabilidad genética de los microsatélites existe mayor frecuencia de neutrófilos en comparación con los tumores con microsatélites estables.²² Los tumores que presentan inestabilidad genética en los microsatélites también muestran un alto contenido de linfocitos citotóxicos, lo que se ha asociado como un factor de buen pronóstico en cáncer de colon, particularmente para los pacientes en etapa III.²³ Esto apunta a favor de que, además de que las células citotóxicas son de buen pronóstico, el reportar su coexistencia con los neutrófilos en CCR pudiera ofrecer un pronóstico más preciso.

En estadios I-III del CCR, los neutrófilos caracterizados por la expresión de CD66b se encuentran más representadas que en el estadio IV. Esto mismo fue observado en otro estudio que mostró que la alta frecuencia de neutró-

filos en etapa II, correlaciona con una mejor supervivencia global comparada con la de los pacientes en etapa II con baja frecuencia de neutrófilos asociados al tumor. En este estudio, también se evaluó por citometría de flujo la expresión de MPO, sin embargo, no se encontraron diferencias en su expresión entre el tejido sano y el tumor. En cuanto a fenotipo, los neutrófilos presentaron mayor expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 sin cambios en la expresión del receptor de quimiocinas CXCR2, lo que demuestra un fenotipo antitumoral. Este trabajo mostró los primeros hallazgos directos en cuanto a la funcionalidad de TANs en CCR. Se demostró que su interacción con linfocitos T CD8+ induce la proliferación a través de su interacción con la integrina LFA-1 e ICAM-1. Estas fueron las primeras evidencias que mostraron que la presencia de los neutrófilos y las células citotóxicas en su conjunto, en alta proporción, correlacionan con una mejor probabilidad de supervivencia a 5 y 10 años, en comparación a cuando los linfocitos T CD8+ no están presentes o cuando los mismos no están acompañados de neutrófilos. También se pudo observar que la baja infiltración de ambas confiere peores pronósticos en comparación con las anteriores. Esto también se observó en el IM en estadios tempranos del CRC.²⁴

Un estudio reciente de nuestro laboratorio mostró que los tumores del colon pueden producir quimiocinas específicas de neutrófilos y que su alta expresión correlaciona con mejores pronósticos en esta neoplasia. Asimismo, nuestros hallazgos sugieren que los neutrófilos en el IM de tumores en estadios I y II de la enfermedad poseen un fenotipo antitumoral, marcado por la expresión de TNFα, CD95 e ICAM-1 a diferencia de los neutrófilos en estadios tardíos de la enfermedad, que muestran, preferentemente, la negatividad a estas moléculas, lo que denota un fenotipo protumoral. Estamos en proceso de evaluar la supervivencia de nuestros pacientes, pero creemos que la presencia de estos neutrófilos es de buen pronóstico. No solo la presencia de linfocitos T CD8+ y TAN (CD66b+) se han relacionado con buen pronóstico, sino también la coexistencia de linfocitos B CD20+ y neutrófilos CD66b+.²⁵ Es posible que los neutrófilos dirijan el reclutamiento de los linfocitos B en un mecanismo que involucra al TNFα y promuevan su diferenciación hacia células plasmáticas en el contexto de CRC, tal y como ha sido descrito en un modelo experimental de cáncer de pulmón.

Limitantes actuales

El hecho de que marcadores como MPO o CD15 no son exclusivos de neutrófilos apunta a que cualquiera de los métodos utilizados al momento, ya sea la bioinformática, la inmunohistoquímica, la citometría de flujo o la histología con tinciones de H&E, pudieran estar incluyendo células en los análisis que podrían enmascarar los resultados. Asi-



mismo, otro de los problemas en la actualidad es la elección de las zonas tumorales específicas a evaluar. Por ejemplo, en los análisis bioinformáticos, en la gran mayoría de los casos, solo sabemos que los datos a analizar provienen de una muestra del cáncer estudiado, más no sabemos mucho acerca de la zona específica tumoral que se empleó para la secuenciación. Es decir, no es lo mismo tomar una región central del tumor a tomar una sección de una región invasiva. Tan solo respecto a los neutrófilos, sabemos que la hipoxia presente en la porción central de los tumores influencia su fenotipo hacia condiciones que favorecen el crecimiento tumoral.

Conclusiones y puntos por resolver

Estudios futuros deben de tomar en cuenta no solo la presencia o ausencia de los neutrófilos, sino que también sus características fenotípicas, la etapa del tumor que se esté evaluando, así como su coexistencia con otras células del sistema inmune como, por ejemplo, linfocitos citotóxicos o células B (cuadro I). Se ha observado que la presencia de los neutrófilos es de buen pronóstico y predice mejores respuestas a la quimioterapia en CCR, sin embargo, la supervivencia disminuye si estos están acompañados de células T reguladoras y de macrófagos M2 marcados por la expresión de CD163.²⁶ De forma similar, la zona tumoral y área de muestreo son críticas. Se ha reportado para macrófagos, en el contexto del cáncer de mama, que la adquisición del fenotipo pro o antitumoral depende de la zona del tumor que se evalúe. En este sentido, el predominio de neutrófilos con características antitumorales en cierta área del tumor podría predecir un buen pronóstico. Sin embargo, esta abundancia de neutrófilos, pero acompañada de células como macrófa-

gos M2 y células T reguladoras, podría indicar una función protumoral de los neutrófilos, por ejemplo, promoviendo la angiogénesis. Esto ya ha sido reportado para macrófagos en el contexto del cáncer de mama, en donde se observó que la adquisición del fenotipo pro o antitumoral, depende de la zona del tumor que se evalúe.²⁷ En otras palabras, el contexto es determinante.

Detalles esenciales como estos podrían explicar los resultados contradictorios de estudios anteriores. Así, para que también haya un consenso en torno al papel de los neutrófilos en el CCR y otras neoplasias, se tienen que estandarizar las moléculas mínimas necesarias con las que se detectarían los neutrófilos y realizar pruebas de función de los mismos que puedan ser reproducibles en diversos laboratorios. Finalmente, la posibilidad de ofrecer una descripción más detallada de los tumores resecados que incluya el estado del sistema inmune (pro o antitumoral) podría sugerir al médico tratante hacer una vigilancia más estrecha del paciente, permitiendo así una intervención más oportuna en caso de recurrencia.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido desarrollado durante la investigación financiada a EV por el IMSS: R-2022-785-048.

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

Cuadro I Puntos a destacar

- Los modelos de estudio que emplean líneas celulares como modelo de CCR solo ofrecen una mirada a puntos específicos en la progresión tumoral; no permite estudiar la evolución tumoral
- Los neutrófilos son atraídos por el CCR, y son más frecuentes en el centro del tumor y en el margen invasivo que en el tejido sano adyacente
- El reporte de los neutrófilos junto con otras células como linfocitos citotóxicos podría ofrecer información más detallada respecto al estatus inmunológico y de progresión de la enfermedad; esto contribuiría a un monitoreo más preciso para detección oportuna de recurrencias
- El fenotipo de los leucocitos asociados a tumores varía dependiendo de la zona del tumor que se evalúe

Referencias

1. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Lyon, France: WHO; 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
2. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-254. doi: 10.3322/CAAC.21772.
3. Quail DF, Amulic B, Aziz M, et al. Neutrophil phenotypes and functions in cancer: A consensus statement. *J Exp Med.* 2022; 219(6). doi: 10.1084/JEM.20220011.
4. Vadillo E, Mantilla A, Aguilar-Flores C, et al. The invasive margin of early-stage human colon tumors is infiltrated with neutrophils of an antitumoral phenotype. *J Leukoc Biol.* 2023. doi: 10.1093/JLEUKO/QIAD123.
5. Schnoor M, Vadillo E, Guerrero-Fonseca IM. The extravasation cascade revisited from a neutrophil perspective. *Curr Opin*

- Physiol. 2021;19:119-128. doi: 10.1016/J.COPHYS.2020.09.014.
6. Vadillo E. Leukocyte movement during immune responses. *Cell Mov Heal Dis.* 2022;177-191. doi: 10.1016/B978-0-323-90195-6.00003-6.
 7. Guerrero-Fonseca IM, García-Ponce A, Vadillo E, et al. HS1 deficiency protects against sepsis by attenuating neutrophil-inflicted lung damage. *Eur J Cell Biol.* 2022;101(2). doi: 10.1016/J.EJCB.2022.151214.
 8. Bui TM, Yalom LK, Sumagin R. Tumor-associated neutrophils: orchestrating cancer pathobiology and therapeutic resistance. *Expert Opin Ther Targets.* 2021;25(7):573-583. doi: 10.1080/14728222.2021.1954162.
 9. Ohms M, Möller S, Laskay T. An Attempt to Polarize Human Neutrophils Toward N1 and N2 Phenotypes in vitro. *Front Immunol.* 2020;11. doi: 10.3389/FIMMU.2020.00532.
 10. Shaul ME, Fridlender ZG. The dual role of neutrophils in cancer. *Semin Immunol.* 2021;101582. doi: 10.1016/J.SMIM.2021.101582.
 11. Yamamoto H, Watanabe Y, Arai H, et al. Microsatellite instability: A 2024 update. *Cancer Sci.* 2024. doi: 10.1111/CAS.16160.
 12. Jesinghaus M, Schmitt M, Lang C, et al. Morphology Matters: A Critical Reappraisal of the Clinical Relevance of Morphologic Criteria From the 2019 WHO Classification in a Large Colorectal Cancer Cohort Comprising 1004 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2021;45(7):969-978. doi: 10.1097/PAS.0000000000001692.
 13. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med.* 2020;18(1). doi: 10.1186/S12916-020-01817-1.
 14. Zheng W, Wu J, Peng Y, et al. Tumor-Associated Neutrophils in Colorectal Cancer Development, Progression and Immunotherapy. *Cancers.* 2022;14(19). doi: 10.3390/cancers14194755.
 15. Jang TJ, Park JB, Lee JI. The Expression of CD10 and CD15 Is Progressively Increased during Colorectal Cancer Development. *Korean J Pathol.* 2013;47(4):340-347. doi: 10.4132/KOREANJPATHOL.2013.47.4.340.
 16. Su H, Cai T, Zhang S, et al. Identification of hub genes associated with neutrophils infiltration in colorectal cancer. *J Cell Mol Med.* 2021;25(7):3371-3380. doi: 10.1111/JCMM.16414.
 17. Zhu B, Luo J, Jiang Y, et al. Prognostic significance of nomograms integrating IL-37 expression, neutrophil level, and MMR status in patients with colorectal cancer. *Cancer Med.* 2018;7(8):3682-3694. doi: 10.1002/CAM4.1663.
 18. Rottmann BG, Patel N, Ahmed M, et al. Clinicopathological significance of neutrophil-rich colorectal carcinoma. *J Clin Pathol.* 2023;76(1):34-39. doi: 10.1136/JCLINPATH-2021-207702.
 19. Weng M, Yue Y, Wu D, et al. Increased MPO in Colorectal Cancer Is Associated With High Peripheral Neutrophil Counts and a Poor Prognosis: A TCGA With Propensity Score-Matched Analysis. *Front Oncol.* 2022;12. doi: 10.3389/FONC.2022.940706.
 20. Chen S, Zhang Q, Lu L, et al. Heterogeneity of neutrophils in cancer: one size does not fit all. *Cancer Biol Med.* 2022;19(12):1629. doi: 10.20892/J.ISSN.2095-3941.2022.0426.
 21. Väyrynen JP, Haruki K, Väyrynen SA, et al. Prognostic significance of myeloid immune cells and their spatial distribution in the colorectal cancer microenvironment. *J Immunother Cancer.* 2021;9(4). doi: 10.1136/jitc-2020-002297.
 22. Roncucci L, Mora E, Mariani F, et al. Myeloperoxidase-positive cell infiltration in colorectal carcinogenesis as indicator of colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(9):2291-2297. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0224.
 23. Guidoboni M, Gafà R, Viel A, et al. Microsatellite instability and high content of activated cytotoxic lymphocytes identify colon cancer patients with a favorable prognosis. *Am J Pathol.* 2001;159(1):297-304. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61695-1.
 24. Chengzeng YIN, Okugawa Y, Yamamoto A, et al. Prognostic significance of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and CD66b+ tumor-associated neutrophils in the invasive margins of stages I-III colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2022;24(1). doi: 10.3892/OL.2022.13333.
 25. Edin S, Kaprio T, Hagström J, et al. The Prognostic Importance of CD20+ B lymphocytes in Colorectal Cancer and the Relation to Other Immune Cell subsets. *Sci Rep.* 2019;9(1). doi: 10.1038/S41598-019-56441-8.
 26. Xu X, Ma J, Yu G, et al. Effective Predictor of Colorectal Cancer Survival Based on Exclusive Expression Pattern Among Different Immune Cell Infiltration. *J Histochem Cytochem.* 2021;69(4):271-286. doi: 10.1369/0022155421991938.
 27. Laviron M, Petit M, Weber-Delacroix E, et al. Tumor-associated macrophage heterogeneity is driven by tissue territories in breast cancer. *Cell Rep.* 2022;39(8):110865. doi: 10.1016/J.CELREP.2022.110865.

Marisol De La Rosa-Alamilla^{1a}, Rubí Chávez-Silva^{1b}, Herminia Uscanga-Carrasco^{1c}

Resumen

Introducción: la malformación aneurismática de la vena de Galeno (MAVG) es una rara malformación del sistema venoso intracranial. La incidencia se estima de 1:10 000-25 000 nacimientos. El cuadro clínico es muy variable, en el periodo neonatal incluye convulsiones y falla cardíaca. Es muy difícil de diagnosticar, pero al realizarlo de forma oportuna, disminuye en gran medida la mortalidad. Se puede detectar por ultrasonidos prenatales y, al nacer, el estudio de imagen estándar de oro para su diagnóstico son la resonancia y angiografía cerebral. Sin embargo, el 50% de las MAVG no pueden ser corregidas y hay evidencia que el 77% de los casos no tratados resultan en muerte.

Caso clínico: se presenta el caso de un recién nacido con diagnóstico prenatal y que al nacer se corrobora el diagnóstico de MAVG por neurosonografía, y, posteriormente, se confirmó por venografía. Se documentó su evolución clínica que incluyó colocación de derivación ventriculoperitoneal y embolización vascular, sin embargo se presentó un desenlace fatal.

Conclusiones: en la MAVG es importante definir la anatomía de la lesión, debido a las implicaciones clínicas, terapéuticas y pronósticas que esto representa. El ultrasonido en modo B, junto con el modo Doppler son herramientas complementarias imprescindibles para el diagnóstico de MAVG, así como para la evaluación pronóstica y para proporcionar información para el asesoramiento a los padres y para el manejo óptimo. El tratamiento exitoso sigue siendo un reto terapéutico complejo.

Abstract

Background: Aneurysmal malformation of the vein of Galen (AVMG) is a rare malformation of the intracranial venous system. The incidence is estimated at 1:10,000-25,000 births. The clinical picture is very variable, in the neonatal period it includes seizures and heart failure. It is very difficult to diagnose, but by doing it in a timely manner, mortality is greatly reduced. It can be detected by prenatal ultrasounds and, at birth, the gold standard imaging study for its diagnosis is cerebral resonance and angiography. However, 50% of AVMG cannot be corrected and there is evidence that 77% of untreated cases result in death.

Clinical case: The case of a newborn with a prenatal diagnosis is presented and at birth the diagnosis of MAVG was corroborated by neurosonography, and subsequently confirmed by venography. His clinical evolution was documented, which included placement of a ventriculoperitoneal shunt and vascular embolization; however, there was a fatal outcome.

Conclusions: In MAVG it is important to define the anatomy of the lesion, due to the clinical, therapeutic and prognostic implications that this represents. B-mode ultrasound, together with Doppler mode, are essential complementary tools for the diagnosis of AVMG, as well as for prognostic evaluation and to provide information for counseling parents and for optimal management. Successful treatment remains a complex therapeutic challenge.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 3 “Dr. Victor Manuel Espinosa de Los Reyes Sanchez”, Division de Pediatría. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0002-6658-1963^a, 0009-0002-4871-4750^b, 0009-0002-2320-0761^c

Palabras clave

Malformaciones de la Vena de Galeno
 Ultrasonido
 Enfermedades y Anomalías Neonatales Congénitas y Hereditarias
 Embolización Terapéutica

Keywords

Vein of Galen Malformations
 Ultrasonics
 Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities
 Embolization, Therapeutic

Fecha de recibido: 26/08/2023

Fecha de aceptado: 31/07/2024

Comunicación con:

Marisol De La Rosa Alamilla
 losiram_mickey6@hotmail.com
 99 9315 3271

Cómo citar este artículo: De La Rosa-Alamilla M, Chávez-Silva R, Uscanga-Carrasco H. Uso de ultrasonido en la malformación de vena de Galeno. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e5619. doi: 10.5281/zenodo.13306799

Introducción

La malformación aneurismática de la vena de Galeno (MAVG) es una rara anomalía del sistema venoso intracraneal. La incidencia real se desconoce, se estima en 1 por cada 10 000 a 25 000 nacimientos, esta reporta el 30% de las malformaciones vasculares y cerca del 1% de las anomalías congénitas pediátricas.¹ Se refiere que esta condición se desarrolla en el período embrionario entre la 6a y 11a semana de gestación, conectando arterias coroideas primitivas y la vena prosencefálica mediana.² La patogenia sigue sin estar clara.

Recientemente, los factores genéticos han demostrado que están presentes hasta en un 30% de estos pacientes.³ El gen *RASA1*, que está implicado en el desarrollo vascular, se sabe que está asociado con el síndrome de malformación arteriovenosa (MC-MAV).⁴ Asimismo, se han encontrado mutaciones hereditarias raras en los genes de señalización de Ephrin incluidos en todo el genoma *EPHB4*. Dos síndromes mendelianos autosómicos dominantes, el síndrome de malformación capilar-MAV, asociado con mutaciones en los genes *RASA1* o *EPHB4*, y la telangiectasia hemorrágica hereditaria, se asocian con el 5% de estas MAV cerebrales.^{5,6,7} En una MAVG, la porción anterior de la vena de Markowski persiste debido a la alta presión que alimenta las arterias coroideas. De este modo se evita la involución y la vena prosencefálica de Markowski (PVM) forma el aneurisma, componente que es típico en una MAVG.⁸ Mientras que en el útero la baja resistencia de la circulación placentaria compite con el *shunt* arteriovenoso cerebral, poco después del nacimiento se produce un brusco aumento del flujo a través de la fístula.⁹ El cuadro clínico es muy variable, en el periodo neonatal incluye: convulsiones, falla cardíaca, síndrome del seno cavernoso, trombosis de la vena central y hemorragias intracraneales. La presentación tardía en el grupo de lactantes y escolares suele ser: hipotensión venosa secundaria a desorden hemodinámico, hidrocefalia y convulsiones, producto de la congestión venosa y de las anomalías del flujo de líquido cefalorraquídeo.^{10,11}

Los MAVG no tratados provocan isquemia venosa crónica con desarrollo secundario de calcificaciones distróficas de la sustancia blanca subcortical y atrofia subependimaria con dilatación ventricular.¹² El diagnóstico de la MAVG se puede realizar de forma prenatal a partir del tercer trimestre de gestación, por medio de una ecografía, cuyo hallazgo es la presencia de una imagen quística, anecoica en línea media.¹³ Adicionalmente, posnatal, la toma de un doppler permite observar el origen, la irrigación turbulenta de la malformación y entender la hemodinámica de la misma, para así tener herramientas que permitan descartar diagnósticos diferenciales como: quistes aracnoideos e interhemisféricos y la agenesia del cuerpo calloso.¹⁴ La resonancia magné-

tica cerebral (RMC) y/o tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo se utilizan como imágenes de confirmación diagnóstica y constituyen la mejor manera de observar la estructura anatómica y evidenciar la hidrocefalia asociada. La angiografía cerebral es el estándar de oro para el diagnóstico.^{8,15} Más del 50% de las MAVG no pueden ser corregidas y hay evidencia que en el 77% de los casos no tratados resultan en muerte.¹⁶

El tratamiento representa un desafío con el objetivo terapéutico de preservar el desarrollo normal del cerebro sin crear nuevos déficits neurológicos. El tratamiento quirúrgico de las MAVG se asociaba con una tasa de mortalidad del 80 al 100%, por lo que ha sido reemplazado por el tratamiento endovascular.^{17,18} Un metaanálisis menciona una mortalidad global del 14% (27% en recién nacidos y 1% en lactantes), presentando resultados neurológicos malos un 21% y buenos el 62% después del tratamiento endovascular. Sus complicaciones incrementan la tasa de discapacidad intelectual, el 16% con retraso moderado y 10 % retraso severo.^{18,19}

La desaparición y regresión de las MAVG son extremadamente raras, pues hay pocos casos reportados en la literatura.²⁰ El tratamiento endovascular se asocia con buenos resultados, pero no es posible establecerlo como una predicción pronóstica.²¹

Caso clínico

Paciente hombre recién nacido, hijo de madre de 24 años con microadenoma hipofisario en tratamiento con bromocriptina. Producto de la tercera gesta, con dos hermanos mayores vivos y sanos. La madre tuvo control prenatal regular desde el primer trimestre con ingesta de hematófínicos e inmunizaciones (tétanos, covid-19), y se le realizaron cinco ultrasonidos (USG) prenatales. En la semana 35 se reporta malformación aneurismática de vena de Galeno y cardiomegalia, sin datos de disfunción. El paciente nace vía cesárea, con Apgar 8 al minuto 1 y 9 al minuto 5, mediante el test de Capurro se estimó una edad de 40 semanas de gestación (SDG), peso de 3230 gramos, talla de 52 centímetros (cm) y perímetro cefálico de 35.5 cm. A la exploración física se identificó: fontanela anterior de 4 x 3 cm, sin soplo a nivel transfontanelar, lesión dérmica puntiforme en tórax posterior que no desaparece a la digitopresión, precordio hiperdinámico con segundo ruido intenso, pulsos palpables, con llenado capilar inmediato. Se dio ingreso al paciente al área de cunero.

Durante su estancia presentó cianosis al esfuerzo y a la succión, por lo que fue evaluado por el servicio de cardiología pediátrica, reportando hipertensión pulmonar con 65 mmHg con insuficiencia tricuspídea severa secundaria

a malformación aneurismática, sin defectos estructurales. Se inició manejo con inhibidor de fosfodiesterasa 5, doble diurético, presentando adecuada respuesta. Se realizó rastreo neurosonográfico a las 48 horas de vida, reportando aneurisma de la vena de Galeno, con índice de resistencia de la arteria cerebral media de 0.55 cm/seg (figura 1). Se realizó venorresonancia a los 22 días de vida, corroborando malformación de vena de Galeno con fístula de arteria pericallosa e hipoplasia del cuerpo calloso. Posterior a la valoración se ofreció la modalidad de tratamiento endovascular, por lo que el paciente fue egresado para su revaloración a los seis meses de edad (figura 2).

Sin embargo, a los cinco meses de edad el paciente inició con irritabilidad, llanto inconsolable, macrocefalia (perímetro cefálico 54 cm). Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo presentando hidrocefalia significativa con dilatación ventricular a expensas de los ventrículos laterales, atrofia cortical generalizada, pérdida de surcos y cisuras (figura 3). Se realizó colocación de sistema de derivación ventrículo peritoneal parietal izquierdo, y a los seis meses de edad se llevó a cabo una panangiografía cerebral y embolización parcial de la lesión; sin embargo, se complicó con ventriculitis por infección por *Enterobacter*,

que ameritó exteriorización de válvula de derivación y retiro de la misma, colocación de ventriculostomía a los 11 meses y neurocirugía, presentando desenlace fatal.

Discusión

La malformación de la vena de Galeno es una malformación arteriovenosa poco frecuente que representa un desafío clínico debido a su baja incidencia. Sin embargo, la MAVG corresponde al defecto congénito sintomático más frecuente en la población pediátrica, por lo que es importante conocer esta patología para poderla sospechar, diagnosticar y tener un plan de acción adecuado para su tratamiento y, en caso de requerir manejo endovascular, remitir a un centro especializado de forma oportuna, disminuyendo en gran medida la mortalidad.¹¹ En la actualidad, los estudios de imagen estándar de oro para su diagnóstico son la resonancia y angiografía cerebral, ya que son de utilidad para clasificar el tipo de malformación y escoger el tratamiento más adecuado.

En nuestro caso como primer *screening* se utilizó la neurosonografía, así como USG Doppler, las cuales son

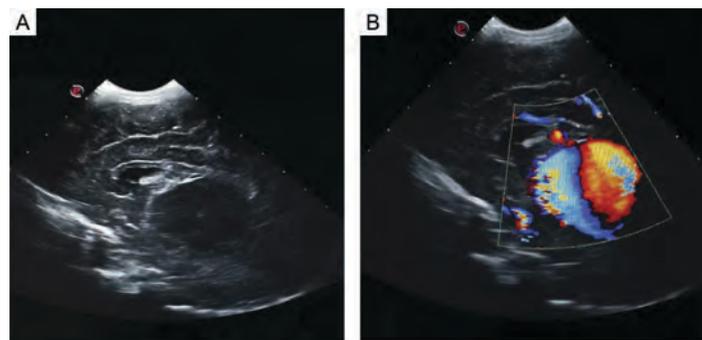


Figura 1 Neurosonografía a las 48 horas de vida. (A) Corte sagital con imagen hipocogénica en la línea media, que desplaza estructuras. (B) En el mismo corte se observa imagen quística supratentorial con flujo turbulento al Doppler color

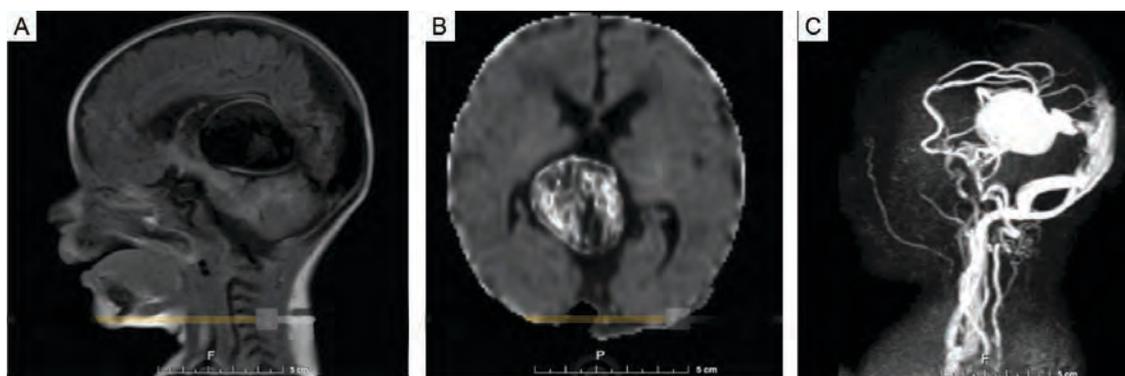


Figura 2 Resonancia magnética de cráneo. (A y B) Corte sagital y transversal, demostrando la presencia de una gran malformación arteriovenosa de la vena de Galeno e hipoplasia del cuerpo calloso. (C) Angiografía magnética dilatando seno recto, tórcula, senos transversos y sigmoideos, también arterias pericallosas, marginales y cerebrales posteriores

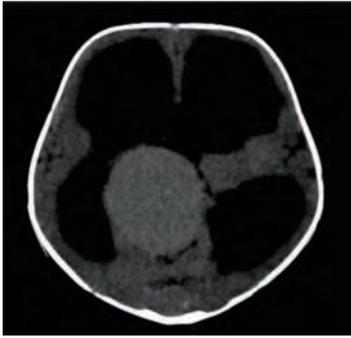


Figura 3 Tomografía de cráneo que muestra hidrocefalia triventricular activa, malformación aneurismática de la vena de Galeno ya conocida e hipoplasia del cuerpo caloso

herramientas que, en las últimas décadas, han visto su uso incrementado debido a las mejoras en los equipos y la realización de técnicas sistematizadas que ayudan a identificar hallazgos patológicos. Por ejemplo, en la MAVG las características sonográficas que nos orientan y casi nos permiten asegurar su diagnóstico es una imagen en la región supratentorial, en línea media, de forma quística, anecoica, que puede desplazar estructuras adyacentes y al insonar con el Doppler presenta flujo turbulento bidireccional, por lo que es una alternativa para orientar en el diagnóstico en caso de no contar en primera instancia con el estudio estándar de oro.

El tratamiento de esta patología está enfocado en el manejo médico, quirúrgico- endovascular. Es importante mencionar que el objetivo principal del tratamiento debe ser la estabilización del paciente, teniendo en cuenta que muchas complicaciones, en especial la falla cardíaca y las alteraciones en la circulación pulmonar, pueden resultar en falla multisistémica y muerte en poco tiempo, por lo que primero se debe pensar en el manejo médico en la UCIN y, posteriormente, continuar con el manejo endovascular, conducta utilizada en nuestro paciente, en quien se decidió diferir el procedimiento endovascular hasta que alcanzara el peso adecuado; sin embargo, no tuvo respuesta favorable

y presentó hidrocefalia, ameritando sistema de derivación ventrículo peritoneal, por lo que, a pesar de la embolización parcial de la lesión que se llevó a cabo a los seis meses de edad, presentó desenlace fatal.

Como en nuestro caso, tres autores de diferentes países también han reportado que han hecho el diagnóstico por medio de ultrasonido, lo que refuerza la posibilidad de que esta técnica poco invasiva, accesible y de amplia distribución sea una buena herramienta diagnóstica (cuadro I).

Conclusiones

La MAVG es poco frecuente, que representa un desafío clínico, razón por la cual es importante conocer esta patología para poderla sospechar, diagnosticar y tener un plan adecuado de manejo, y, en caso de requerir manejo endovascular, remitir a un centro especializado de forma oportuna, disminuyendo en gran medida la mortalidad.

El ultrasonido en modo B, junto con el modo Doppler son herramientas complementarias imprescindibles para el diagnóstico de VGAM, así como también para la evaluación pronóstica, y proporcionar información para el asesoramiento a los padres y manejo óptimo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el personal que participo en el cuidado de este paciente y aquellos que participaron en la realización de este reporte.

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

Cuadro I Casos clínicos de malformación arteriovenosa de la vena de Galeno

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
Eslovenia	2019	Hombre	36 y 37 SDG	Reporte de tres casos de MAVG, con diagnóstico temprano con USG craneal y RM, ofreciendo técnica endovascular
Chile	2018	No se especifica	38 SDG	Reporte de un caso con detección prenatal y confirmación posnatal, con estudio de imagen de angiorresonancia magnética
Colombia	2018	No se especifica	37 SDG	Reporte de un caso con diagnóstico prenatal y confirmación con estudios de imagen, tanto USG craneal y, posteriormente, angiorresonancia cerebral, brindándole terapia endovascular

SDG: semanas de gestación; MAVG: malformación aneurismática de la vena de Galeno; USG: ultrasonido; RM: resonancia magnética

Referencias

1. Society for Maternal-Fetal Medicine, Monteagudo A. Vein of Galen Aneurysmal Malformation. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(6):B27-9.
2. Brevis Nuñez F, Dohna-Schwake C. Epidemiology, Diagnostics, and Management of Vein of Galen Malformation. *Pediatr Neurol.* 2021;119:50-5.
3. Cory MJ, Durand P, Sillero R, et al. Vein of Galen aneurysmal malformation: rationalizing medical management of neonatal heart failure. *Pediatr Res.* 2023;93(1):39-48.
4. Gillet de Thorey A, Ozanne A, Melki J, et al. State of the art of antenatal diagnosis and management of vein of Galen aneurysmal malformations. *Prenat Diagn.* 2022;42(9):1073-80.
5. Duran D, Zeng X, Chih Jin S, et al. Mutations in Chromatin Modifier and Ephrin Signaling Genes in Vein of Galen Malformation. *Neuron.* 2019;101(3):429-443.e4.
6. Duran D, Karschnia P, Gaillard JR, et al. Human genetics and molecular mechanisms of vein of Galen malformation. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;21(4):367-74.
7. De Luca C, Bevilacqua E, Badr DA, et al. An ACVRL1 gene mutation presenting as vein of Galen malformation at prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A.* 2020;182(5):1255-8.
8. Singh A, Saini N, Behl G, et al. Recurrent Vein of Galen Aneurysmal Malformation as a Presentation of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Mol Syndromol.* 2022;13(5):440-6.
9. Lucke-Wold B, Reddy R. Primer of vein of galen malformation management. *J Pedia Health Care Med.* 2022;5(3):30-4.
10. Spazzapan P, Milosevic Z, Velnar T. Vein of Galen aneurysmal malformations - clinical characteristics, treatment and presentation: Three cases report. *World J Clin Cases.* 2019;7(7): 855-62.
11. De Beritto T, Khan OA, Hageman JR, et al. Vein of Galen Arteriovenous Malformation in a Neonate. *Pediatr Ann.* 2015;44 (10):e243-246.
12. Veliz V, Zamorano C, Rojas A. Aneurisma de la vena de Galeno: diagnóstico prenatal y manejo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2018;83(5):507-12.
13. Issa R, Barakat A, Salman R, et al. Vein of Galen Malformation, a cause of Intracranial Calcification: Case Report and Review of Literature. *J Radiol Case Rep.* 2019;13(3):13-8.
14. Pimenta M, Araújo C, Clode N. Vein of Galen Aneurysm: Prenatal Ultrasound Diagnosis. *Acta Med Port.* 2020;33(7-8):521.
15. Roa JD, Vázquez P, Sanabria D, et al. Neonato con malformación de la vena de Galeno con diagnóstico oportuno: reporte de caso. *Acta Neurológica Colomb.* 2018;34(1):54-8.
16. Ramdani H, Sahri IE, Elharras Y, et al. Vein of Galen aneurysmal malformation presenting as severe heart failure in a neonate. *Radiol Case Rep.* 2021;16(12):3961-4.
17. Malarbi S, Gunn-Charlton JK, Burnett AC, et al. Outcome of vein of Galen malformation presenting in the neonatal period. *Arch Dis Child.* 2019;104(11):1064-9.
18. Cordova EG, Levy P, Kheir JN, et al. Vein of Galen Malformation. *NeoReviews.* 2020;21(10):e678-86.
19. Bhatia K, Mendes Pereira V, Krings T, et al. Factors Contributing to Major Neurological Complications From Vein of Galen Malformation Embolization. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):992-9.
20. Kumar KK, Fornoff LE, Dodd RL, et al. Spontaneous regression of a vein of Galen aneurysmal malformation in a pediatric patient: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons.* 2021;1 (8):CASE20171.
21. Gopalan V, Rennie A, Robertson F, et al. Presentation, course, and outcome of postneonatal presentations of vein of Galen malformation: a large, single-institution case series. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(4):424-9.

Christian Emmanuel Rodríguez-Partida^{1a}, Iván Israel Gutiérrez-Gómez^{1b}

Resumen

La sirenomelia es una anomalía congénita rara, caracterizada por la fusión de las extremidades inferiores y múltiples anomalías viscerales. Habitualmente tiene un pronóstico letal por la gravedad de las anomalías asociadas. En este trabajo se presenta el caso de una paciente de 26 años, secundigesta y sin comorbilidades asociadas, que ingresó al servicio de Urgencias por un embarazo de 26 semanas y anhidramnios, posteriormente se le realizó un ultrasonido en el servicio de Medicina Materno Fetal en donde se realizó el diagnóstico de sirenomelia. Se decidió la interrupción del embarazo por el mal pronóstico.

Abstract

Sirenomelia is a rare congenital anomaly characterized by fusion of the lower extremities and multiple visceral abnormalities. It usually has a lethal prognosis due to the severity of the associated abnormalities. We present the case of a 26-year-old female patient, in her second pregnancy without associated comorbidities, who was admitted to the Emergency department due to a 26-week pregnancy and anhydramnios. She subsequently underwent an ultrasound in the Maternal Fetal Medicine service, who performed the Sirenomelia diagnosis. It was decided to terminate the pregnancy due to the poor prognosis.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “La Raza”, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”, Servicio de Medicina Materno Fetal. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-2402-4499^a, 0009-0008-8746-8015^b

Palabras clave

Ectromelia
Deformidades Congénitas de las Extremidades
Anomalías Musculoesqueléticas

Keywords

Ectromelia
Limb Deformities, Congenital
Musculoskeletal Abnormalities

Fecha de recibido: 12/12/2023

Fecha de aceptado: 31/07/2024

Comunicación con:

Iván Israel Gutiérrez Gómez
 dr.ivangutierrezg@gmail.com
 33 1303 5122

.....
Cómo citar este artículo: Rodríguez-Partida CE, Gutiérrez-Gómez II. Sirenomelia: reporte de un caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e5979. doi: 10.5281/zenodo.13306810

Introducción

La sirenomelia es una anomalía congénita rara, cuya característica más llamativa es la fusión de las extremidades inferiores, acompañada de la presencia de anomalías urogenitales severas.¹ La incidencia de la sirenomelia se ha reportado de 0.01-0.16/10,000 nacidos vivos con un *ratio* hombre/mujer de 3:1.² La sirenomelia fue descrita por primera vez en 1542 por Rocheus.³ Los factores de riesgo asociados son: la diabetes gestacional, el uso de tabaco, la exposición a ácido retinoico y a metales pesados. La sirenomelia habitualmente es incompatible con la vida por las severas anomalías viscerales.⁴

Caso clínico

Paciente femenina de 26 años, secundigesta y con antecedente de aborto previo. Ingresó al servicio de Urgencias con un embarazo de 26 semanas de gestación datado por ultrasonido realizado en el primer trimestre por un médico ultrasonografista, y con sospecha de anhidramnios por rastreo ultrasonográfico realizado por un médico particular. Niega otras comorbilidades asociadas. A la exploración física presentaba signos de Valsalva y Tarnier negativos y posterior a la realización de una especuloscopia no se visualizó líquido en fondos de saco, por lo que se le realizó una cristalografía la cual fue reportada como negativa. Se le solicitó ultrasonido al servicio de Medicina Materno Fetal, el cual reportó ausencia de líquido amniótico, feto morfológicamente con dolicocefalia y tórax de aspecto restrictivo. Se observó únicamente una arteria umbilical. No se lograron visualizar las pelvis renales, arterias renales ni vejiga (figura 1). A nivel lumbar se observó la columna vertebral con escoliosis y la presencia de un defecto de tubo neural de tipo espina bífida, no se logró visualizar el hueso sacro (figura 2). Solo fue posible visualizar un fémur, no se pudo evaluar el resto de la extremidad inferior y tampoco se logró visualizar la otra extremidad inferior.

Por el diagnóstico de anhidramnios y las múltiples malformaciones fetales se decidió la interrupción de la gestación. Se obtuvo un recién nacido muerto, con un peso de 730 gramos, talla de 26 centímetros, no se observaron genitales externos ni ano, con presencia de pelvis dismórfica y fusión de las extremidades inferiores (figura 3). La paciente evolucionó favorablemente posterior a la inducción de trabajo de parto y fue egresada a su domicilio.

Discusión

La sirenomelia presenta habitualmente arteria umbilical única, la cual puede explicar la patogenésis del síndrome.



Figura 1 Corte coronal abdominopélvico donde no se logran observar las arterias renales a la aplicación de *Power Doppler*

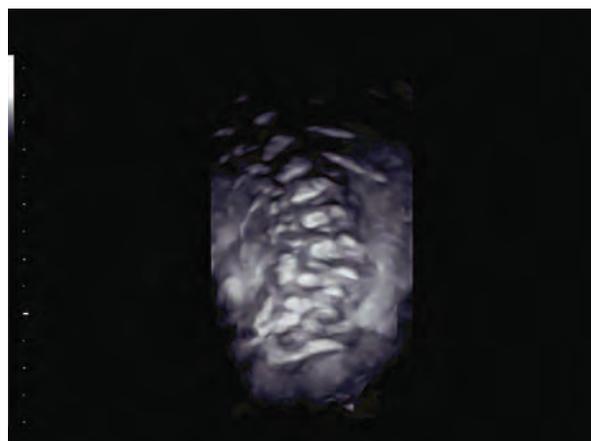


Figura 2 Reconstrucción 3D de la columna vertebral fetal donde se evidencia la presencia de escoliosis



Figura 3 Recién nacido de 26 semanas con sirenomelia, es posible observar la fusión de las extremidades inferiores

La presencia de un vaso prominente proveniente de la aorta abdominal, por debajo del nivel de la arteria mesentérica y la arteria celíaca, causa un secuestro del flujo sanguíneo, provocando una disminución del flujo por debajo de este nivel. La disminución del flujo sanguíneo tiene por consecuencias: alteraciones de las extremidades inferiores y alteraciones en el desarrollo genitourinario y gastrointestinal, características de esta patología. Esta teoría también parece explicar la fisiopatología de otros padecimientos, como el complejo OEIS, el complejo Limb-Body Wall y la asociación VACTERL.⁵

Se han descrito alteraciones en algunos genes que están relacionados con la sirenomelia, como lo son: *Tsg*, *BMP* y *EMT*, además de la traslocación balanceada del cromosoma 16 y el mosaicismo triploide.^{6,7,8}

En la literatura se ha reportado que la diabetes gestacional, el uso de tabaco, el ácido retinoico y la edad materna en los extremos de la vida, son factores de riesgo asociados a la sirenomelia, sin embargo, la paciente de este caso clínico no tenía ningún factor asociado a la patología.^{4,9}

La clasificación más aceptada de la sirenomelia es la realizada por Stocker y Heifetz, en la cual la definieron 7 tipos, que describen la presencia, ausencia o fusión de los huesos de las extremidades inferiores (cuadro I).¹⁰ Sin embargo, en el caso presentado no se realizó una radiografía posterior al nacimiento del feto, y la exploración ultrasonográfica previamente realizada por la vía abdominal fue muy complicada por la presencia de anhidramnios y que el feto mantenía una presentación pélvica, por lo que se requirió complementar la evaluación con la vía vaginal para poder visualizar un fémur, sin lograr observar alguna otra estructura ósea de las extremidades inferiores, por lo que se sospecha que el caso era tipo VI o VII.

El diagnóstico de la sirenomelia es fácilmente detectable desde el primer trimestre.^{11,12} Se han reportado casos diagnosticados a partir de las 9 semanas.¹³ Sin embargo, en el caso presentado no se realizó el diagnóstico en el primer trimestre a pesar de contar con un estudio elaborado en la semana 12 de gestación por un médico general con adiestramiento en ultrasonido. Esta situación recalca la importan-

cia de que los tamizajes del primer trimestre sean realizados por un especialista con el entrenamiento adecuado.

La característica más evidente de la sirenomelia es la fusión de las extremidades inferiores. Este síndrome también se caracteriza por otras alteraciones urogenitales, como la agenesia renal, el riñón en herradura y la agenesia uterina. Se puede observar, además, arteria umbilical única, ano imperforado, defectos en los huesos pélvicos y defectos en la médula espinal. Se ha descrito que, aproximadamente, el 10% de los casos con sirenomelia presentan defectos del tubo neural.¹⁴ En el caso presentado se visualizó un defecto del tubo neural de tipo espina bífida, acompañado de escoliosis y la agenesia del sacro. Además de observar la fusión de los miembros inferiores se sospechó de agenesia renal, por no lograr localizar las pelvis renales ni la vasculatura renal por medio de la utilización de ultrasonido Doppler color.

Existen autores, como Duhamel, que plantean que el síndrome de regresión caudal tiene un espectro de gravedad, en cuyo extremo más grave se encuentra la sirenomelia; sin embargo, otros autores consideran que la sirenomelia es una entidad distinta, ya que rara vez se asocia a diabetes materna, la cual es una característica frecuente en el síndrome de regresión caudal.¹⁵ Zaw *et al.* propusieron algunas características para poder diferenciar entre ambas entidades (cuadro II).¹⁶ La paciente del caso clínico no presentaba comorbilidades asociadas y cumplía con las características para sirenomelia propuestas por Zaw *et al.*

Se ha descrito la presencia de sirenomelia en embarazos múltiples, siendo de 100 a 150 veces más frecuente en embarazos monocoriales que en los dicoriales. Habitualmente si el otro gemelo no presenta alteraciones casi siempre tendrá buen pronóstico.¹⁷

La presencia de oligohidramnios y anhidramnios es frecuente en la sirenomelia, típicamente se observan después de la semana 16 de gestación, y están directamente vinculados a la agenesia o disgenesia renal. Normalmente, antes de esa semana, el líquido amniótico es producido por las membranas amnióticas; no obstante, existen informes de casos de sirenomelia con una disminución del líquido amniótico desde el primer trimestre.¹⁸

El pronóstico de la sirenomelia habitualmente es fatal, ya que usualmente la letalidad del síndrome es debida por la agenesia o disgenesia renal.¹⁹ Se han descrito pocos casos de supervivencia, sin embargo, dependen de la presencia de un riñón funcional y de la severidad de otras alteraciones que presente el paciente.²⁰ Únicamente existen 6 casos reportados de supervivencia, los cuales han requerido la derivación de la vía urinaria, la colocación de estomas intestinales e,

Cuadro I Clasificación de Stocker y Heifetz

Tipo I	Huesos del muslo y piernas presentes
Tipo II	Fíbula única
Tipo III	Fíbula ausente
Tipo IV	Fémures parcialmente fusionados, fíbulas fusionadas
Tipo V	Fémures parcialmente fusionados
Tipo VI	Fémur único, tibia única
Tipo VII	Fémur único, tibia ausente

Cuadro II Diferencias entre síndrome de regresión caudal y sirenomelia¹⁶

Característica	Síndrome de regresión caudal	Sirenomelia
Arteria umbilical	Dos	Una
Extremidades inferiores	Dos, hipoplásicas	Una o extremidades fusionadas
Anomalías renales	No letales	Agenesia o disgenesia
Ano	Imperforado o normal	Ausente
Líquido amniótico	Normal o aumentado	Reducido

inclusive, ha sido posible realizar también la separación de las extremidades, pero sin lograr la deambulación.²¹

Conclusiones

La sirenomelia es una anomalía fetal rara y de mal pronóstico, caracterizada principalmente por la fusión de las extremidades inferiores y alteraciones genitourinarias. Los defectos del tubo neural también pueden estar presentes hasta en el 10% de los casos. La disminución del líquido

amniótico es un hallazgo frecuente en relación con la agenesia o displasia renal que acompañan al síndrome. Es posible realizar el diagnóstico desde el primer trimestre, y se debe de ofrecer la terminación del embarazo por el mal pronóstico.

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

Referencias

- Shojaee A, Ronnasian F, Behnam M, et al. Sirenomelia: two case reports. *J Med Case Reports*. 2021;15(1).
- Samal SK, Rathod S. Sirenomelia: the mermaid syndrome: report of two cases. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6:264-6.
- Sahu L, Singh S, Gandhi G, et al. Sirenomelia: a case report with literature review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2013;2(3):430-2.
- Tanigasalam V, Gowda M, Plakkal N, et al. Sirenomelia with VACTERL association-a rare anomaly. *Pediatrics & Neonatology*. 2018;59(4):410-1.
- Stevenson RE. Common pathogenesis for sirenomelia, OEIS complex, limb-body wall defect, and other malformations of caudal structures. *American J of Med Genetics Pt A*. 2021;185(5):1379-87.
- Zakin L, Reversade B, Kuroda H, et al. Sirenomelia in Bmp7 and Tsg compound mutant mice: requirement for Bmp signaling in the development of ventral posterior mesoderm. *Development*. 2005;132(10):2489-2499.
- Schoenwolf GC. Morphogenetic processes involved in the remodeling of the tail region of the chick embryo. *Anat Embryol*. 1981;162(2):183-197.
- Tam PP, Beddington RS. The formation of mesodermal tissues in the mouse embryo during gastrulation and early organogenesis. *Development*. 1987;99(1):109-126.
- Boer LL, Morava E, Klein WM, et al. Sirenomelia: A Multi-systemic Polytopic Field Defect with Ongoing Controversies. *Birth Defects Research*. 2017;109(10):791-804.
- Stocker JT, Heifetz SA. Sirenomelia. A morphological study of 33 cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol*. 1987;10:7-50.
- Blaicher W, Lee A, Deutinger J, et al. Sirenomelia: early prenatal diagnosis with combined two- and three- dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(6):542-543.
- Monteagudo A, Mayberry P, Rebarber A, et al. Sirenomelia sequence: first-trimester diagnosis with both two- and three-dimensional sonography. *J Ultrasound Med*. 2002;21(8):915-920.
- Subtil D, Cosson M, Houfflin V, et al. Early detection of caudal regression syndrome: specific interest and findings in three cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;80(1):109-112.
- Orioli IM, Amar E, Arteaga-Vazquez J, et al. Sirenomelia: An epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C:358-373.
- Zepeda TJ, García MM, Morales SJ, et al. Secuencia de regresión caudal: caso clínico-radiológico. *Revista Chilena de Pediatría*. 2015;86(6):430-5.
- Zaw W, Stone D. Caudal regression syndrome in twin pregnancy with type II diabetes. *J Perinatol*. 2002;22(2):171-4.
- Ting Y, Xue-Lan L, Chun-Bao W, et al. Dichorionic twin pregnancy with sirenomelia and chromosomal anomaly in 1 fetus. *Medicine*. 2021;100(1):e24229.
- Yoshida A, Okumura A, Nakao M, et al. A Case of Type I Sirenomelia Complicated by Severe Oligohydramnios in the First Trimester. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2019; 2019:1-6.
- Pinette MG, Hand M, Hunt RC, et al. Surviving Sirenomelia. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2005;24(11):1555-9.
- Clarke LA, Stringer DA, Fraser GC, et al. Long term survival of an infant with sirenomelia. *Am J Med Genet*. 1993;45(3):292-6.
- Messineo A, Innocenti M, Gelli R, et al. Multidisciplinary Surgical Approach to a Surviving Infant With Sirenomelia. *Pediatrics*. 2006;118(1):e220-e223.

Reporte de caso en población mexicana de trastorno asociado al gen *BCL11B*

BCL11B associated disorder a case report in Mexican population. Case report

Israel Enrique Crisanto-López^{1a}, María Patricia Saldaña-Guerrero^{2b}, Rosa María Hernández-Camacho^{3c}, Dulce María Castro-Coyotl^{4d}

Resumen

Introducción: las variantes del gen *BCL11B* se asocian con el trastorno del desarrollo intelectual con retraso del habla, facies dismórficas y anomalías de las células T (IDDSFTA) (OMIM 618092). La presentación clínica incluye desórdenes del neurodesarrollo (retraso psicomotor, discapacidad intelectual, retraso del lenguaje, características del espectro autista), dismorfias faciales y manifestaciones inmunológicas (asma, alergias, disminución de células T). El objetivo de este trabajo es presentar un caso de IDDSFTA en población mexicana con una variante probablemente patogénica no reportada previamente y compararlo con lo descrito en la literatura.

Caso clínico: paciente hombre de 4 años 6 meses con retraso del neurodesarrollo y lenguaje, de padres sanos, no consanguíneos. Presenta lenguaje incomprensible, atención conjunta, plagiocefalia, epicanto bilateral, fisuras palpebrales cortas, nariz con punta prominente, *filtrum* largo, plano Likert 4, labios delgados, boca pequeña, apiñamiento dental, hipodoncia, pabellones auriculares de implantación limítrofe, pezones pequeños y teletelia. Se realizó WES que reportó variante probablemente patogénica del gen *BCL11B*.

Conclusión: conforme a la información disponible, la variante detectada no ha sido descrita en la literatura, es el primer caso reportado de esta patología en población mexicana. Las manifestaciones clínicas del paciente concuerdan con las descritas del IDDSFTA lo que sustenta que esta variante probablemente patogénica sea la etiología del fenotipo en nuestro paciente.

Abstract

Background: *BCL11B* variants are associated with intellectual developmental disorder with dysmorphic facies, speech delay, and T-cell abnormalities (IDDSFTA) (OMIM 618092). The clinical features include neurodevelopmental disorders (psychomotor delay, intellectual disability, language delay, autism spectrum features), facial dysmorphisms, immunological manifestations (asthma, allergies and T cells decrease). The aim is to present an IDDSFTA case in Mexican population with a probably pathogenic variant that has not been reported before and to compare it with literature cases.

Clinic case: A 4-years-old male presents neurodevelopmental and language delay, healthy parents, non-consanguineous. He presents incomprehensible language, joint attention, plagiocephaly, bilateral epicanthus, short palpebral fissures, prominent tip nose, long and flat philtrum, Likert scale 4, thin lips, small mouth, dental crowding, hypodontia, borderline set ears, small nipples and teletelia. WES test reported a *BCL11B* gene, probably a pathogenic variant.

Conclusions: In line with the information available, the detected variant has not been described before in literature; it is the first case reported of this pathology in the Mexican population. Patient's clinical features are IDDSFTA-like reported, which supports that this likely pathogenic variant is the aetiology of the phenotype in our patient.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20, Servicio de Genética Médica. Puebla, Puebla, México

²Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina, Departamento de Genética. Puebla, Puebla, México

³Hospital Ángeles de Puebla, Servicio de Genética. Puebla, Puebla, México

⁴Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón, Servicio de Genética. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0000-0002-9448-9497^a, 0000-0001-8725-1782^b, 0009-0009-0021-0482^c, 0000-0002-1886-702X^d

Palabras clave

Discapacidad Intelectual
 Trastornos del Desarrollo del Lenguaje
 Secuenciación del Exoma
 Anomalías Craneofaciales

Keywords

Intellectual Disability
 Language Development Disorders
 Exome Sequencing
 Craniofacial Abnormalities

Fecha de recibido: 06/03/2024

Fecha de aceptado: 05/08/2024

Comunicación con:

Dulce María Castro Coyotl

 dcastro127@hotmail.com

 222 303 6970

Cómo citar este artículo: Crisanto-López IE, Saldaña-Guerrero MP, Hernández-Camacho RM *et al.* Reporte de caso en población mexicana de trastorno asociado al gen *BCL11B*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6132. doi: 10.5281/zenodo.13306819

Introducción

El trastorno del desarrollo intelectual con retraso del habla, facies dismórficas y anomalías de las células T (IDDSFTA) (OMIM 618092) es causado por una variante patogénica del gen *BCL11B* con *locus* en el cromosoma 14q32 en estado heterocigoto. Se han reportado mutaciones sin sentido, de sentido erróneo o cambio del marco de lectura.¹

Los reportes en la literatura son escasos, la presentación clínica varía dependiendo de la alteración en los sitios específicos del gen *BCL11B* (*B-Cell Lymphoma/Leukaemia 11B*) que sintetiza un factor de transcripción de dedos de zinc, cuya función está mayormente asociada a procesos de diferenciación celular del sistema inmune y del sistema nervioso.² Se han reportado desórdenes del neurodesarrollo: retraso psicomotor, discapacidad intelectual, retraso del lenguaje, características del espectro autista, dismorfias faciales y manifestaciones inmunológicas (asma, alergias y anomalías del desarrollo de las células T³).

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de IDDSFTA en población mexicana con una variante probablemente patogénica no reportada previamente y compararlo con lo descrito en la literatura.

Caso clínico

Paciente hombre de 4 años y 6 meses, originario del estado de Puebla, con retraso del neurodesarrollo y lenguaje. Madre de 45 años sana y padre de 33 años sano. Los padres negaron consanguinidad. Antecedente de hermano finado al segundo día de vida por parto prematuro a las 26 semanas de gestación sin anomalías congénitas y primo por rama paterna con alteración del lenguaje.

Producto de la segunda gesta, obtenido vía abdominal a las 38 semanas de gestación, peso de 2250 gramos (percentil 2, puntuación Z -2.12), talla 48 centímetros (percentil 29, puntuación Z -0.55), APGAR 9 a los 5 minutos, sin complicaciones. Tamiz neonatal reportado sin alteraciones, alimentado con fórmula infantil hasta los 20 meses de edad y ablactación desde los 6 meses. Su desarrollo psicomotor fue contacto visual: 3 meses, sostén cefálico: 6 meses, gateo: 14 meses, sedestación: 19 meses, bipedestación: 24 meses, inicia lenguaje: 4 años, pronuncia alrededor de 10 palabras, pero es incomprensible, control de esfínter urinario: 4 años y sin control de esfínter para defecación.

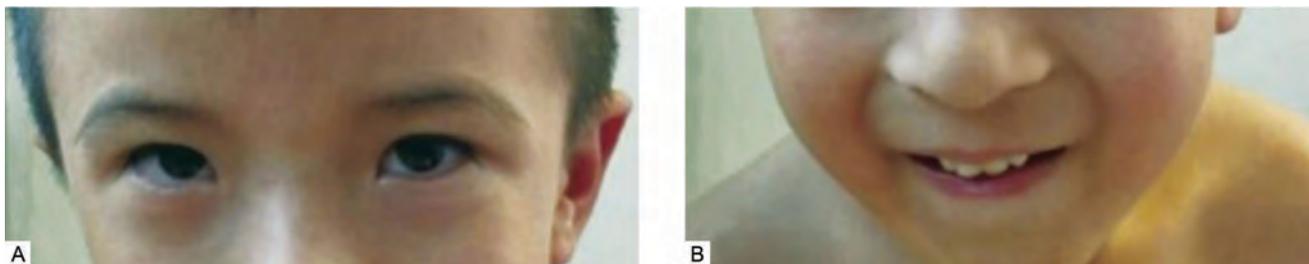
Presenta alergia al polvo y pasto, así como antecedente de infecciones respiratorias de repetición. Inició su abordaje médico en un centro de atención integral a los 2 años y

3 meses, actualmente recibe terapia de lenguaje, terapia ocupacional, terapia física, hidroterapia y apoyo pedagógico.

A la somatometría se identificó: peso 16 kg (percentil 24, puntuación Z -0.72), talla 105 cm (percentil 41, puntuación Z -0.24), índice de masa corporal 14.5 (percentil 17, puntuación Z -0.97) perímetro cefálico 49 cm. A la exploración física se identificó: lenguaje incomprensible, atención conjunta, se observa plagiocefalia por prominencia occipital izquierda, distancia intercantal interna 3 cm (+1 DE), distancia interpupilar 6 cm (percentil 75-95), anchura palpebral 2.5 cm de ojo derecho (-1 DE) 2.8 cm de ojo izquierdo (+1 DE), epicanto bilateral, fisuras palpebrales cortas, nariz con punta prominente, *filtrum* largo y plano, escala de Likert 4, labios delgados, boca pequeña, apiñamiento dental, hipodoncia, pabellones auriculares de implantación limítrofe (figura 1). Así como cuello cilíndrico, tórax con ruidos cardiacos rítmicos sin agregados, pezones pequeños, teletelia, abdomen blando sin visceromegalias palpables, genitales masculinos con testículos en bolsa escrotal, extremidades superiores e inferiores íntegras y simétricas, región posterior sin alteraciones.

Se realizaron estudios de laboratorio con los siguientes resultados: citometría hemática que reportó: eritrocitos 4.92×10^6 células/ μL (referencia $4.59\text{-}6.50 \times 10^6$ células/ μL), hemoglobina 14.1 g/dL (13.8-16.7 g/dL), hematocrito 39.9% (40.5-52.0 %), MCV 81.1 fL (80.4-97.0 fL), MCH 28.7 pg (25.6-31.8 pg), MCHC 35.3 g/dL (32-36 g/dL), leucocitos 4.86×10^3 células/ μL ($4.8\text{-}10.0 \times 10^3$ células/ μL), neutrófilos absolutos 1.32×10^3 células/ μL ($1.5\text{-}8.5 \times 10^3$ células/ μL), linfocitos absolutos 3.06×10^3 células/ μL ($2\text{-}8 \times 10^3$ células/ μL), monocitos absolutos 0.2×10^3 células/ μL ($0.3\text{-}0.9 \times 10^3$ células/ μL), eosinófilos absolutos 0.25×10^3 células/ μL ($0.1\text{-}0.4 \times 10^3$ células/ μL), basófilos absolutos 0.03×10^3 células/ μL ($0\text{-}0.1 \times 10^3$ células/ μL), plaquetas 257×10^3 células/ μL ($150\text{-}450 \times 10^3$ células/ μL) y pruebas de funcionamiento tiroideo TSH 1.22 $\mu\text{UI/mL}$ ($0.4\text{-}4 \mu\text{UI/mL}$), T4L 1.25 ng/dL ($0.8\text{-}1.76$ ng/dL), T3L 3.98 pg/mL ($2.3\text{-}6.2$ pg/mL). También se reportaron inmunoglobulinas séricas IgG 1037 mg/dL (621-1294 mg/dL), IgA 238 mg/dL (27-195 mg/dL), IgM 171.7 mg/dL (49-241 mg/dL), IgE 414.1 UI/ml ($0.40\text{-}351.60$ UI/ml). Además, se realizó un ecocardiograma que reportó insuficiencia tricúspidea leve y tomografía computarizada que reportó plagiocefalia posterior sin alteraciones del parénquima cerebral (figura 2). Dentro de los estudios moleculares se realizó panel para trastornos neuromusculares y microarreglos, ambos sin alteraciones en los resultados. Posteriormente, se realizó una secuenciación de exoma completo (WES) con reporte positivo de una variante probablemente patogénica del gen *BCL11B* en estado heterocigoto c.363dup(p.Asp122ArgfsTer4) la cual se asocia con el IDDSFTA y se relaciona con las características clínicas del paciente. En el cuadro I presentamos las características descritas en la literatura y las que presenta el paciente reportado.

Figura 1 Exploración física craneofacial del paciente



A. Se muestran las características faciales que presenta el paciente, distancia intercantal interna aumentada, epicanto bilateral. B. nariz con punta prominente, *filtrum* en escala de Likert 4, labios delgados, boca pequeña, hipodondia

Figura 2 Tomografía computarizada del paciente

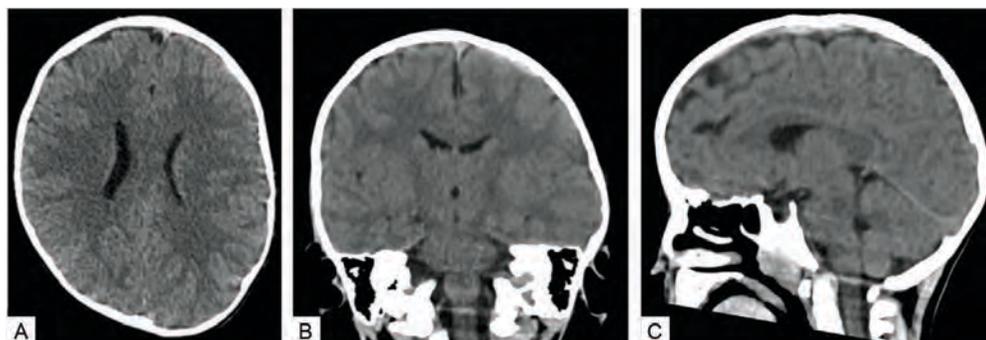


Figura de estudio tomográfico de cráneo en fase simple. Se muestra imagen tomográfica computarizada de cráneo. A. Corte axial se aprecia la plagiocefalia posterior izquierda sin alteración del parénquima cerebral. B. Corte coronal no se observan colecciones intra o extra axiales. C. Corte sagital con sistema ventricular supratentorial de amplitud normal y sin lesión del parénquima cerebral

La información recabada, fotografías y muestra biológica fueron obtenidas bajo consentimiento informado escrito de los padres.

Discusión

En este reporte presentamos un nuevo caso de una variante *de novo* probablemente patogénica del gen *BCL11B* en estado heterocigoto c.363dup(p.Asp122ArgfsTer4) que no ha sido reportada en las bases de datos gnomAD o ClinVar. Esta variante provoca un cambio del marco de lectura y con ello una modificación dentro de la proteína funcional, cambiando un aminoácido aspartato por una arginina y produciendo una proteína trunca. La función de esta variante genética se verificó mediante ensayo NMD (*nonsense-mediated decay assay*) y fue clasificada como probablemente patogénica (PS1_Strong+PM4_Moderate+PM5_Moderate) de acuerdo con los lineamientos del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG, *American College of Medical Genetics and Genomics*).

Los fenotipos asociados al gen *BCL11B* son variables y sus características clínicas han sido agrupadas en alteraciones del neurodesarrollo, características dismórficas, anomalías del sistema inmune y otros como errores refractivos, anomalías dentales o dificultad en la alimentación, en el cuadro II presentamos las características clínicas descritas en la literatura con las variantes del gen *BCL11B* y los hallazgos en el paciente reportado.

Las variantes relacionadas con el gen *BCL11B* (*B-Cell Lymphoma/Leukaemia 11B*) se asocian al IDDSFTA [OMIM 618092] y a la Inmunodeficiencia 49 (IMD49) [OMIM 617237].^{1,4} El gen *BCL11B* se encuentra en el *locus* 14q32.31 y codifica un factor de transcripción de dedo de zinc bifuncional, actúa como represor y transactivador e interviene con el complejo remodelación de nucleosoma y deacetilasa de histona. Esta proteína pertenece a la familia de factores de transcripción de dedos de zinc tipo Cys2-His2 la cual se ha descrito que posee un papel importante dentro de la diferenciación celular mesenquimal y del desarrollo del sistema nervioso, inmunitario y cardiovascular,

Cuadro I Manifestaciones clínicas reportadas en la literatura agrupadas por sexo y las encontradas en el paciente reportado

Características		Pacientes hombres (18)	Pacientes mujeres (15)	Paciente reportado (hombre)
Desarrollo psicomotor	Déficit intelectual	15/18	12/15	Sí
	Retraso del lenguaje	14/18	13/15	Sí
	Retraso del desarrollo motor	15/18	13/15	Sí
	Rasgos autistas	4/18	2/15	No
Características dismórficas	Apariencia facial miopática	4/18	5/15	No
	Cejas delgadas	10/18	9/15	Sí
	Fisuras palpebrales pequeñas	9/18	6/15	Sí
	Hipertelorismo	8/18	10/15	No
	Nariz prominente	12/18	6/15	Sí
	Filtrum largo	13/18	11/15	Sí
	Bermellón del labio superior delgado	14/18	12/15	Sí
	Craneosinostosis	5/18	2/15	Sí
	Otros	Error refractivo	7/18	3/15
Anomalías dentales		8/18	4/15	Sí
Dificultad en la alimentación		6/18	3/15	Sí
Epilepsia		2/18	1/15	No
Función del sistema inmune	Respuesta inmune	10/18	5/15	Sí
	Alergia/Asma	9/18	2/15	Sí

además de procesos relacionados con el desarrollo de la dermis y la dentición.⁵

El gen *BCL11B* se expresa principalmente en células T, timocitos, neuronas, dientes, entre otros tejidos. Puede inhibir a complejos inhibitorios ciclinas-dependientes de cinasas como p21/Cip2/Waf1 y p57/Kip2. Además, su incremento interviene en procesos de diferenciación de células T en el timo hacia células CD4+ y CD8+. Mientras que su decremento, daña y detiene la diferenciación de las células T. Lo que resulta en disminución de la población de células CD4+, CD8+ y timocitos. De este modo, el gen *BCL11B* cumple un rol fundamental dentro del sistema inmune y en enfermedades como atopias, asma y alergias a diferentes alérgenos, como lo presenta el paciente reportado al polvo y al pasto, e incluso inmunodeficiencia combinada severa y linfoma de células T periféricas.^{6,7}

También, el gen *BCL11B* regula la diferenciación celular mesenquimal durante la miogénesis, condrogénesis y osteogénesis, por lo que se ha sugerido su papel dentro de anomalías craneofaciales como craneosinostosis.⁸ En modelos murinos el gen *Bcl11b* se expresa mayormente en mesénquima de hueso craneofacial durante el periodo embrionario y se sugiere que regula las vías de señalización dependientes de FGF (factor de crecimiento fibroblástico) a través de *Twist1* el cual es necesario para traducir y mantener la respuesta de la señalización de *Wnt* y de múltiples

moléculas como BMP, TGFB, proteínas Hedgehog y ácido retinoico.^{9,10}

De acuerdo con los reportes clínicos, se sugiere que el gen *BCL11B* interviene en el desarrollo de derivados de la epidermis y anomalías dentales que incluyen dientes pequeños, oligodontia y defectos del esmalte.^{5,11}

Las variantes del gen *BCL11B* poseen una alta heterogeneidad alélica y fenotípica. El espectro de las variantes del gen *BCL11B* es amplio y continúan en estudio los mecanismos por los cuales interviene, principalmente regula la transcripción del ADN. Las variantes patogénicas que han sido reportadas del gen *BCL11B* incluyen mutaciones sin sentido, de sentido erróneo y de cambio del marco de lectura.^{1,12,13}

El primer caso reportado de una variante en *BCL11B* (p.N441K) demostró ser patogénico en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa relacionado con células progenitoras tímicas a células T, células troncales hematopoyéticas, anomalías multisistémicas y neurológicas.^{14,15}

Posteriormente, se describió el papel del gen *BCL11B* como causante de desórdenes del neurodesarrollo incluyendo epilepsia, retraso del lenguaje, trastornos del desarrollo intelectual y del espectro autista.¹⁶ Se sugiere que el daño al tejido cerebral se asocia a los procesos de diferenciación de células troncales neuronales a oligodendrocitos y

Cuadro II Características clínicas y variantes del gen *BCL11B* reportadas en la literatura y los hallazgos en el paciente reportado

País	Autor, año	Sexo	Edad	Características reportadas
Estados Unidos de América	Punwani <i>et al.</i> , 2016	H ¹⁴	2 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, anomalías dentales, respuesta inmune alterada, alergia, variante reportada: p.N441K
Estados Unidos de América	Lessel <i>et al.</i> , 2018	H (8) M (4) ³	1 año 8 meses - 29 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, rasgos autistas, apariencia facial miopática, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, error refractivo, anomalías dentales, dificultad en la alimentación, respuesta inmune alterada, alergias, asma, variantes reportadas: p.Gly649Alafs*67, p.Ala891Profs*106, p.Ala891Profs*106, p.Cys81Leufs*76, 46,XY,t(4;14)(p15;q32.1), 46,XY,t(4;14)(q31.1;q32.2), p.Glu499*, p.Arg518Alafs*45, p.Gly820Alafs*27, p.Thr502Hisfs*15, p.Asp534Thrfs*29, p.Tyr455*
Reino Unido	Goos <i>et al.</i> , 2019	H ⁹	15 años	Cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, craneosinostosis, error refractivo, epilepsia, variante reportada: p.R3S
China	Qiao, 2019	M ¹⁵	5 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, respuesta inmune alterada, variante reportada: p.D731Vfs*150
Brasil	Homma <i>et al.</i> , 2019	H ¹⁶	9 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, respuesta inmune alterada, variante reportada: p.C81Lfs*76
Canadá	Prasad <i>et al.</i> , 2020	M (2) ⁵	4 años y 9 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, apariencia facial miopática, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, anomalías dentales, dificultad en la alimentación, variantes reportadas: p.N807L, p.G649Afs*67
China	Yang <i>et al.</i> , 2020	M ¹⁸	17 meses	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, cejas delgadas, hipertelorismo, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, respuesta inmune alterada, variante reportada: p.S398Qfs*117
España	Roa Bautista <i>et al.</i> , 2022	M ²⁰	13 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, apariencia facial miopática, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, anomalías dentales, respuesta inmune alterada, variante reportada: p.Gly630Thrfs*91
Países bajos	Gaillard <i>et al.</i> , 2021	H (2) M (2) ⁸	2 años, 16 años, 30 años, 30 años	Retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, apariencia facial miopática, cejas delgadas, hipertelorismo, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, craneosinostosis, error refractivo, dificultad en la alimentación, respuesta inmune alterada, alergias, variantes reportadas: p.Gly582Ser, p.Gly667Glu, p.Pro673Arg
Canadá	Lu <i>et al.</i> , 2021	M ⁷	14 años	Déficit intelectual, respuesta inmune alterada, alergias, variante reportada: p.C826T
Italia	Alfei <i>et al.</i> , 2022	H ¹⁹	18 meses	Déficit intelectual, retraso del desarrollo motor, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, <i>filtrum</i> largo, dedos largos, <i>halluces</i> anchos, hipospadia, error refractivo, anomalías dentales, respuesta inmune alterada, variante reportada: p.N441K
Alemania	Harrer <i>et al.</i> , 2022	M ¹⁷	5 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, variante reportada: p.L838R
China	Che <i>et al.</i> , 2022	H (2) M (2) ¹³	3 años 8 meses, 3 años 10 meses, 11 años y 35 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, rasgos autistas, cejas delgadas, hipertelorismo, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, anomalías dentales, dificultad en la alimentación, epilepsia, respuesta inmune alterada, alergias, variantes reportadas: c.427 + 1G >A, c.2461_2462ins, c.427 + 1G >A, c.427 + 1G > A
Japón	Eto <i>et al.</i> , 2022	H ¹²	5 años	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, rasgos autistas, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, craneosinostosis, dificultad en la alimentación, alergias, variante reportada: p.H818Rfs*31
China	Yu <i>et al.</i> , 2023	H ²	4 años 5 meses	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, craneosinostosis, variante reportada: p.Phe403Serfs*2
México	Paciente reportado	H	4 años 6 meses	Déficit intelectual, retraso del lenguaje, retraso del desarrollo motor, cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, nariz prominente, <i>filtrum</i> largo, bermellón de labio superior delgado, craneosinostosis, anomalías dentales, dificultad en la alimentación, respuesta inmune alterada, alergias, variante reportada: p.Asp122ArgfsTer4

H: hombre; M: mujer

Modificación de Lessel *et al.*, 2018³



del control de la neurogénesis hipocampal a través de complejos inhibitorios ciclinas-dependientes de cinasas. También, regula el desarrollo de las proyecciones neuronales de la capa profunda corticoespinal y neuronas espinosas medias del cuerpo estriado.^{17,18}

Otras características descritas han sido: ectopia moderada de la amígdala, hipoplasia del globo pálido, agenesia de cuerpo calloso, errores refractivos, dificultad en la alimentación e, incluso, hernia diafragmática congénita.² Además de dismorfias faciales leves, como cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, nariz prominente, *filtrum* liso y bermellón del labio superior delgado.^{3,19}

De acuerdo con los reportes publicados, se sugiere que las variantes genéticas determinan el cuadro clínico de cada paciente debido a que condicionan la funcionalidad de la proteína BCL11B. La caracterización de las variantes genéticas es importante debido a que nos ayudan a describir las características esperadas en los pacientes, así como la historia natural de la enfermedad para poder realizar un abordaje multidisciplinario;²⁰ además, es de gran ayuda para poder determinar la penetrancia y la expresividad variable de la enfermedad. Esto representa una interrogante acerca de que la aparición de los síntomas pudiera depender de otros factores, como la edad o el sexo; en este sentido, se podrían establecer criterios para vigilancia dirigida, de acuerdo con la información que se va reportando de la correlación genotipo-fenotipo.

El paciente reportado cursa con variante de cambio del marco de lectura con síntesis de una proteína trunca y los datos que hasta este momento se identifican son: déficit intelectual, retraso del lenguaje y del desarrollo psicomotor, plagiocefalia por prominencia occipital izquierda; sus características faciales incluyen: cejas delgadas, fisuras palpebrales pequeñas, nariz prominente, *filtrum* largo, el bermellón del labio superior delgado, boca pequeña, apiña-

miento dental, hipodoncia, infecciones de vías respiratorias de repetición y problemas con la alimentación, tal como los casos descritos en la literatura de pacientes con variantes de cambio del marco de lectura.

Se brindó el asesoramiento genético a la familia, sin embargo, la escasa información disponible en la literatura representa una limitante para el seguimiento del paciente. Por ello, se mantienen en consultas periódicas y se brindan datos de alarma de acuerdo con las otras manifestaciones reportadas en la literatura y que aún no las ha presentado el paciente.

Conclusiones

De acuerdo con la información disponible, la variante detectada no ha sido descrita en la literatura, y es el primer caso reportado de esta patología en población mexicana. Las manifestaciones clínicas del paciente son semejantes a las de IDDSFTA descritas en la literatura, lo que sustenta que esta variante probablemente patogénica sea la etiología del fenotipo en nuestro paciente.

Las variantes del gen *BCL11B* presentan una alta heterogeneidad alélica y fenotípica, por lo que es importante reportar los casos identificados con las características clínicas que presentan, así como investigar a profundidad las vías por las cuales causan las manifestaciones clínicas en los pacientes y descifrar la historia natural de la enfermedad para desarrollar estrategias terapéuticas para nuestros pacientes.

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

Referencias

1. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. INTELLECTUAL DEVELOPMENTAL DISORDER WITH SPEECH DELAY, DYSMORPHIC FACIES, AND T-CELL ABNORMALITIES; IDDSFTA. Baltimore, MD, EUA: Johns Hopkins University; 2018. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/618092>
2. Yu Y, Jia X, Yin H, et al. A novel variant in BCL11B in an individual with neurodevelopmental delay: A case report. *Mol Genet Genomic Med.* 2023;11(4):e2132. doi: 10.1002/mgg3.2132.
3. Lessel D, Gehbauer C, Bramswig NC, et al. BCL11B mutations in patients affected by a neurodevelopmental disorder with reduced type 2 innate lymphoid cells. *Brain.* 2018;141(8):2299-2311. doi: 10.1093/brain/awy173.
4. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. IMMUNODEFICIENCY 49; IMD49. Baltimore, MD, EUA: Johns Hopkins University; 2016. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/617237>
5. Prasad M, Balci TB, Prasad C, et al. BCL11B-related disorder in two canadian children: Expanding the clinical phenotype. *Eur J Med Genet.* 2020;63(9):104007. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.104007.
6. Wang Y, Zhang F, Gao N, et al. Differential expression of BCL11b and CDKN2A in CD30-positive peripheral T cell lymphoma: Retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(46):e35531. doi: 10.1097/MD.00000000000035531.
7. Lu HY, Sertori R, Contreras AV, et al. A Novel Germline Heterozygous BCL11B Variant Causing Severe Atopic Disease and Immune Dysregulation. *Front Immunol.* 2021;12:788278. doi: 10.3389/fimmu.2021.788278.

8. Gaillard L, Goverde A, van den Bosch QCC, et al. Case Report and Review of the Literature: Congenital Diaphragmatic Hernia and Craniosynostosis, a Coincidence or Common Cause? *Front Pediatr.* 2021;9:772800. doi: 10.3389/fped.2021.772800.
9. Goos JAC, Vogel WK, Mlcochova H, et al. A de novo substitution in BCL11B leads to loss of interaction with transcriptional complexes and craniosynostosis. *Hum Mol Genet.* 2019;28(15):2501-2513. doi: 10.1093/hmg/ddz072.
10. Ang PS, Matrongolo MJ, Zietowski ML, et al. Cranium growth, patterning and homeostasis. *Development.* 2022;149(22):dev201017. doi: 10.1242/dev.201017.
11. Daher MT, Bausero P, Agbulut O, et al. Bcl11b/Ctip2 in Skin, Tooth, and Craniofacial System. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:581674. doi: 10.3389/fcell.2020.581674.
12. Eto K, Machida O, Yanagishita T, et al. Novel BCL11B truncation variant in a patient with developmental delay, distinctive features, and early craniosynostosis. *Hum Genome Var.* 2022;9(1):43. doi: 10.1038/s41439-022-00220-x.
13. Che F, Tie X, Lei H, et al. Identification of two novel variants of the BCL11B gene in two Chinese pedigrees associated with neurodevelopmental disorders. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:927357. doi: 10.3389/fnmol.2022.927357.
14. Punwani D, Zhang Y, Yu J, et al. Multisystem Anomalies in Severe Combined Immunodeficiency with Mutant BCL11B. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2165-2176. doi: 10.1056/NEJMoa1509164.
15. Qiao F, Wang C, Luo C, et al. A De Novo heterozygous frameshift mutation identified in BCL11B causes neurodevelopmental disorder by whole exome sequencing. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(9):e897. doi: 10.1002/mgg3.897.
16. Homma TK, Freire BL, Honjo Kawahira RS, et al. Genetic Disorders in Prenatal Onset Syndromic Short Stature Identified by Exome Sequencing. *J Pediatr.* 2019;215:192-198. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.024.
17. Harrer P, Leppmeier V, Berger A, et al. A de novo BCL11B variant case manifesting with dystonic movement disorder regarding the article "BCL11B-related disorder in two canadian children: Expanding the clinical phenotype (Prasad et al., 2020)". *Eur J Med Genet.* 2022;65(11):104635. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104635.
18. Yang S, Kang Q, Hou Y, et al. Mutant BCL11B in a Patient With a Neurodevelopmental Disorder and T-Cell Abnormalities. *Front Pediatr.* 2020;8:544894. doi: 10.3389/fped.2020.544894.
19. Alfei E, Cattaneo E, Spaccini L, et al. Progressive Clinical and Neuroradiological Findings in a Child with BCL11B Missense Mutation: Expanding the Phenotypic Spectrum of Related Disorder. *Neuropediatrics.* 2022;53(4):283-286. doi: 10.1055/s-0041-1736193.
20. Roa-Bautista A, López-Duarte M, Paz-Gandiaga N, et al. Deletion in the BCL11B Gene and Intellectual Developmental Disorder with Speech Delay, Dysmorphic Facies, and T-cell Abnormalities - a Case Report. *EJIFCC.* 2022;33(4):325-333.

Bacteriemia por *Clostridiodes difficile*. Primer caso reportado en México

Clostridiodes difficile bacteremia.
First mexican case report

Iván González-Godínez^{1a}, Edgar Carrillo-Vázquez^{1b}, Ana Laura Garduño-Ortiz^{2c}, Sebastián Enrique Chacón-Hernández^{3d}, Homero Antonio Hevia-Del Puerto Cabrera^{3e}

Resumen

Introducción: la bacteriemia por *Clostridiodes difficile* (BCD) se presenta en menos del 1% de los casos, sin embargo, con un importante incremento de la mortalidad. El objetivo de este reporte es reportar el primer caso de BCD en México, enfatizando la falta de directrices en el tratamiento.

Caso clínico: paciente mujer de 42 años con antecedente de obesidad mórbida y procesos tromboticos crónicos, quien es hospitalizada con sospecha de proceso neumónico atípico adquirido en la comunidad, recibiendo múltiples regímenes de antibioticoterapia, con posterior infección por *Clostridiodes* sin datos de severidad. Se le ofrece tratamiento completo oral a base de vancomicina con mejoría; sin embargo, presenta recaída y es ingresada en Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con sintomatología (dolor abdominal, evacuaciones diarreicas y fiebre). Durante su evaluación se identifica la presencia *C. difficile* en sangre mediante espectrofotometría de masas, iniciándose tratamiento a base de metronidazol intravenoso durante 10 días con adecuada evolución y sin nuevas recaídas.

Conclusión: la BCD es una presentación clínica excepcional, presentándose particularmente en pacientes con trastornos gastrointestinales preexistentes. El metronidazol IV demostró eficacia terapéutica en el presente caso, por lo que podría considerarse como una opción terapéutica eficaz y ampliamente disponible en las unidades hospitalarias de México.

Abstract

Background: *Clostridiodes difficile* bacteremia (CDB) develops in less than 1% of all the cases, nonetheless, with a significant increase in mortality. The objective of the present article is to report the first case of CDB in the Mexican population, empathizing with the treatment difficulty derived from the lack of consensus.

Clinical case: A 42-year-old female with previous history of chronic thromboembolic pathologies and grade III obesity, develops community acquired atypical pneumonia requiring hospitalization, having parenteral antibiotics. During hospitalization, non severe *C. difficile* infection was concluded and started treatment with Vancomycin for 10 days. One week later the patient presented to the emergency department at HES CMN SXXI with gastrointestinal symptomatology, mostly epigastric pain, fever and diarrhea. After proper approach, *C. difficile* was isolated in blood cultures through mass spectrophotometry analysis, for which a 10-day treatment of metronidazole was prescribed with resolution of the infection being discharged afterwards.

Conclusion: CDB is an exceptional and lethal clinical condition, mainly seen in patients with previous gastrointestinal diseases. IV Metronidazole demonstrated therapeutic efficacy in this case report and could be a successful and available therapeutic option in Mexican health care units.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Servicio de Infectología. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Laboratorio de Microbiología. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 47 “Vicente Guerrero”, Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-0917-638X^a, 0009-0005-0112-6195^b, 0009-0002-5902-6398^c, 0009-0000-0197-5588^d, 0009-0007-6991-5531^e

Palabras clave

Infecciones
Bacteriemia
Diarrea
Consenso

Keywords

Infections
Bacteremia
Diarrhea
Consensus

Fecha de recibido: 28/05/2024

Fecha de aceptado: 05/08/2024

Comunicación con:

Iván González Godínez

 ivnglez@gmail.com

 55 4448 6090

Cómo citar este artículo: González-Godínez I, Carrillo-Vázquez E, Garduño-Ortiz AL *et al.* Bacteriemia por *Clostridiodes difficile*. Primer caso reportado en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6258. doi: 10.5281/zenodo.13306825

Introducción

La infección por *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) representa la principal causa de diarrea asociada a los cuidados de la salud a nivel mundial, lo que implica una carga económica y social para los sistemas de salud a nivel mundial.^{1,2} *C. difficile* puede encontrarse en el ambiente y como colonizador del intestino en hasta el 20% de los residentes de asilos y nosocomios, y hasta en un 10% de la población general.^{3,5,6} El primer caso de bacteriemia por *C. difficile* reportado en la literatura data de 1962 en un paciente neonato que únicamente se manifestó con síntomas inespecíficos, entre los que destacaron: tos, coriza y anorexia.³ Desde entonces se han reportado algunos casos esporádicos alrededor del mundo, en el año 2009 se tenía conocimiento de 15 casos de bacteriemia por *C. difficile* (BCD) reportados en la literatura, 12 de ellos con aislamientos polimicrobianos en hemocultivos.³ Cabe mencionar que el incremento en el número de casos a nivel mundial y la severidad de la presentación clínica se relacionan directamente con el uso irracional de antimicrobianos, principalmente a nivel hospitalario.⁴

Microbiología

Clostridioides difficile (previamente denominado como *Clostridium difficile*) fue renombrado taxonómicamente en el año 2015, debido a las diferencias genéticas del RNA mensajero con el género *Clostridium*, se reclasificó como un género distinto: *Clostridioides*. Es un bacilo Gram positivo, anaerobio estricto y formador de esporas.⁷ Las esporas son ovales, subterminales y generan una “hinchazón” de la porción terminal de la célula. Generalmente, la esporulación toma dos días en medios enriquecidos, proceso que se puede acelerar con la adición de taurocolato de sodio al 0.1%.⁷ Este germen crece rápidamente en medios de cultivo enriquecidos (agar sangre o chocolate), y se caracteriza por producir colonias circulares de 2 a 5 mm, planas, o discretamente convexas de color gris opaco o blanquecino, también (*in vitro*) produce un característico aroma a “granja” o “corral”. Bajo la luz ultravioleta, las cepas producen una coloración verdosa pálida, fluorescente y evanescente.⁷ *C. difficile* produce dos enterotoxinas, denominadas *toxina A* y *toxina B*. La *toxina A*, codificada en el gen *tcdA*, se caracteriza por tener propiedades quimiotácticas para neutrófilos. La *toxina B* (en el gen *tcdB*), es hasta 10 veces más potente que la *toxina A*, y mediante la despolimerización de la actina produce destrucción del citoesqueleto celular en los enterocitos. En los últimos años se han reportado casos de infección por cepas mutantes hipervirulentas que se caracterizan por la ausencia de producción de *toxina B*, y este tipo de cepas también se ha asociado a un mayor riesgo de BCD.^{8,9} Es de vital importancia notar la diferencia entre la toxemia producida por la liberación de toxinas del germen y la afec-

tación directa por el germen a órganos extraintestinales a través de la diseminación hematológica, esta última siempre se considera una entidad de mayor mortalidad.^{8,10}

Presentación clínica

Habitualmente, la diarrea asociada a *C. difficile* es precedida por el uso de antimicrobianos y puede presentarse días o semanas tras el uso de estos. Las heces generalmente son líquidas y fétidas, ocasionalmente pueden acompañarse de hematoquecia, moco o lientería. Las manifestaciones más severas de la enfermedad son: íleo paralítico, megacolon tóxico y choque (séptico o tóxico).^{11,12} *C. difficile* no suele tener tropismo por tejidos extraintestinales, sin embargo, mediante la irrupción de la mucosa intestinal, puede diseminarse por vía hematológica y producir bacteriemia en menos del 1% (0.17% - 0.61%) de los casos.¹³ A pesar de su capacidad para producir bacteriemia, la invasión de tejidos extraintestinales por *C. difficile* es extremadamente rara; las infecciones extraintestinales más frecuentemente reportadas por esta bacteria en la literatura son: osteomielitis, infección de prótesis articulares, peritonitis, abscesos viscerales y empiemas.¹⁴ Se presupone que la BCD se desarrolla con más frecuencia en pacientes con alteraciones gastrointestinales previas, generalmente de índole inflamatorio, lo que promueve la disregulación del sistema inmunológico a nivel intestinal y, en consecuencia, la traslocación bacteriana.¹⁵ Escasos reportes de BCD se encuentran en la literatura, pero se destacan los referidos por Zhao *et al.* quienes han reportado el caso de un paciente pediátrico con bacteriemia con diseminación a tejidos blandos, resultante de una fractura de tibia derecha.¹⁶ Alqurashi *et al.* reportaron el caso de una paciente con antecedente de anemia de células falciformes, con desarrollo de artritis séptica secundaria a BCD.^{17,18}

Caso clínico

Paciente mujer de 42 años, con antecedente de obesidad mórbida de más de 15 años de diagnóstico, trombosis venosa profunda de 1 año de diagnóstico y actualmente en tratamiento anticoagulante, síndrome de apnea obstructiva del sueño de 2 meses de diagnóstico. La paciente inicia con la presencia de síntomas respiratorios y disnea, lo que la obliga a acudir a valoración médica, se integra diagnóstico de neumonía atípica y se aísla *Pseudomonas aeruginosa* en muestra respiratoria, recibió tratamiento antimicrobiano a base de meropenem y amikacina por más de 7 días. Posteriormente, inicia con evacuaciones diarreicas y se concluye infección por *C. difficile* por lo que se decide inicio de tratamiento antimicrobiano a base de vancomicina (125 mg vía oral cada 6 horas por 10 días). La paciente presentó

remisión de evacuaciones diarreas y se decidió su egreso sin aparentes complicaciones. Diez días posteriores a su egreso, la paciente presentó hiporexia, escalofríos y un pico febril aislado de 38 °C y, más adelante, se agregaron evacuaciones diarreas (Bristol 6) en tres ocasiones con moco y hematoquecia, acompañadas de náusea y emesis de contenido gastroalimentario en dos ocasiones; no obstante, la paciente decidió automedicarse con paracetamol y no acudir a valoración médica. Una semana después, presenta deterioro clínico (somnia) y es llevada por sus familiares a atención médica de urgencias. Se decide su hospitalización en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y se inicia reanimación hídrica. A la exploración física destacan los siguientes signos vitales, TA: 107/52, FC: 103, FR: 24, T: 36.5° C y SatO2: 80%. Se encuentra con abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo, doloroso a la palpación media y profunda en epigastrio y marco cólico. Durante su hospitalización se identifican síntomas irritativos urinarios, acompañados de puntos ureterales positivos, se integra diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU) y se inicia tratamiento antimicrobiano empírico a base de imipenem con mejoría de los síntomas, sin embargo, a pesar del tratamiento, persiste con elevación gradual de leucocitos (cuadro I) y evacuaciones diarreas. Se realiza nuevamente prueba de GDH (glutamato deshidrogenasa) y toxinas A/B con resultado positivo y, al mismo tiempo, se identifica aislamiento de *Escherichia coli* (*E. coli*) y *C. difficile* mediante espectrofotometría de masas (equipo VITEK MS®) en

hemocultivos tomados a su ingreso (cuadro II). Se decide iniciar con tratamiento antimicrobiano con metronidazol (500 mg) vía intravenosa cada 6 horas (debido a que el metronidazol es el tratamiento intravenoso recomendado para casos complicados de infección por *C. difficile*) y vancomicina (500 mg) vía oral cada 6 horas, completando 10 días de tratamiento total. Se realizaron nuevos hemocultivos a los 7 días de tratamiento antimicrobiano que se reportaron sin desarrollo microbiológico. Al término del tratamiento se decide el egreso de la paciente con remisión total de los síntomas gastrointestinales y urinarios, y se mantuvo en vigilancia estrecha de datos de nueva recaída. A los 3 meses posteriores al término del tratamiento, la paciente se encuentra sin evidencia de recaída por *C. difficile*.

Discusión

En el presente caso se identifica una paciente mujer en la quinta década de la vida con manifestación extraintestinal de infección por *C. difficile*. Durante su abordaje se aíslan *K. pneumoniae* fenotípicamente sensible en cultivo urinario, así como *E. coli* fenotipo BLEE en hemocultivo. Sin embargo, se logra visualizar mediante microscopía directa microorganismos Gram positivos en forma de bastones y formadores de esporas, por lo que se realiza la resiembra de la colonia en anaerobiosis y, 48 horas después, se aprecia crecimiento de bacilos Gram positivos con formas esporuladas en la tinción de Gram (figura 1), mismas que

Cuadro I Analítica clínica

Estudio	06/03/2024	07/03/2024	08/03/2024	11/03/2024	12/03/2024	13/03/2024
Hemoglobina (g/L)	12.1	12.4	11.5	10.6	10.5	10.7
Leucocitos (µL)	19.0 X 10 ³	18.6 X 10 ³	14.7 X 10 ³	10.1 X 10 ³	9.7 X 10 ³	13.5 X 10 ³
Neutrófilos (µL)	16.4 X 10 ³	14.3 X 10 ³	14.3 X 10 ³	6.4 X 10 ³	6.6 X 10 ³	10.0 X 10 ³
Plaquetas (µL)	117 X 10 ³	110 X 10 ³	126 X 10 ³	283 X 10 ³	344 X 10 ³	385 X 10 ³
PCT	-	8.12	-	-	-	-
PCR	-	3.72	-	-	-	-

PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva

Cuadro II Pruebas microbiológicas

Estudio	06/03/2024	13/03/2024
GDH	-	> 95.0 U
Toxinas AB	-	88.2 U
Coprocultivo	-	<i>E. histolytica</i>
Urocultivo	<i>K pneumoniae</i> WT	-
Hemocultivo periférico	<i>E. coli</i> <i>C. difficile</i> (VITEK MS®)	-
Hemocultivo catéter venoso central	<i>E. coli</i> BLEE <i>C. difficile</i> (VITEK MS®)	-

GDH: glutamato deshidrogenasa

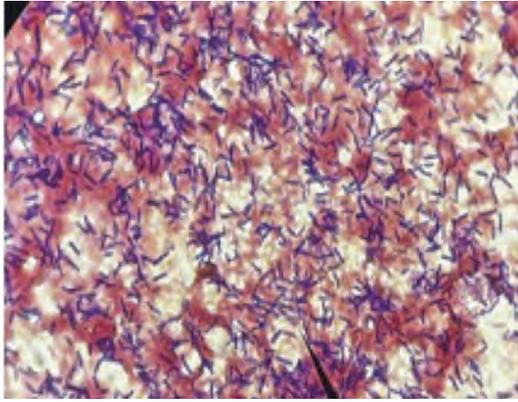


Figura 1 Bacilos Gram positivos, delgados, en formación de empalizada en tinción de Gram

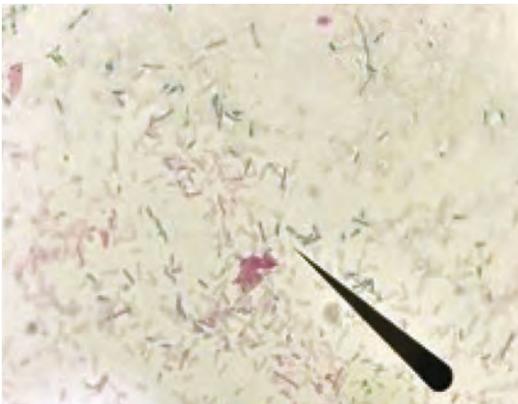


Figura 2 Bacilos Gram positivos alargados teñidos mediante técnica de Schaeffer Fulton, se pueden observar de color verde las esporas de los bacilos

se confirman mediante tinción verde de malaquita, también conocida como tinción de Schaeffer-Fulton (figura 2).

En esta paciente se encontró un evento de bacteriemia polimicrobiana secundaria a traslocación intestinal bacteriana, similar a lo reportado por Zhang *et al.* en 2022, quienes reportaron aislamiento de *pseudomonadaceae* específicamente.¹⁹

El presente caso se considera de interés clínico por distintas situaciones:

1. La BCD es poco frecuente y, hasta el momento, no se ha encontrado ningún caso reportado en la literatura mexicana, lo que implica que la bacteriemia por este tipo de microorganismos anaerobios siempre debe considerarse en los casos de colitis severa por *C. difficile*, incluso ante la ausencia de diarrea como el síntoma pivote clásico, tal como se ha reportado en otras publicaciones.²⁰

2. Siendo una entidad poco frecuente, la BCD no tiene un tratamiento específico y no existe un consenso (nacional o internacional) sobre la mejor opción terapéutica para esta manifestación extraintestinal, por ello se realiza el reporte del presente caso con éxito terapéutico después de 10 días con metronidazol vía intravenosa.

Actualmente se han identificado cerca de 200 casos de BCD en la literatura mundial (ninguno de ellos descrito previamente en nuestro país), reportándose casos de esta complicación hasta 12 meses después de la infección primaria e, incluso, en pacientes aparentemente inmunocompetentes y sin comorbilidades, aunque está más frecuentemente reportada en paciente con enfermedades hematológicas (anexo 1).^{21,22,23}

Doufair *et al.* reportaron una mortalidad cruda en casos de BCD del 35%, muy similar a otras tasas reportadas que oscilan entre el 20 y 53%, encontrando una gran variabilidad dada la dificultad en la medición de las muertes asociadas a esta entidad debido a su poca frecuencia y la gravedad de las comorbilidades subyacentes en muchos casos.²⁴ La BCD es una rara y agresiva manifestación extraintestinal de la enfermedad, cuyo tratamiento ideal aún permanece incierto. En la mayoría de los casos existen condiciones gastrointestinales coexistentes que facilitan el paso del germen al torrente sanguíneo y, en consecuencia, su diseminación. En el presente caso se observan múltiples factores de riesgo que pudieron contribuir al desarrollo de bacteriemia por el germen: el estado proinflamatorio derivado de la obesidad mórbida y los múltiples eventos tromboticos vasculares con repercusión al sistema portal.²⁴ Se consideró el inicio de tratamiento intravenoso a base de metronidazol durante un periodo tentativo de 10 días, considerando la bacteriemia como un criterio de severidad, sin embargo, la bacteriemia no está considerada en ninguna escala de severidad de infección por *C. difficile*, y muchos cuestionamientos pueden quedar inconclusos al respecto de este caso debido a la poca información disponible en la literatura.

Conclusiones

El reporte del presente caso se justifica por la brecha de conocimiento que existe en el tratamiento de la BCD y el aumento de la mortalidad que esta representa.²⁵ La ausencia de un consenso sobre el manejo de la BCD pudiera impactar notablemente en la toma de decisiones terapéuticas y en la evolución de la enfermedad, ensombreciendo el pronóstico sobre todo en pacientes gravemente enfermos. Es imperativo el desarrollo de un consenso de tratamiento que contemple no solo el manejo de complicaciones extraintestinales de la infección por *C. difficile*, si no que integre algoritmos diagnósticos complementarios en pacientes

con datos de severidad o recaídas. Estudios poblacionales pudieran determinar grupos de alto riesgo en los que la intervención oportuna impactaría directamente en la evolución del paciente.

El presente caso lleva al desarrollo de varias conclusiones:

1. Es primordial el desarrollo de estrategias para el abordaje diagnóstico ante la sospecha de manifestaciones extraintestinales por *C. difficile*. Por ejemplo: la toma de hemocultivos en caso de infección con criterios de severidad y la implementación de aislamientos en medios de anaerobiosis en casos de severidad.
2. La necesidad de identificar la mejor estrategia diagnóstica en casos de recaída de *C. difficile*. Es importante recordar que los estudios diagnósticos en heces (GDH, toxinas A y B, cultivo de anaerobios y PCR para *C. difficile*) pueden persistir positivos hasta por 1 a 3 meses después de haber recibido tratamiento, sin que esta positividad implique enfermedad activa necesariamente.
3. La terapéutica a utilizar considerando el sitio de infección extraintestinal: siempre debe tenerse en consideración que, por vía oral, la vancomicina tiene un índice de absorción menor al 3%, por ello no debe considerarse una opción terapéutica para las manifestaciones extraintestinales de esta enfermedad. La duración del tratamiento y el seguimiento que se le debe dar a estos pacientes también es incierta. La respuesta a estas interrogantes podría condicionar un cambio en el com-

portamiento epidemiológico de esta entidad, pudiéndose incluir directrices para su diagnóstico y tratamiento en las guías de práctica clínica internacionales y/u optimizando de manera integral el manejo del paciente con infección extraintestinal por *C. difficile*.

En este caso, se reporta éxito terapéutico para BCD con el uso de metronidazol vía intravenosa, lo que podría ser una excelente opción terapéutica para la población mexicana, tomando en consideración el poco riesgo de interacciones con otros fármacos, poco riesgo de efectos adversos, bajo costo y su amplia disponibilidad en la mayoría de las unidades hospitalarias del país. No obstante, hace falta más evidencia e información para poder realizar recomendaciones nacionales o internacionales sobre las mejores opciones terapéuticas para esta entidad extraintestinal.

Agradecimientos

Gracias al personal del laboratorio de Microbiología del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, por las facilidades y procesamiento de las muestras microbiológicas para el desarrollo del presente 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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Jorge L, Azula N, Smayevsky J, et al. Incidencia, características clínicas y evolución de la infección por Clostridioides difficile. Medicina (B Aires). 2021;81(6):931-8. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002576802021000800931
2. Sinnathamby ES, Mason JW, Flanagan CJ, et al. Clostridioides difficile infection: A clinical review of pathogenesis, clinical considerations, and treatment strategies. Cureus. 2023;15(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.51167>
3. Chatterjee T, Roy M, Ahmad S. Treatment of Extra-Intestinal Clostridioides difficile Abscess following Acute Appendicitis. Eur J Case Rep Intern Med. 2022;9(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36299836/>
4. Bonda S, Lee K, Rovig J, et al. Clostridium bacteremia and its implications: A case report. IDCases. 2022;29:e01516. doi: 10.1016/j.idcr.2022.e01516.
5. Berkefeld A, Berger FK, Gärtner BC, et al. Clostridioides (Clostridium) difficile pacemaker infection. Open Forum Infect Dis. 2020;7(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa487>.
6. Czepiel J, Krutova M, Mizrahi A, et al. Mortality Following Clostridioides difficile Infection in Europe: A Retrospective Multi-center Case- Clostridium bacteraemia and its implications: A case report. Control Study. Antibiotics. 2021;10(3):299. doi: 10.3390/antibiotics10030299.
7. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, et al. Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. Anaerobe. 2016;40:95-9. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008.
8. Ruiz RPA, Vargas CHA, Maila HFG. Enterocolitis por Clostridium difficile: una revisión de la literatura. 2023;6(1). Disponible en: <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/161>.
9. Kachrimanidou M, Protonotariou E, Kaiifa G et al. Bacteraemia due to a toxin A-negative, B-positive Clostridioides difficile ribotype 017 strain. Anaerobe. 2020;63:102195. doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102195.
10. Markantonis JE, Fallon JT, Madan R, et al. Clostridioides difficile Infection: Diagnosis and Treatment Challenges. Pathogens. 2024;13(2):118. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-0817/13/2/118>.
11. Guzmán-Rodríguez N, Guzmán M. Clostridioides difficile: Infección, Diagnóstico y Tratamientos Prometedores. Revisión

- Bibliográfica. Ciencia Latina. 2023;7(6):3033-45. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/8900>.
12. Di Bella S, Sanson G, Monticelli J, et al. Clostridioides difficile infection: history, epidemiology, risk factors, prevention, clinical manifestations, treatment, and future options. Clin Microbiol Rev. 2024:e0013523.
 13. Gupta A, Patel R, Baddour LM et al. Extraintestinal Clostridium difficile infections: a single-center experience. Mayo Clin Proc. 2014;89(11):1525-36. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.012.
 14. Astor-Molero S, Vázquez-Temprano N, Camacho-Zamora P et al. Prosthesis joint infection due to Clostridioides difficile and literature review. Rev Esp Quimioter. 2023;36(6):638-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.37201/req/037.2023>.
 15. Kaufman E, Liska D, Rubinshteyn V et al. Clostridium difficile bacteraemia. Surg Infect (Larchmt). 2013;14(6):559-60. doi: 10.1089/sur.2013.055.
 16. Lim J, Zaw C, Abramson S et al. Clostridium difficile Bacteraemia as a Rare Presentation of Polymicrobial Pyogenic Liver Abscesses and Its Management Challenges. Case Rep Gastroenterol. 2023;17(1):264-268. doi: 10.1159/000531892.
 17. Lee NY, Huang YT, Hsueh PR et al. Clostridium difficile bacteraemia, Taiwan. Emerg Infect Dis. 2010;16(8):1204-10. doi: 10.3201/eid1608.100064.
 18. Urbán E, Terhes G, Gajdács M. Extraintestinal Clostridioides difficile Infections: Epidemiology in a University Hospital in Hungary and Review of the Literature. Antibiotics (Basel). 2020; 9(1):16. doi: 10.3390/antibiotics9010016.
 19. Zhang DT, Cai CW, Thomas DG, et al. Polymicrobial bacteraemia with Clostridioides difficile and Pseudomonas aeruginosa in an elderly man following antibiotic use. BMJ Case Rep. 2022;15(4):e248844. doi: 10.1136/bcr-2022-248844.
 20. Hai Z, Peng Zhen L, Juan M, et al. Extraintestinal Clostridioides difficile infection. IDCases. 2020;22:e00921. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00921.
 21. Alqurashi M, Madani B, Mursi M. Clostridioides difficile Bacteraemia and Septic Arthritis in a Sickle Cell Disease Patient. Eur J Case Rep Intern Med. 2022;9(3):003243. doi: 10.12890/2022_003243.
 22. Amaya SL, Rosa ES, Sergio GF. Extraintestinal Clostridioides difficile infection: Septic arthritis 12 months after colitis. Anaerobe. 2021;69:102318. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102318.
 23. Tat J, Krajden S, Patel SN. Early diagnosis of monomicrobial Clostridioides difficile bacteraemia in a patient without colitis. J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can. 2023;8(3):236-240. doi: 10.3138/jammi-2022-0014.
 24. Doufair M, Eckert C, Drieux L et al. Clostridium difficile bacteraemia: Report of two cases in French hospitals and comprehensive review of the literature. IDCases. 2017;8:54-62. doi: 10.1016/j.idcr.2017.03.012.
 25. Abreu y Abreu AT, Velarde-Ruiz Velasco JA, Zavala-Solares MR et al. Consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por Clostridium difficile. Rev Gastroenterol Mex. 2019;84(2):204-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.12.001>.

Anexo 1

Casos reportados en la literatura

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso.
Arabia Saudita	2022	Mujer	21	Paciente femenina de 21 años de edad con antecedente de anemia de células falciformes, acude al servicios de urgencias por dolor articular agudo rodilla derecha, con previo uso de ciprofloxacino por 3 meses por infección de vías urinarias. La paciente es diagnosticada con artritis séptica, con aislamiento de <i>C. difficile</i> en sangre.
China	2018	Hombre	28	Masculino 28 años de edad es hospitalizado por fractura conminuta segmento medio tibia derecha, recibiendo antibioticoterapia a base de cefuroxima, con posterior desarrollo de infección por Clostridioides.
España	1998	Hombre	3	Paciente masculino de 3 años de edad con antecedente de talasemia menor y diagnóstico de tonsilitis recibió tratamiento empírico a base de amoxicilina/clavulanato, con posterior cambio a cefixima 3 días después terminado tratamiento. Posteriormente el paciente desarrolla fiebre y derrame pericárdico por <i>C. difficile</i> .
Estados Unidos	1959	Hombre	65	Paciente masculino de 65 años de edad con dolor pleurítico, se aislado <i>C. difficile</i> de líquido pleural, con posterior aislamiento de <i>P. aeruginosa</i> y <i>S. aureus</i> .
Estados Unidos	1957	Hombre	5 meses	Lactante masculino de 5 meses de edad con coriza, tos y anorexia. Hemocultivos no aislaron otro micro organismo que no fuera <i>C. difficile</i> .

Arritmia como primer síntoma de los tumores cardíacos neonatales: reporte de caso

Arrhythmia as the first symptom of neonatal cardiac tumors: Case report

Óscar Andrés Ramírez-Terán^{1a}, Eduardo Tomás-Alvarado^{1b}

Resumen

Introducción: los tumores cardíacos neonatales son una patología poco frecuente, con una incidencia aproximada del 0.017% en autopsias y del 0.31% en ecografías obstétricas. El tumor cardíaco primario más frecuente son los rabdomiomas y sus manifestaciones clínicas son muy variables. La mayoría de los pacientes no requieren manejo terapéutico a excepción que exista compromiso hemodinámico, en los cuales una opción es el manejo quirúrgico que implica alta mortalidad. Los rabdomiomas suelen asociarse con la esclerosis tuberosa, enfermedad para la cual se ha utilizado fármacos como el everolimus o sirolimus.

Caso clínico: paciente hombre recién nacido sin antecedentes de importancia, en quien a la exploración física habitual se detectó una arritmia cardíaca. Posterior a la valoración por Cardiología pediátrica se determinó que el paciente tenía extrasístoles supraventriculares, además de múltiples masas intracardiacas que, por características imagenológicas, eran compatibles con rabdomiomas, por lo que se determinó que la causa de arritmia cardíaca era la presencia de múltiples tumores. Debido a la afección al sistema de conducción se utilizó everolimus y propranolol. A los 7 días se logró el control de las arritmias y a las 8 semanas se logró una resolución de los tumores.

Conclusiones: los rabdomiomas son tumores cardíacos asociados a esclerosis tuberosa, las complicaciones clínicas pueden ser manejados de manera eficaz con everolimus como en el caso presentado.

Abstract

Background: Neonatal cardiac tumors are a rare pathology, with an approximate incidence of 0.017% in autopsies and 0.31% in obstetric echographies. The most common primary cardiac tumor is rhabdomyomas and its clinical manifestations are highly variable. Most patients do not require therapeutic management unless there is hemodynamic compromise, in which one option is surgical management, which implies high mortality. Rhabdomyomas are usually associated with tuberous sclerosis, a disease for which drugs such as everolimus or sirolimus have been used.

Clinical case: Newborn male patient with no significant history, in whom a cardiac arrhythmia was detected during the routine physical examination. After the evaluation by Pediatric Cardiology, it was determined that the patient had supraventricular extrasystoles, in addition to multiple intracardiac masses that, due to imaging characteristics, were compatible with rhabdomyomas, so it was determined that the cause of cardiac arrhythmia was the presence of multiple tumors. Due to the condition of the conduction system, everolimus and propranolol were used. After 7 days, control of the arrhythmias was achieved and resolution of the tumors was achieved after 8 weeks.

Conclusions: Rhabdomyomas are cardiac tumors associated with tuberous sclerosis, clinical complications can be managed effectively with everolimus as in the case presented.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 17, Servicio de Cardiología Pediátrica. Cancún, Quintana Roo, México

ORCID: 0000-0003-3841-2003^a, 0000-0001-5474-3481^b

Palabras clave
Rabdomioma
Arritmias Cardíacas
Everolimus

Keywords
Rhabdomyoma
Arrhythmias, Cardiac
Everolimus

Fecha de recibido: 01/07/2024

Fecha de aceptado: 05/08/2024

Comunicación con:

Óscar Andrés Ramírez Terán
 oscart9999@gmail.com
 55 3479 5355

Cómo citar este artículo: Ramírez-Terán OA, Tomás-Alvarado E. Arritmia como primer síntoma de los tumores cardíacos neonatales: reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6313. doi: 10.5281/zenodo.13306836

Introducción

Los tumores cardíacos primarios son una patología poco frecuente, la incidencia en autopsias es del 0.017%¹ y en ecografía obstétrica la incidencia varía del 0.02%² al 0.31%.³ En revisiones sistemáticas el rabiomioma es el tumor cardíaco primario más frecuente, con una mortalidad acumulada en 30 días de 6.7%, seguido del mixoma y el fibroma.⁴ También, en series de ecocardiografía fetal se reporta como el más frecuente, con una asociación alta a esclerosis tuberosa.⁵ Las manifestaciones clínicas son muy variables,⁴ incluyendo: arritmia,⁶ obstrucción al flujo de salida ventricular,⁷ hidrops fetal,⁸ o, incluso, asintomáticos,⁹ con involución espontánea.

Debido a la etiología benigna de los rabiomiomas, la mayoría de los pacientes no requiere manejo terapéutico, solo vigilancia. Sin embargo, cuando existen compromiso hemodinámico o arritmias difíciles de controlar, una opción es la intervención quirúrgica.¹⁰ La mortalidad asociada a la cirugía puede ser del 8.2% y la recurrencia también puede manifestarse.¹⁰ Las complicaciones asociadas incluyen: síndrome de bajo gasto cardíaco, quilotórax, síndrome de fuga capilar y se producen hasta en un 16.6%,¹¹ por lo que el objetivo de la cirugía no es la resección completa, sino el restablecimiento de una hemodinámica normal, por lo que sigue siendo el método de elección en muchos centros hospitalarios.¹²

Los rabiomiomas suelen asociarse a la esclerosis tuberosa,¹³ una enfermedad genética neurocutánea autosómica dominante, que cursa con sobreactivación de la proteína diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), con múltiples manifestaciones sistémicas.¹⁴ En los últimos años se han utilizado inhibidores de mTOR, como el everolimus, para pacientes con rabiomiomas cardíacos tanto sintomáticos como asintomáticos, siendo una opción no invasiva a la resección quirúrgica.¹⁵ Los reportes de uso de inhibidores de mTOR han sido en su mayoría favorables, siendo usados en combinación con cirugía, antiarrítmicos o como monoterapia acorde a la presentación.¹⁶ En el caso del everolimus las dosis usadas son de 0.1-0.4 mg/día para mantener niveles séricos de 5 a 15 ng/mL con una regresión de las masas en todas las dosis usadas;¹⁷ sin embargo, se ha reportado una regresión de la masa obstructiva en 10 días con dosis de 0.3 mg/día.¹⁸ También se han descrito casos de arritmias asociadas a rabiomiomas que han tenido buena respuesta al uso del everolimus.¹⁹

Caso clínico

Paciente hombre recién nacido, hijo de madre de 20 años, quien cursó con adecuado control prenatal, sin antecedentes

hereditarios ni familiares significativos, ultrasonidos obstétricos reportados sin alteraciones. Nació por cesárea por detección de sufrimiento fetal a las 40 semanas de gestación, con peso de 3465 gramos y Apgar 8/9. En la exploración rutinaria se detectó arritmia cardíaca y se solicitó valoración por el servicio de Cardiología pediátrica.

A la exploración física el área precordial del paciente presentaba arritmia irregular, sin evidencia de distrés respiratorio, pulsos centrales de buena intensidad y llenado capilar de 2 segundos. El resto de la exploración fue asignológica. La radiografía fue normal.

El electrocardiograma mostró un ritmo irregular, con una frecuencia ventricular media de 155 latidos por minuto, con presencia de extrasístoles supraventriculares (figura 1).

Se realizó ecocardiograma con los siguientes hallazgos: anatomía secuencial habitual, así como múltiples lesiones redondeadas de contornos regulares adheridas al músculo cardíaco no móviles. Durante la evaluación ecocardiográfica también se constató la presencia de arritmia (figura 2).

Las lesiones no obstruían las válvulas, los tractos de salida ni el llenado ventricular (figura 3).

Las lesiones eran múltiples: en el ventrículo izquierdo una lesión intracavitaria de 10 x 9 x 11 mm; una lesión epicárdica de 10 x 4 x 2 mm, en la aurícula derecha 8 x 10 x 7 mm y ventrículo derecho masa en pared anterior de 10 x 4 x 2 mm (figura 4). Una lesión en la cuerda tendinosa de la válvula tricúspide y otra lesión en el septum interventricular (figura 5).

Debido a la presencia de múltiples masas tumorales con afectación del sistema de conducción, se inició tratamiento

Figura 1 Electrocardiograma



En la imagen se observa un electrocardiograma de 12 derivaciones con presencia de extrasístoles supraventriculares mostradas en flechas naranjas

Figura 2 Ecocardiograma

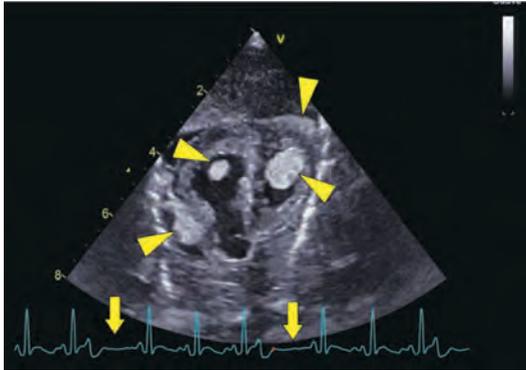


Imagen de ecocardiograma en eje subcostal. Las puntas de flecha señalan los rabiomiomas múltiples. Las flechas señalan las pausas compensatorias incompletas características de extrasístoles supraventriculares

Figura 3 Ecocardiograma Doppler



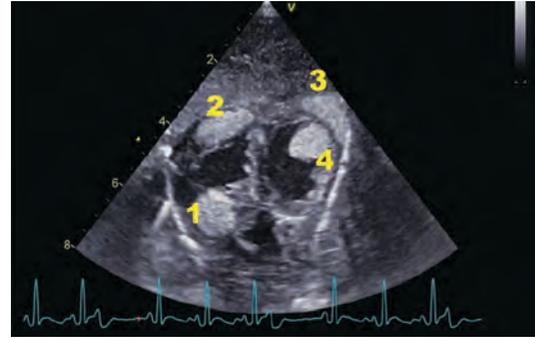
Imagen de ecocardiograma con Doppler color donde se observa un flujo sin obstrucción al ventrículo derecho (cabeza de flecha) en color rojo y se observa la salida del ventrículo izquierdo hacia la aorta (flecha amarilla).

con propranolol a dosis de 1.0 mg/kg cada 8 horas y everolimus a dosis de 1.0 mg/m²/día por vía oral cada 24 horas. Tres días después de iniciar el tratamiento con everolimus, el paciente mostró una disminución de la frecuencia de extrasístoles y dos semanas más tarde las masas cardiacas disminuyeron de tamaño.

Después de 7 días de vida el ritmo cardiaco era sinusal sin extrasístoles y se suspendió el propranolol. A las 8 semanas de seguimiento no se observaron masas miocárdicas y se suspendió el everolimus (figura 6).

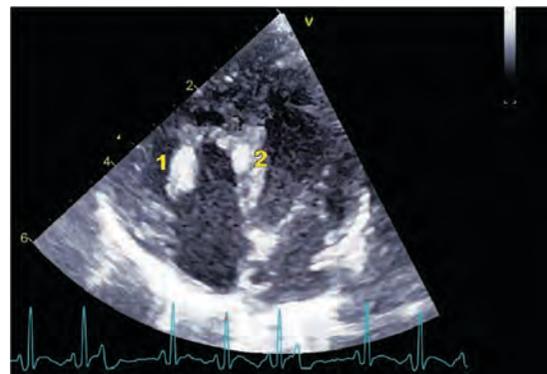
En el seguimiento a los 12 meses de no hubo recurrencia de arritmia ni de masas cardiacas.

Figura 4 Ecocardiograma eje subcostal



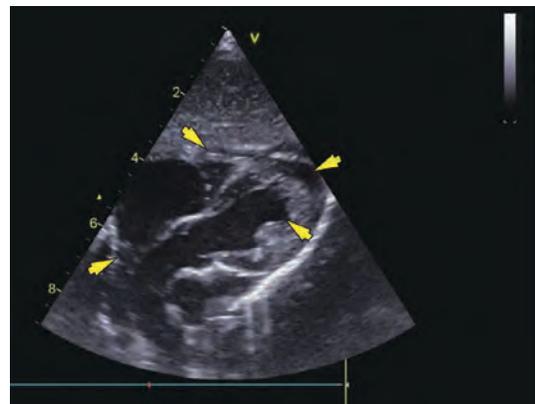
Ecocardiograma bidimensional donde se observan lesiones en 1) aurícula derecha, 2) ventrículo derecho, 3) ventrículo izquierdo epicardio, 4) ventrículo izquierdo intracavitario

Figura 5 Ecocardiograma eje subcostal



Eje de 4 cámaras donde se observan lesiones en cuerda tendinosa de válvula tricúspide (número 1) y en el septum interventricular (2)

Figura 6 Ecocardiograma eje subcostal



Ecocardiograma subcostal donde no se observan las lesiones previamente vistas (flechas)

Discusión

Ante la presencia de arritmias en el periodo neonatal siempre debe investigarse la causa, ya que, aunque una gran proporción son benignas, los pacientes con arritmias no benignas tienen alta tasa de mortalidad y recurrencia.²⁰ En el caso presentado, la arritmia detectada en la exploración rutinaria fue la clave para el diagnóstico temprano de tumores cardíacos. Por las características ecográficas de hiperecogenicidad,²¹ ser circunscritos, no encapsulados, uniformes y la localización ventricular,²² estos tumores se diagnosticaron como rabdomiomas múltiples.

En los últimos años se han reportado múltiples casos donde el tratamiento con everolimus ha sido efectivo para el manejo de tumores cardíacos, al grado de que actualmente se está realizando un ensayo clínico fase II para comprobar la eficacia del everolimus en la reducción del tumor.²³ En cuanto al manejo de arritmias asociadas con rabdomiomas hay reportes que indican que fue necesaria la triple terapia antiarrítmica sin uso de inhibidores de mTOR para lograr su control;²⁴ además de casos en los que, a pesar del triple manejo con antiarrítmico, el desenlace ha sido la muerte.²⁵ Por otro lado, algunos estudios reportan el uso de everolimus con adecuado control de las arritmias, tanto en monoterapia o combinado con antiarrítmico,¹⁹ la dosis utilizada ha sido desde 0.1 mg/kg/día con resultados favorables en la disminución de arritmias en 5 días,¹⁹ y también otros donde el everolimus logró controlar la sintomatología en el largo plazo hasta ser posible la resolución con ablación.²⁶ El tiempo de uso depende de la resolución de la sintomatología en el caso de afección al estado clínico o de la resolución de las arritmias o tumores, tal como el presente caso. La decisión para el manejo farmacológico de los rabdomiomas se basa en la relación riesgo-beneficio de las alternativas terapéuticas, ya que en la cirugía la morbilidad y mortalidad es alta debido al tipo de lesión miocárdica que implica corte y sección de miocardio, con el consecuente

compromiso y complicaciones como arritmias, insuficiencia cardíaca y síndrome de bajo gasto cardíaco.¹²

En el presente caso se decidió iniciar tratamiento combinado con propranolol como antiarrítmico y everolimus como inhibidor de mTOR, debido a los reportes previamente descritos en los que las arritmias han sido de difícil control con resultados fatales. Al igual que en otros estudios, la mejoría eléctrica se logró en pocos días y la resolución de los tumores cardíacos se consiguió en ocho semanas.

Conclusiones

Los rabdomiomas son los tumores cardíacos primarios más frecuente, en ocasiones pueden presentar manifestaciones clínicas potencialmente mortales, como obstrucción mecánica al flujo y arritmias. El manejo terapéutico debe ser individualizado ya que la opción quirúrgica conlleva alta morbimortalidad. El inhibidor de mTOR (everolimus) es una opción segura y eficaz para el manejo de los rabdomiomas y sus complicaciones. El caso presentado muestra la eficacia del manejo alternativo para las arritmias secundarias a rabdomiomas múltiples.

Agradecimientos

Agradecemos al Departamento de Pediatría del Hospital General Regional No. 17 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

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

Referencias

1. Butany J, Leong SW, Khenan C, et al. A 30-year analysis of cardiac neoplasms at autopsy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2005;21(8):675-680.
2. Pavlicek J, Klaskova E, Kapralova S, et al. Fetal heart rhabdomyomatosis: a single-center experience. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021;34(5):701-707. doi: 10.1080/14767058.2019.1613365
3. Okmen F, Ekici H, Hortu I, et al. Outcomes of antenatally diagnosed fetal cardiac tumors: a 10-year experience at a single tertiary referral center. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022;35(18):3489-3494. doi: 10.1080/14767058.2020.1822316
4. Tzani A, Doulamis IP, Mylonas KS, et al. Cardiac Tumors in Pediatric Patients: A Systematic Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2017;8(5):624-632. doi: 10.1177/2150135117723904
5. Chen J, Wang J, Sun H, et al. Fetal cardiac tumor: echocardiography, clinical outcome and genetic analysis in 53 cases. *Ultrasound in Obstet Gynecol*. 2019;54(1):103-109. doi: 10.1002/uog.19108
6. Jawad A, Hannouneh ZA, Salame H, et al. Solitary atrial Rhabdomyoma in an infant with tuberous sclerosis: a case report and review of the literature. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):597. doi: 10.1186/s12872-023-03639-4
7. Mohammed F, Tan GC, Hor KN, et al. A case of surgically resected cardiac rhabdomyoma with progressive left ventricular outflow tract obstruction. *Cardiovascular Pathology*. 2020;49:107226. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107226
8. Lefizelier E, Benbrik N, Bénétteau C, et al. Cardiac rhabdomyoma

- with hydrops fetalis: Prenatal management by abdominal drainage. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;60(3):551-553. doi: 10.1016/j.tjog.2021.03.030
9. Temtem M, Sarmiento JA, Correia J, et al. Cardiac tumours unveiled: intracardiac rhabdomyomas in focus. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2024;25(2):e93-e93. doi: 10.1093/ehjci/jead263
 10. Shi L, Wu L, Fang H, et al. Identification and clinical course of 166 pediatric cardiac tumors. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):253-260. doi: 10.1007/s00431-016-2833-4
 11. Fu J, Li H, Pan Z, et al. Surgical treatment of primary cardiac tumors in children. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2024;72(2):112-120. doi: 10.1007/s11748-023-01958-z
 12. Svobodov AA, Glushko LA, Ergashov AYu. Surgical Treatment of Primary Cardiac Tumors in Children Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2022;43(2):251-266. doi: 10.1007/s00246-022-02814-2
 13. Kocabaş A, Ekici F, Çetin İI, et al. Cardiac Rhabdomyomas Associated with Tuberous Sclerosis Complex in 11 Children: Presentation to Outcome. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2013;30(2):71-79. doi: 10.3109/08880018.2012.734896
 14. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatric Neurology*. 2021;123:50-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011
 15. Dahdah N. Everolimus for the Treatment of Tuberous Sclerosis Complex-Related Cardiac Rhabdomyomas in Pediatric Patients. *The Journal of Pediatrics*. 2017;190:21-26.e7. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.076
 16. Ng LY, McGuinness J, Prendiville T, et al. Cardiac Rhabdomyomas Presenting with Critical Cardiac Obstruction in Neonates and Infants: Treatment Strategies and Outcome, A Single-Center Experience. *Pediatr Cardiol*. 2024;45(5):1132-1141. doi: 10.1007/s00246-024-03420-0
 17. Babaoğlu K, Başar EZ, Usta E, et al. Effect of different dose regimens of everolimus in a series of neonates with giant cardiac rhabdomyomas. *Cardiol Young*. 2023;33(11):2291-2296. doi: 10.1017/S1047951123000094
 18. Çetiner N, Kavas N, Küçükosmanoğlu O. Rapid regression everolimus therapy in a neonate with cardiac rhabdomyoma. *Pediatrics International*. 2022;64(1):e15188. doi: 10.1111/ped.15188
 19. Silva-Sánchez MP, Alvarado-Socarras JL, Castro-Monsalve J, et al. Everolimus for severe arrhythmias in tuberous sclerosis complex related cardiac rhabdomyomas. *American J of Med Genetics Pt A*. 2021;185(5):1525-1531. doi: 10.1002/ajmg.a.62120
 20. Ran L, Li J, Bao L, et al. Association Between Neonatal Arrhythmia and Mortality and Recurrence: A Retrospective Study. *Front Pediatr*. 2022;10:818164. doi: 10.3389/fped.2022.818164
 21. Bussani R, Castrichini M, Restivo L, et al. Cardiac Tumors: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(12):169. doi: 10.1007/s11886-020-01420-z
 22. Grgat D, Dilber D, Hrabak Paar M. Common benign primary pediatric cardiac tumors: a primer for radiologists. *Jpn J Radiol*. 2023;41(5):477-487. doi: 10.1007/s11604-022-01371-1
 23. Stelmaszewski EV, Parente DB, Farina A, et al. Everolimus for cardiac rhabdomyomas in children with tuberous sclerosis. The ORACLE study protocol (everolimus for caRdiac rhAbdomyomas in tuberous sCLErosis): a randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind phase II trial. *Cardiol Young*. 2020;30(3):337-345. doi: 10.1017/S1047951119003147
 24. Jacquemyn X, Kuttly S, Cohen MI, et al. Multiple recurrent supraventricular tachycardia in infantile tuberous sclerosis complex: management requiring triple-drug therapy. *Cardiol Young*. Published online May 24, 2024:1-6. doi: 10.1017/S1047951124000325
 25. Gondi B, Rama Rao PV. Cardiac Rhabdomyomas as a Cause of Neonatal Arrhythmias. *Indian J Pediatr*. 2024;91(2):193-193. doi: 10.1007/s12098-023-04565-1
 26. Hofmann, Syrbe S, Hebe J, et al. Long-term use of everolimus for refractory arrhythmia in a child with tuberous sclerosis complex. *Am J Genet*. 2024;194A:e63508. doi: 10.1002/ajmg.a.63508

Anexo 1 Casos clínicos similares reportados en la literatura

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
Alemania	2023	Hombre	6 años	Rabdomiomas múltiples desde el nacimiento y vía accesoria. Manejo con múltiples antiarrítmicos, control con everolimus hasta su ablación de la vía accesoria a los 6 años
Colombia	2020	Hombre	3 días	Refractario al manejo con lidocaína, amiodarona y cardioversión. Control con everolimus en 10 días
Colombia	2020	Hombre	21 meses	Control de arritmias en 5 días
Turquía	2015	Mujer	1 día	Múltiples antiarrítmicos. Disminución de arritmia a los 8 días de iniciado everolimus



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