



Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.
MEDICINA CONTEMPORÁNEA

En este número:

- Sesgo diagnóstico en época de COVID-19
- Escala de Temor a la COVID- 19: validación de la versión en español en la población mexicana
- Perfil metabólico de resistencia a la insulina en mujeres no diabéticas con lupus eritematoso sistémico
- Vacunación Universal contra el virus de la influenza: consenso de expertos en México
- Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a covid-19 en niños

Dimegan-D[®]

Loratadina más Fenilefrina

Beneficio Descongestivo Prolongado



Dimegan-D

Por su formulación en **microesferas de liberación prolongada**, está indicado en:



Cuadros
gripales



Congestión
nasal



Rinitis alérgica
recurrente
o persistente

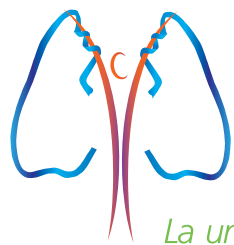


Consulte la IPP



Cetus[®]

Senosiain[®]



Rezplen

La unión que da la solución

Claritromicina/Ambroxol

Es la terapia de elección en:

Neumonía adquirida
en la comunidad

Bronquitis

Amigdalitis

Faringitis

Sinusitis y otitis



En diferentes estudios, la claritromicina
ha demostrado:

Mejorar la **respuesta
inmune** de mucosas

Reducir el número de
**infecciones bacterianas
agregadas**

Acortar el tiempo de
hospitalización



Ambroxol ha demostrado
tener diferentes acciones:

Regulación del moco en
las células caliciformes

Aumenta la producción
de surfactante pulmonar

Aumenta los niveles de
varios antibióticos en
pulmón

Revisar IPP:



Itra®

REZP-01A-21
No. de entrada 213300202C3045

Senosiain®



Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 157 - N.º 6

| Noviembre-Diciembre 2021

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

**ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C. /
NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF MEXICO**

MESA DIRECTIVA 2021-2022 / BOARD OF DIRECTORS 2021-2022

PRESIDENTE / PRESIDENT

José Halabe Cherem

VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT

Germán E. Fajardo Dolci

**SECRETARIO GENERAL /
GENERAL SECRETARY**

Mayela de Jesús
Rodríguez Violante

**TESORERO /
TREASURER**

Juan Miguel
Abdo Francis

**SECRETARIO ADJUNTO /
ASSISTANT SECRETARY**

José de Jesús
Flores Rivera

PRESIDENTES DE DEPARTAMENTO

Biología Médica

Alberto Manuel Ángeles Castellanos

Cirugía

Ovidio Alberto García Villarreal

Medicina

Enrique Wolpert Barraza

Salud Pública y Sociología Médica

Ana Carolina Sepúlveda Vildosola

EDITOR / EDITOR IN CHIEF

Alejandro Treviño Becerra

EDITOR EJECUTIVO / EXECUTIVE EDITOR

Francisco Espinosa Larrañaga

**COEDITORES /
ASSOCIATE EDITORS**

Raúl Carrillo Esper
Miguel Cruz López

**EDITORES EMÉRITOS /
HONORARY EDITORS**

Luis Benítez Bribiesca[†]
Silvestre Frenk[†]

CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Jorge Carlos Alcocer Varela
Teresita Corona Vázquez
Juan Ramón De la Fuente
Enrique Graue Wiechers

David Kershenobich Stalnikowitz
Armando Mansilla Olivares
Enrique Ruelas Barajas
Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero

Julio Sotelo Morales
Misael Uribe Esquivel
Pelayo Vilar Puig
Enrique Wolpert Barraza

Incluida en/Indexed in: Index Medicus de la NLM, EUA; Medline de Medlars NLM, EUA; Biologica Abstracts, EUA; IMLA, Bireme-OPS, Brasil; Lilacs, Bireme-OPS, Brasil; Excerpta Medica, Excerpta Médica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Journal Citation Reports (JCR), EUA; MEDES, España



Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Sara Gloria
Aguilar Navarro
Geriatría

Carlos Alberto
Aguilar Salinas
Endocrinología

María Asunción
Álvarez del Río
Bioética

Ingebord Dorothea
Becker Fauser
Parasitología

Jaime Berumen Campos
Genética

Jesús Carlos
Briones Garduño
Ginecología y Obstetricia

Jorge Arturo
Cardona Pérez
Pediatria

José Damián
Carrillo Ruiz
Cirugía Neurológica

Jorge Alberto
Castañón González
Medicina Crítica

Patricia Elena
Clark Peralta
Reumatología

Teresita
Corona Vázquez
Neurología

José Luis
Criales Cortés
Radiología e Imagen

Oscar Decanini Terán
Cirugía General

Margarita
Dehesa Violante
Gastroenterología

Luis Gerardo
Domínguez Carrillo
Medicina de Rehabilitación

Judith Guadalupe
Domínguez Cherit
Dermatología

Carolina
Escobar Briones
Anatomía

María Teresa
Estrada García
Microbiología

Néstor Fabián
Díaz Martínez
Embriología

David Erasmo
García Díaz
Biofísica

María del Carmen
García Peña
Medicina Familiar

Juan
Garza Ramos
Medicina Veterinaria

Miguel Ángel
González Block
Salud Pública

Antonio
González Chávez
Medicina Interna

Quintín Héctor
González Contreras
Enfermedades del Colon
y del Recto

Alicia
Graef Sánchez
Medicina Nuclear

Alicia
Hamui Sutton
Enseñanza de la Medicina

Rogelio Enrique
Hernández Pando
Patología Clínica

Carlos Arturo
Hinojosa Becerril
Angiología y Cirugía
Vascular

José Clemente
Ibarra Ponce de León
Ortopedia y Traumatología

Martin
Iglesias Morales
Cirugía Plástica, Estética y
Reconstructiva

Kathrine
Jauregui Renaud
Fisiología

Takao
Kimura Fujikami
Estomatología

Malaquías
López Cervantes
Ecología Médica

Magdalena
Madero Rovalo
Nefrología

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

**Carlos
Martínez Murillo**
Hematología

**Marco Antonio
Martínez Ríos**
Cardiología

**Juan Manuel
Mejía Aranguré**
Epidemiología

**Fernando
Meneses González**
Medicina del Trabajo

**Laura María
Moreno Altamirano**
Medicina Social

**José Humberto
Nicolini Sánchez**
Psiquiatría

**Jaime
Nieto Zermeño**
Cirugía Pediátrica

**José Rogelio
Pérez Padilla**
Neumología

**Ricardo
Plancarte Sánchez**
Anestesiología

**María Adela
Poitevin Chacón**
Oncología

**Héctor Manuel
Prado Calleros**
Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

**Hugo
Quiroz Mercado**
Oftalmología

**Cecilia
Ridaura Sanz**
Anatomía Patológica

**Martha Eugenia
Rodríguez Pérez**
Historia y Filosofía de la Medicina

**José Manuel
Arturo Ruano Aguilar**
Oncología

**Enrique
Ruelas Barajas**
Administración de Servicios de Salud

**Mauricio
Salcedo Vargas**
Biotecnología

Daniel San Juan Orta
Neurofisiología Clínica

**Patricio
Santillán Doherty**
Cirugía del Tórax

**Juan José
Luis Sienra Monge**
Inmunología Clínica y Alergia

**Manuel
Urbina Fuentes**
Demografía Médica

**Felipe
Vadillo Ortega**
Biología de la Reproducción y Salud Sexual y Reproductiva

**Gilberto
Vargas Alarcón**
Inmunología

**Luis Alberto
Vargas Guadarrama**
Antropología

**Marco Antonio
Velasco Velázquez**
Farmacología

**Patricia Amalia
Volkow Hernández**
Infectología

**Elías
Zonana Farca**
Urología

Coordinación Permanente Ciudad de México: Elizabeth Gallardo Iturbe

Cuidado de la Edición: Gabriela Ramírez Parra

Asistente de Editores: Alma Rosa Morales Villalobos

Traducción al inglés: Víctor Torrecillas Torres

Página web Academia Nacional de Medicina: Miguel Ángel Vásquez Luna, Germán Herrera Plata

Gaceta Médica de México, órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C., es uno de los medios de difusión científica de la corporación. Todo el material científico publicado en Gaceta queda protegido por derechos de autor y son propiedad de Gaceta.

Gaceta Médica de México no es responsable de la información y opiniones de los autores.

Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Alejandro Treviño Becerra a la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque "B", Avenida Cuauhtémoc No. 330, C.P. 06725, Ciudad de México, México, o al correo electrónico: editor.gmm@anmm.org.mx

Certificado de Licitud de Título No. 864; Certificado de Licitud de Contenido No. 509, expedidos por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Tel. 55782044 Ext. 114-115

Correo electrónico de la Asistente Editorial: asistente.gmm@anmm.org.mx

Publicación bimestral de acceso libre elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México, www.gacetamedicademexico.com.

Gaceta Médica de México, official journal of the Academia Nacional de Medicina de México, A.C. is one of the organs of scientific diffusion of the corporation. All the scientific material published is protected by copyright and property of the ANMM.

Gaceta Médica de México does not hold itself responsibility for any statements made by its contributors.

Mail should be sent to the Editor, Dr. Alejandro Treviño Becerra, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque "B", Avenida Cuauhtémoc No. 330, C.P. 06725, Mexico City, México, or at: editor.gmm@anmm.org.mx

Mexican Authorization with Certification Number 864 in Legality Contents Number 509, Issued by the Evaluating Commission of Publications and Illustrated Journals in Mexico.

Editorial assistant: asistente.gmm@anmm.org.mx

Bimonthly publication open access edited by the editorial office of Gaceta Médica de México, www.gacetamedicademexico.com.

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<http://publisher.gacetamedicademexico.permanyer.com>



PERMANYER
www.permanyer.com

Permalyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permalyer@permalyer.com

Permalyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: +52 55 2728 5183
mexico@permalyer.com



www.permalyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISSN: 0016-3813

Ref.: 6266AX206

La Gaceta Médica de México es *open access* con licencia *Creative Commons*. Las opiniones, resultados y conclusiones son las de los autores. El editor y la editorial no son responsables de los contenidos publicados en la revista.

© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permalyer.
Publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ISSN otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas
de la Secretaría de Gobernación de México.



Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 157 - N. 6

| Noviembre-Diciembre 2021

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

Editorial

Sesgo diagnóstico en época de COVID-19

577

Roberto Rodríguez-Rivas, Guillermo Delgado-García, Arturo Abundes-Corona y Teresa Corona

Artículos originales

Panorama epidemiológico de las mordeduras por serpientes en la península de Baja California, México (2003-2018)

579

Jesús M. Rodríguez-Canseco, Gustavo Arnaud-Franco, Everardo Gutiérrez-López y Guillermo Romero-Figueroa

Escala de temor a la COVID-19: validación de la versión en español en la población mexicana

586

Alejandro I. Soto-Briseño, Rita A. Gómez-Díaz, Adriana L. Valdez-González, Ricardo C. Saldaña-Espinoza, José J. Favila Bojórquez y Niels H. Wachter

Características clínico-radiológicas en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, estudio descriptivo en un hospital de segundo nivel

594

Juan J. Gómez-Piña, Emma R. González-Veyrand y Roberto R. López-Anguiano

Trasplante renal. Análisis de productividad panamericana e ibérica en 2019 con una perspectiva mexicana y de la enfermedad renal crónica

600

Omar Sánchez-Ramírez, Enrique M. Olivares-Durán y Rubén Argüero-Sánchez

Tyrame [N-(3-hidroxi-1:3:5(10)-estratrien-17β-il)-4-hidroxi-fenetilamina], aminoestrógeno antitrombótico que disminuye la formación de microvesículas

608

Mirthala Flores-García, Juan M. Fernández-González, Mireille León-Martínez, Simón Hernández-Ortega, José R. Hernández-López, Daniela Reyes-Munguía, Hugo Sánchez-Sarabia, Zeuz Piña-Fragoso y Aurora de la Peña-Díaz

Perfil metabólico de resistencia a la insulina en mujeres no diabéticas con lupus eritematoso sistémico

613

Claudia Mendoza-Pinto, Mario García-Carrasco, Socorro Méndez-Martínez, Pamela Munguía-Realpozo, Ivet Etcheagaray-Morales, Gerardo Díaz-Merino, Pamela Soto-Santillán, Marco A. Escamilla-Márquez y Alejandro Ruiz-Argüelles

Comorbilidades asociadas a mortalidad materna por COVID-19 en México

618

Guadalupe López-Rodríguez, Marcos Galván y Oscar Galván Valencia

Factores de riesgo cardiovascular asociados a ectasia coronaria e infarto agudo de miocardio

623

Eduardo Rojas-Milán, Cristina E. Morales de León, Andrés García-Rincón, Ma. Pilar Cruz-Domínguez, Irvin Ordoñez-González, Rommy del C. Santos-Sánchez, Joel E. Morales-Gutiérrez, Olga Vera-Lastra y Gabriela Medina

Regiones organizadoras nucleolares argirófilas como un biomarcador esperanzador para la detección de niveles de hipoxia cerebral causados por diferentes dosis de intoxicación de monóxido de carbono

630

Kerim Yesildag, Kamil Kokulu, Huseyin Mutlu, Recep Ero, Ekrem Taha-Sert y Ayhan Saritas

Elevada frecuencia de metilación del promotor de MLH1 mediada por sexo y edad en tumores colorrectales de pacientes mexicanos

638

José M. Moreno-Ortiz, Josselyn Jiménez-García, Melva Gutiérrez-Angulo, Ma. de la Luz Ayala-Madrugal, Anahí González-Mercado, Christian O. González-Villaseñor, Beatriz A. Flores-López, Carlos Alvizo-Rodríguez, Jesús A. Hernández-Sandoval, Martha A. Fernández-Galindo, Víctor Maciel-Gutiérrez, Helen Ramírez-Plascencia y Ruth Ramírez-Ramírez

Asociación entre comorbilidades cardiometabólicas y enfermedad de Parkinson en población mexicana

645

Amin Cervantes-Arriaga, Oscar Esquivel-Zapata, Emmanuel Escobar-Valdivia, David García-Romero, Ángel Alcocer-Salas y Mayela Rodríguez-Violante

Artículos de revisión

Vacunación universal contra el virus de la influenza: consenso de expertos en México

651

Guillermo M. Ruiz-Palacios y Santos, Miguel Betancourt-Cravioto, Francisco J. Espinosa-Rosales, Rodolfo Rivas-Ruiz, Martha C. Guerrero-Almeida, Ma. de Lourdes Guerrero-Almeida, Marte Hernández-Porras, Alejandro E. Macías-Hernández, Mercedes Macías-Parra, Sarbelio Moreno-Espinosa, Mussaret Bano-Zaidi, Daniel E. Noyola, José Ramos-Castañeda, Norberto Reyes-Paredes, Romeo S. Rodríguez-Suárez, Fortino Solórzano-Santos y Heladio G.V. Vargas-Ramírez

Comunicación breves

Parosmia agradable a materia fecal propia posterior a la infección por SARS-CoV-2

657

José Halabe-Cherem, Jorge C. Salado-Burbano y Haiko Nellen-Hummel

Cartas al editor

Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños

660

Susana Palomino-Nolasco, Gerardo M. Pacheco-González y Claudia V. Saldaña-Díaz

Anticoagulación profiláctica en pacientes hospitalizados durante la COVID-19: menos es mejor

661

Mateo Porres-Aguilar, Orlando R. Pérez-Nieto, Javier E. Anaya-Ayala, Eder I. Zamarrón-López, Thierry Hernández-Gilsoul y Moisés Aurón



Gaceta Médica de México

Official journal of the National Academy of Medicine of Mexico, A.C.

Volume 157 - N. 6

| November-December 2021

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Editorial

Diagnostic bias in COVID-19 times

577

Roberto Rodríguez-Rivas, Guillermo Delgado-García, Arturo Abundes-Corona y Teresa Corona

Original articles

Epidemiological overview of snakebites in the Baja California peninsula, Mexico (2003-2018)

579

Jesús M. Rodríguez-Canseco, Gustavo Arnaud-Franco, Everardo Gutiérrez-López y Guillermo Romero-Figueroa

Fear of COVID-19 scale: validation in Spanish in the Mexican general population

586

Alejandro I. Soto-Briseño, Rita A. Gómez-Díaz, Adriana L. Valdez-González, Ricardo C. Saldaña-Espinoza, José J. Favila Bojórquez y Niels H. Wachter

Clinical and radiological characteristics in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia. A descriptive study in a secondary care center

594

Juan J. Gómez-Piña, Emma R. González-Veyrand y Roberto R. López Anguiano

Kidney transplant. Pan-American and Iberian productivity analysis in 2019 with a Mexican and chronic kidney disease perspective

600

Omar Sánchez-Ramírez, Enrique M. Olivares-Durán y Rubén Argüero-Sánchez

Tyrame [N-(3-hydroxy-1:3:5(10)-estratrien-17 β -yl)-4-hydroxy-phenethylamine], antithrombotic aminoestrogen that decreases microvesicle formation

608

Mirthala Flores-García, Juan M. Fernández-González, Mireille León-Martínez, Simón Hernández-Ortega, José R. Hernández-López, Daniela Reyes-Munguía, Hugo Sánchez-Sarabia, Zeuz Piña-Fragoso y Aurora de la Peña-Díaz

Insulin resistance metabolomic profile in non-diabetic women with systemic lupus erythematosus

613

Claudia Mendoza-Pinto, Mario García-Carrasco, Socorro Méndez-Martínez, Pamela Munguía-Realpozo, Ivet Etcheagaray-Morales, Gerardo Díaz-Merino, Pamela Soto-Santillán, Marco A. Escamilla-Márquez y Alejandro Ruiz-Arguelles

Comorbidities associated with maternal mortality from COVID-19 in Mexico

618

Guadalupe López-Rodríguez, Marcos Galván y Oscar Galván Valencia

Cardiovascular risk factors associated with coronary ectasia and acute myocardial infarction

623

Eduardo Rojas-Milán, Cristina E. Morales de León, Andrés García-Rincón, Ma. Pilar Cruz-Domínguez, Irvin Ordoñez-González, Rommy del C. Santos-Sánchez, Joel E. Morales-Gutiérrez, Olga Vera-Lastra y Gabriela Medina

Argyrophilic nucleolar organizer regions as a promising biomarker for the detection of brain hypoxia levels caused by different doses of carbon monoxide poisoning

630

Kerim Yesildag, Kamil Kokulu, Huseyin Mutlu, Recep Ero, Ekrem Taha-Sert y Ayhan Saritas

High frequency of MLH1 promoter methylation mediated by gender and age in colorectal tumors from Mexican patients

638

José M. Moreno-Ortiz, Josselyn Jiménez-García, Melva Gutiérrez-Angulo, Ma. de la Luz Ayala-Madrigal, Anahí González-Mercado, Christian O. González-Villaseñor, Beatriz A. Flores-López, Carlos Alvizo-Rodríguez, Jesús A. Hernández-Sandoval, Martha A. Fernández-Galindo, Víctor Maciel-Gutiérrez, Helen Ramírez-Plascencia y Ruth Ramírez-Ramírez

Association between cardiometabolic comorbidities and Parkinson's disease in a Mexican population

645

Amin Cervantes-Arriaga, Óscar Esquivel-Zapata, Emmanuel Escobar-Valdivia, David García-Romero, Ángel Alcocer-Salas y Mayela Rodríguez-Violante

Review article

Universal influenza vaccination: a Mexican Expert Position Paper

651

Guillermo M. Ruiz-Palacios y Santos, Miguel Betancourt-Cravioto, Francisco J. Espinosa-Rosales, Rodolfo Rivas-Ruiz, Martha C. Guerrero-Almeida, Ma. de Lourdes Guerrero-Almeida, Marte Hernández-Porras, Alejandro E. Macías-Hernández, Mercedes Macías-Parra, Sarbelio Moreno-Espinoza, Mussaret Bano-Zaidi, Daniel E. Noyola, José Ramos-Castañeda, Norberto Reyes-Paredes, Romeo S. Rodríguez-Suárez, Fortino Solórzano-Santos y Heladio G.V. Vargas-Ramírez

Brief communication

Pleasant parosmia with regard to own stool after SARS-CoV-2 infection

657

José Halabe-Cherem, Jorge C. Salado-Burbano y Haiko Nellen-Hummel

Letters to the editor

Proposal for the management of COVID-19-associated coagulopathy in children

660

Susana Palomino-Nolasco, Gerardo M. Pacheco-González y Claudia V. Saldaña-Díaz

Prophylactic anticoagulation in hospitalized patients with COVID-19: less is better

661

Mateo Porres-Aguilar, Orlando R. Pérez-Nieto, Javier E. Anaya-Ayala, Eder I. Zamarrón-López, Thierry Hernández-Gilsoul y Moisés Aurón

Sesgo diagnóstico en época de COVID-19

Diagnostic bias in COVID-19 times

Roberto Rodríguez-Rivas¹, Guillermo Delgado-García², Arturo Abundes-Corona^{3,4} y Teresa Corona^{4,5*}

¹Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, Méx.; ²Unidad de Neuromodulación y Plasticidad Cerebral, Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.; ³División de Neurología, American British Cowdray Medical Center, Ciudad de México, Méx.; ⁴Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, Méx.; ⁵División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Méx. México

Antecedentes

Previo al advenimiento de la pandemia, se hicieron observaciones acerca de nuestra baja capacidad para detectar y/o predecir la emergencia de nuevos virus patógenos que pudieran afectar al ser humano, por lo que la identificación de áreas de riesgo para este tipo de brotes fue propuesta en 2018. Sin embargo, los sistemas de vigilancia necesarios para esta tarea no fueron incorporados en muchos países. En México se incorporaron estrategias extrapoladas de la experiencia previa obtenida de la pandemia de influenza H1N1. El distanciamiento social y la comunicación de riesgos fueron puestos en marcha nuevamente en marzo del 2020, mostrando picos de aumento de la enfermedad hasta la fecha, así como, la creación (en la capital) de un centro temporal específico para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*)¹.

La pandemia por la COVID-19 modificó de forma evidente las actividades y conductas cotidianas en el mundo entero. El sector médico no fue una excepción, ya que la mayor parte de las actividades del sector público giró en torno a la COVID-19. En este contexto, es posible que los médicos sufrieran de sesgo cognitivo al momento de hacer sus diagnósticos en la práctica médica y las situaciones de emergencia como la pandemia pudieron haberlos aumentado.

Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la COVID-19 se estaba comportando como una pandemia, el 11 de marzo del 2020, el mundo entero modificó sus actividades y conductas cotidianas, incluso algunos países cerraron sus fronteras. Los sistemas de salud y seguridad social se vieron imposibilitados para brindar la atención médica necesaria, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos. Nadie estaba completamente preparado para recibir esta pandemia, la cual saturó los servicios de salud por la morbilidad y mortalidad asociadas a ella. Aún hoy día estamos experimentando sus consecuencias. Estas se han convertido también en un problema de atención médica, requiriendo en ocasiones de rehabilitación respiratoria, neurológica, psiquiátrica y otras más. Países como China construyeron centros de atención especializados para mitigar los daños, sin embargo estas medidas no tuvieron el mismo impacto sobre la mortalidad en algunos países de América Latina. Países como Brasil y México registraron más de 220,000 muertes hasta la fecha.

Una vez iniciada la vacunación en noviembre del 2020, el planeta entero se llenó de esperanza; con avances más rápidos en países de mayor ingreso, la OMS hizo un llamado para compartir estos recursos con países más limitados económicamente, lo cual ha sucedido de manera irregular.

Los médicos en México atendemos diariamente pacientes que tienen o han padecido COVID-19,

Correspondencia:

*Teresa Corona

E-mail: coronav@unam.mx

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 12-10-2021

Fecha de aceptación: 28-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000650

Gac Med Mex. 2021;157:577-578

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

habitualmente realizamos un examen exhaustivo a cada uno de ellos, teniendo en mente las secuelas de esta infección en nuestros pacientes. Es en este punto cuando se presenta la posibilidad de que mantengamos un sesgo cognitivo al momento del diagnóstico. Los sesgos cognitivos han sido relacionados hasta con el 74% de los errores diagnósticos en la práctica médica y las situaciones de emergencia como la pandemia pueden haberlos aumentado, como queda patente en múltiples reportes de caso de esta situación en la literatura médica^{2,3}.

La carga de enfermedades crónico-degenerativas y metabólicas parece haber aumentado durante la pandemia, tanto en incidencia como en complicaciones, y la reducción en la atención a estas situaciones, así como a otras enfermedades prevalentes en nuestro país, ha desviado la atención y el interés tanto de médicos como de autoridades, por lo que merecen un análisis riguroso^{4,5}.

Con esto en mente, el abordaje diagnóstico debe conducirse con el mismo rigor clínico y científico que se hacía previo a la pandemia, con la finalidad de llegar al diagnóstico certero de las manifestaciones clínicas que presenta cada paciente, aun cuando hayan sido o sean positivos en las pruebas del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Es importante reconocer a manera de introspección el riesgo de sesgo cognitivo en esta situación pandémica, ya que (de acuerdo con lo propuesto por Wilson y Brekke) el segundo paso en el proceso de eliminar estos sesgos es el identificarlos dentro de nuestro quehacer médico diario, seguido por encontrar la motivación adecuada para eliminarlos⁶.

Conclusiones

El diagnóstico situacional de salud de nuestro país muestra que, pese a que la COVID-19 ha cobrado innumerables vidas y se ha posicionado como primera causa de mortalidad materna, otros factores de riesgo y enfermedades crónico-degenerativas continúan siendo relevantes. El sesgo cognitivo puede

retrasar un diagnóstico oportuno y el médico debe de estar en constante reflexión para evitarlo. Es importante hacer conciencia en el clínico del sesgo cognitivo que podemos padecer al abordar pacientes durante esta pandemia, y de la importancia de tener claro cuál es el panorama actual de las enfermedades que afectan a nuestra población.

Financiamiento

No se obtuvo ningún financiamiento externo para la realización de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en el desarrollo o publicación de este manuscrito.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Vázquez RRV, Gallardo-Rincón H, Lomelín-Gascón J, Ville Benavides R, Juárez LM, Bello HH, et al. Impact of preemptive hospitalization on health outcomes at the temporary COVID-19 hospital in Mexico City: a prospective observational study. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:20499361211040325.
2. O'sullivan ED, Schofield SJ. Cognitive bias in clinical medicine. *J R Coll Physicians Edinb*. 2018;48(3):225-32.
3. DiMaria CN, Lee B, Fischer R, Eiger G. Cognitive bias in the COVID-19 pandemic. *Cureus*. 2020;12(7):e9019.
4. Rosenbaum L. The untold toll - The pandemic's effects on patients without Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2368-71.
5. Bornstein SR, Rubino F, Ludwig B, Rietzsch H, Schwarz PE, Rodionov RN, et al. Consequences of the COVID-19 pandemic for patients with metabolic diseases. *Nat Metab*. 2021;3(3):289-92.
6. Wilson TD, Brekke N. Mental contamination and mental correction: unwanted influences on judgments and evaluations. *Psychol Bull*. 1994;116(1):117-42.

Panorama epidemiológico de las mordeduras por serpientes en la península de Baja California, México (2003-2018)

Jesús M. Rodríguez-Canseco¹, Gustavo Arnaud-Franco², Everardo Gutiérrez-López¹ y Guillermo Romero-Figueroa^{1*}

¹Universidad Autónoma de Baja California, Facultad de Ciencias, Ensenada, Baja California; ²Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, Programa Planeación Ambiental, La Paz, Baja California Sur. México

Resumen

Introducción: El accidente ofídico es un problema de salud pública mundial. En México existe una alta incidencia de mordeduras por serpientes, que provocan complicaciones médicas que pueden dejar secuelas severas. **Objetivo:** Analizar el panorama epidemiológico del ofidismo en la península de Baja California (BC) en los años 2003-2018. **Método:** Se hizo un análisis de tipo descriptivo y retrospectivo de los casos presentados, a partir de la recopilación e interpretación de la información. **Resultados:** Se obtuvieron 541 registros, de los cuales 273 se presentaron en BC y 268 en Baja California Sur (BCS), con un promedio anual de 17.06 y 16.75 respectivamente. La tasa de incidencia para BC fue de 7.62 y para BCS de 33.09. La tasa de incidencia anual más alta en el Estado de BC correspondió al sur de Ensenada, con un valor de 42.3, mientras que en BCS fue en Comondú, con un valor de 54.04. **Conclusiones:** Los análisis epidemiológicos permiten tener un mejor entendimiento local, estatal y regional de la problemática, para poder desarrollar protocolos de acción eficientes para enfrentar un accidente ofídico, así como para determinar las necesidades de capacitación del personal médico y establecer una red de ayuda para el tratamiento de casos.

PALABRAS CLAVE: Accidente ofídico. Serpientes venenosas. Tasa de incidencia. *Crotalus*.

Epidemiological overview of snakebites in the Baja California peninsula, Mexico (2003-2018)

Abstract

Introduction: Ophidian accident is a global public health problem. In Mexico, there is a high incidence of snakebites, which cause medical complications that can leave severe sequelae. **Objective:** To analyze the epidemiological overview of snake venom poisoning in the Baja California (BC) peninsula within the 2003-2018 period. **Method:** A descriptive, retrospective analysis of reported cases was carried out, based on data collection and interpretation. **Results:** A total of 541 records were obtained, out of which 273 occurred in BC and 268 in Baja California Sur (BCS), with an annual average of 17.06 and 16.75, respectively. The incidence rate for BC was 7.62, while for BCS it was 33.09. The highest annual incidence rate in the state of BC corresponded to southern Ensenada, with a value of 42.3, while in BCS it corresponded to the municipality of Comondú, with a value of 54.04. **Conclusions:** Epidemiological analyses allow a better local, state and regional understanding of the problem, in order to develop efficient action protocols to face an ophidian accident, as well as to determine the training requirements of medical personnel and establish a support network for the treatment of cases.

KEY WORDS: Ophidian accident. Poisonous snakes. Incidence rate. *Crotalus*.

Correspondencia:

*Guillermo Romero-Figueroa

E-mail: gromero4@uabc.edu.mx

Fecha de recepción: 07-02-2021

Fecha de aceptación: 07-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000105

Gac Med Mex. 2021;157:579-585

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los accidentes ofídicos corresponden a una lesión causada por la mordedura de una serpiente (venenosa o no venenosa), originando algún tipo de afectación. En el caso de las serpientes venenosas, la mordida incluye la inoculación de una sustancia tóxica o veneno, que produce daño a los tejidos y ocasiona alteraciones fisiopatológicas locales o sistémicas de gravedad variable¹. La Organización Mundial de la Salud considera este tipo de accidente un problema de salud pública que ocasiona entre 1.8 y 2.7 millones de envenenamientos anuales en el mundo, originando entre 80 y 140 mil muertes cada año². Las regiones más afectadas son Asia, África y Latinoamérica, donde se encuentra la mayor diversidad de estos reptiles, siendo los habitantes rurales el principal grupo vulnerable³. En México la ocurrencia de ofidismo ha variado a lo largo del tiempo. En el periodo 1994-95 se registraron 627 casos, con 30 defunciones, en cambio en 1997 se reportó un incremento considerable de casos, con 27,480 registros y 136 defunciones⁴, mientras que el promedio de registro anual en los años comprendidos entre 2003 y 2018 fue de 3,700⁵.

México tiene el primer lugar del continente americano en herpetofauna venenosa, representada por dos familias de serpientes con veneno potencialmente mortal para el humano: a) *Viperidae* (representada por 10 géneros y 64 especies), que incluye a las víboras de cascabel, nauyacas y cantiles, y b) *Elapidae* (representada por tres géneros y 10 especies), que incluye a los coralillos o serpientes de coral⁶. Los Estados donde se registra la mayor incidencia de mordidas de serpientes son Veracruz, Oaxaca, San Luis Potosí, Hidalgo y Puebla⁷, atribuible a sus características geográficas y climáticas, que favorecen una amplia diversidad de ofidios⁸. En cambio, en la península de Baja California (BC), donde se distribuyen 20 géneros y 28 especies de serpientes⁹, solo hay siete especies venenosas que corresponden a serpientes de cascabel¹⁰. En esta región el registro de mordeduras es menor que en otros Estados de México⁴.

La península de BC es un territorio con una extensa superficie (200,000 km²), constituido por tres regiones principales de acuerdo con su clima y composición biológica: 1) región mediterránea-templada, ubicada en el noroeste, con clima templado subhúmedo y con presencia de lluvias en invierno; 2) región tropical, localizada en el extremo sur en la zona conocida

como región del Cabo, con lluvias de invierno y verano, y 3) región desértica, localizada entre las dos anteriores, con clima muy seco-semicálido, con lluvias de invierno y verano, abarcando el 60% de la superficie de la península¹¹⁻¹³. Estas tres regiones se subdividen en 14 eco-regiones, definidas por la composición de sus especies y su dinámica ecológica¹⁴.

A pesar de que el registro de mordeduras es menor en la península en comparación con otras regiones de México⁴, las complicaciones médicas derivadas de estos accidentes pueden ser severas, no solo por la posibilidad de muerte, sino por las secuelas que puede originar el envenenamiento¹⁵, así como por las ocasionadas debido a la aplicación de una atención médica inadecuada¹⁶. En relación con las dos entidades federativas peninsulares, BC tiene una población de 3,583,605 habitantes (46 personas por km²) concentrada en un 92.2% en zonas urbanas y un 7.7% en zonas rurales, mientras que en Baja California Sur (BCS) la población es de 809,833 habitantes (10 personas por km²), concentrada el 86.1% en zonas urbanas y el 13.8% en zonas rurales¹⁷⁻¹⁹. Aquí la falta de disponibilidad de antivenenos o faboterápicos, así como las grandes distancias entre los centros urbanos en los que se puede acceder a una atención hospitalaria, agudizan el problema, ya que los hospitales que pueden brindar la mejor atención médica se encuentran en el extremo norte (Tijuana, Ensenada y Mexicali) y en el extremo sur (La Paz y Los Cabos), separados por más de 1,000 km de distancia.

En este contexto, el objetivo del presente estudio fue el de analizar el panorama epidemiológico del ofidismo en la península de BC en los años 2003-2018.

Materiales y métodos

Los datos de incidencias de mordedura de serpiente en los estados de BC y BCS se obtuvieron del Boletín Epidemiológico, publicado por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica y el Sistema Único de Información de la Secretaría de Salud del Gobierno Federal de México. Dado que la información de dicho boletín no incluye la localización geográfica por municipio o jurisdicción donde ocurrió la afectación, se complementaron los datos con información del Departamento de Epidemiología Estatal del Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de BC y de la Dirección de Servicios de Salud en BCS, para así agruparlos por Estado, municipio y jurisdicción. BC se integra por cinco municipios, divididos en

Tabla 1. Total de accidentes ofídicos y tasa anual en Baja California (BC), Baja California Sur (BCS) y México (Mx)

Año	Total BC	Tasa BC	Total BCS	Tasa BCS	Total Mx	Tasa Mx
2003	17	0.47	26	3.21	2,666	2.22
2004	9	0.25	26	3.21	3,229	2.69
2005	19	0.53	16	1.98	3,515	2.93
2006	10	0.28	21	2.59	3,701	3.09
2007	7	0.2	19	2.35	3,351	2.79
2008	26	0.73	15	1.85	3,797	3.17
2009	11	0.31	14	1.73	3,725	3.11
2010	15	0.42	18	2.22	3,449	2.88
2011	24	0.67	7	0.86	3,535	2.95
2012	24	0.67	7	0.86	4,225	3.52
2013	25	0.7	15	1.85	3,961	3.3
2014	12	0.33	14	1.73	4,430	3.69
2015	21	0.59	11	1.36	4,378	3.65
2016	12	0.33	18	2.22	3,790	3.16
2017	15	0.42	16	1.98	3,700	3.08
2018	26	0.73	25	3.09	3,726	3.11
Total	273	7.62	268	33.09	59,178	49.34
Promedio	17.06	0.48	16.75	2.07	3,698.63	3.08
Población	3,584,605		809,833		119,938,473	

cuatro jurisdicciones, mientras que BCS está integrado también por cinco municipios que representan cada uno una jurisdicción.

Se estimaron los promedios anuales de los registros de mordeduras, así como la tasa de incidencia (número total de casos dividido entre el total de la población y multiplicado por cada 100,000 habitantes), para así evitar el sesgo en la diferencia en el número de habitantes, de la península, Estado y jurisdicción. Se comparó el total de registros con los de todo el país en el periodo 2003-20018. La distribución anual de la tasa de incidencia, así como de los promedios semanales, se expresaron en un gráfico de líneas.

La distribución geográfica de los accidentes ofídicos fue incorporada a un mapa utilizando ArcGIS® 10.2 (ESRI®) y el programa SIGepi v. 1.4, para estimar las tasas suavizadas de incidencia, aplicando un suavizado local con la técnica de media móvil con una distancia en vecindad de 10 km (el suavizado tiene la finalidad de disminuir la variabilidad generada por el

tamaño poblacional desigual entre municipios). Para estabilización, el cálculo de las tasas municipales se llevó a cabo con la acumulación de la información de los años estudiados^{20,21}.

Resultados

Se obtuvo un total de 541 registros de accidentes ofídicos en el periodo 2003-2018 en la península de BC, de los cuales 273 ocurrieron en BC y 268 en BCS, con un promedio anual de 17.06 y 16.75 respectivamente, lo cual representó el 0.46 y 0.45% del total de los casos en México, con una tasa de incidencia para BC de 7.62 y para BCS de 33.09 (Tabla 1). Los años con los mayores registros en BC ocurrieron en 2008 y 2018 con 26 casos, mientras que para BCS fueron los años 2003, 2004 y 2018, con 26 y 25 registros. Los años con menor número de casos fueron en 2004 y 2007 para BC, y en 2011 y 2012 para BCS (Tabla 1).

Si bien la tasa anual de ofidismo fue mayor en BCS en relación con BC, también lo fue en relación con la

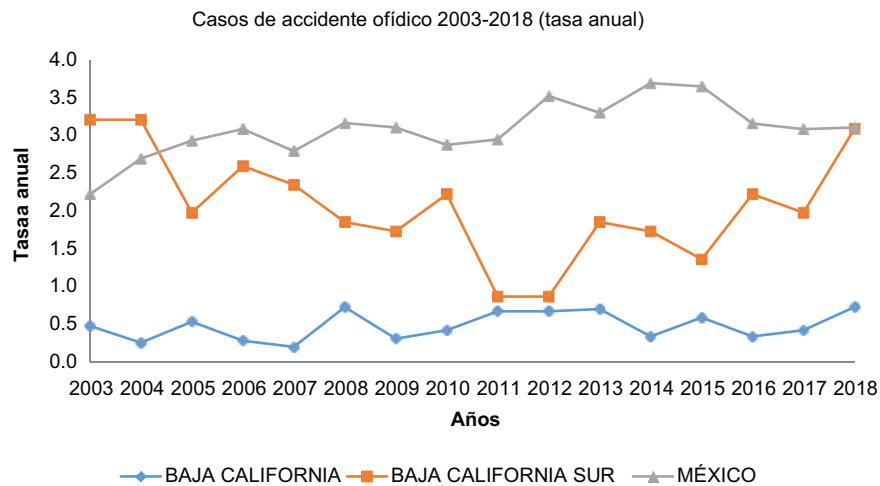


Figura 1. Tasa anual de accidentes ofídicos en Baja California, Baja California Sur y México.

tasa nacional para los años 2003 y 2004 e igual en 2018 (Fig. 1).

En relación con la temporalidad de los casos en las dos entidades, fueron constantes durante todos los meses del año, con incremento al final de la primavera (junio) y disminución en otoño (octubre) (Fig. 2). De estos registros, los hombres fueron los más afectados, con un total de 374 casos (69%), mientras que 167 (31%) fueron mujeres.

En relación con la tasa de incidencia anual acumulada por jurisdicción de BC, la más alta se presentó en la IV, que correspondió al sur del municipio de Ensenada, con un valor de 42.3, mientras que la menor tasa ocurrió en la jurisdicción II, correspondiente a los municipios de Tijuana, Tecate y Playas del Rosarito, con un valor de 3.71 (Tabla 2) (Fig. 3). En relación con BCS, los registros por municipio abarcaron solo los años 2003-2005 y 2012-2016, con un total de 132 casos. Las tasa más alta se presentó en el municipio de Comondú, con un valor de 54.04, mientras la menor tasa ocurrió en el municipio de Loreto, donde no hubo ningún caso (Tabla 3) (Fig. 3).

Discusión

El ofidismo es un problema de salud pública en México, debido al número de casos anuales^{4,5,16}. Su impacto en la salud de las personas afectadas depende de varios factores, como la cantidad y características del veneno inoculado, que puede variar de acuerdo con la especie de que se trate²², así como de la rapidez en la atención y el acceso a un tratamiento adecuado²³, lo cual en la península de BC

depende de la localidad donde ocurra el accidente ofídico, ya que las distancias a los centros hospitalarios pueden ser muy grandes, lo que implica un amplio número de horas antes de poder recibir la atención médica.

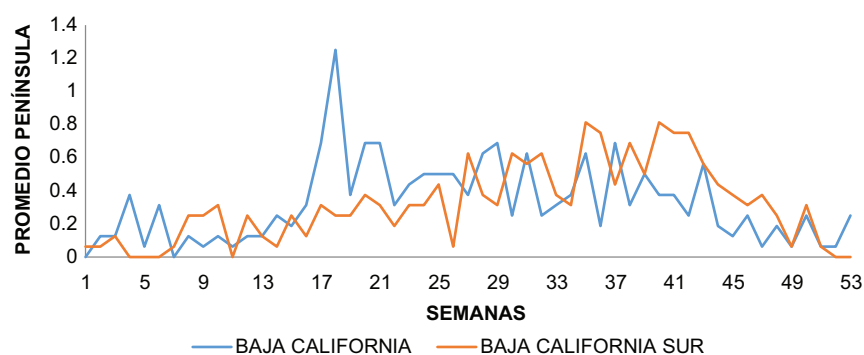
La interacción entre las serpientes y humanos en esta región de México ocurre principalmente en el medio rural. En la península de BC la información epidemiológica sobre el envenenamiento ofídico es limitada, ya que no todos los afectados acuden a una instancia médica, debido a lo alejado de las localidades, por lo que no son registrados en el sistema de salud.

La ocurrencia mensual de casos en la península de BC es similar a otras regiones del país, con preponderancia durante los meses más cálidos y lluviosos²⁴⁻²⁶, sin embargo, en la península la ocurrencia de mordeduras es durante todo el año. Los hombres son mayormente afectados que las mujeres, lo cual es similar a otras regiones de México^{1,24-26} y otros países²⁷⁻³⁰.

Para el registro nacional de casos, el Boletín Semanal Epidemiológico, publicado por la Secretaría de Salud por medio del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, es de gran utilidad, porque permite conocer el número de casos de mordedura de serpiente por entidad federativa, sin embargo hay información que no considera, pero que es recabada por los Servicios de Salud de los Estados, clasificándola a nivel de jurisdicción o municipio. Aun así existen vacíos importantes en la información recabada, tales como la especie involucrada, que podría permitir identificar que especies son las más involucradas.

Tabla 2. Casos y tasa de incidencia anual de accidentes ofídicos en Baja California por jurisdicción

Año	Mexicali	Tasa	Tijuana, Tecate y Playas de Rosarito	Tasa	Norte de Ensenada	Tasa	Sur de Ensenada	Tasa	Total	tasa
2003	2	0.19	5	0.25	5	1.17	2	1.84	14	0.4
2004	3	0.28	0	0	4	0.94	3	2.76	10	0.3
2005	5	0.47	2	0.1	12	2.81	4	3.68	23	0.6
2006	3	0.28	0	0	7	1.64	1	0.92	11	0.3
2007	2	0.19	2	0.1	2	0.47	2	1.84	8	0.2
2008	12	1.14	9	0.45	3	0.7	0	0	24	0.7
2009	8	0.76	2	0.1	1	0.23	1	0.92	12	0.3
2010	7	0.66	3	0.15	5	1.17	2	1.84	17	0.5
2011	4	0.38	14	0.7	4	0.94	4	3.68	26	0.7
2012	8	0.76	3	0.15	5	1.17	8	7.36	24	0.7
2013	7	0.66	4	0.2	10	2.34	4	3.68	25	0.7
2014	4	0.38	6	0.3	2	0.47	1	0.92	13	0.4
2015	7	0.66	5	0.25	6	1.41	6	5.52	24	0.7
2016	4	0.38	7	0.35	1	0.23	1	0.92	13	0.4
2017	6	0.57	7	0.35	2	0.47	0	0	15	0.4
2018	8	0.76	5	0.25	6	1.41	7	6.44	26	0.7
Total	90	8.55	74	3.71	75	17.6	46	42.3	285	8

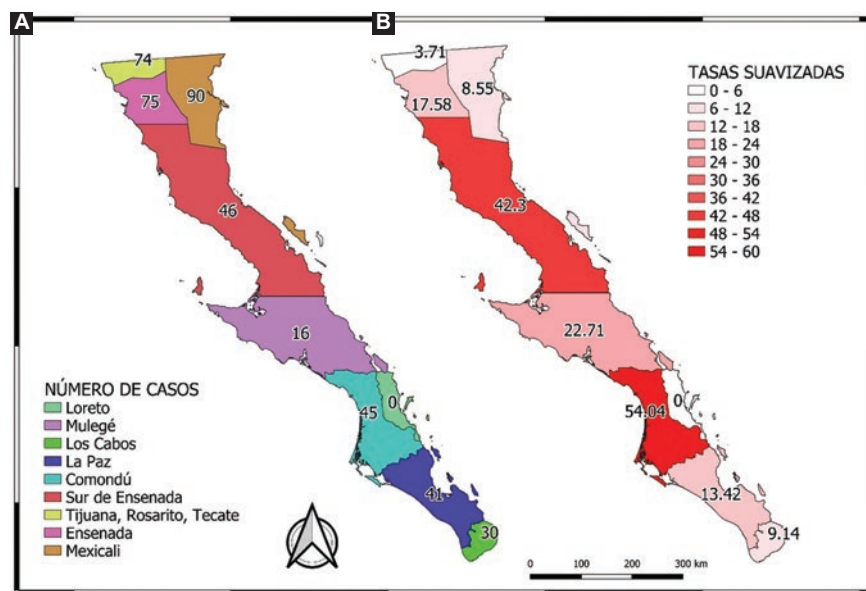
**Figura 2.** Promedio semanal de accidentes ofídicos en Baja California y Baja California Sur.

Fotografías de la serpiente involucrada pueden ser identificadas por especialistas de la región. También se requiere registrar, además del sexo de la persona, su edad, localización anatómica de la mordedura, actividad que se encontraba realizando el afectado al momento de la mordida, tiempo entre la mordida y la aplicación del antiveneno o faboterápico, número de dosis de antiveneno aplicadas y tiempo de permanencia en la unidad médica.

En este contexto, los análisis epidemiológicos permiten tener un mejor entendimiento de la problemática a nivel local, estatal y regional, para poder desarrollar protocolos de acción eficientes para enfrentar un accidente ofídico, así como para determinar las necesidades de capacitación del personal médico y establecer una red de ayuda para el tratamiento de casos, lo cual es particularmente importante en la península de BC debido a su extensión de

Tabla 3. Casos de accidentes ofídicos y tasas de incidencia anuales por municipio en Baja California Sur

Año	Comondú	Tasa	Mulegé	Tasa	La Paz	Tasa	Los Cabos	Tasa	Loreto	Tasa	Total	Tasa
2003	11	13.2	2	2.84	10	3.27	4	1.22	0	0	27	3.33
2004	11	13.2	1	1.42	11	3.6	3	0.91	0	0	26	3.21
2005	2	2.4	0	0	1	0.33	2	0.61	0	0	5	0.62
2012	4	4.8	5	7.1	3	0.98	2	0.61	0	0	14	1.73
2013	4	4.8	3	4.26	2	0.65	7	2.13	0	0	16	1.98
2014	6	7.21	0	0	7	2.29	3	0.91	0	0	16	1.98
2015	3	3.6	1	1.42	2	0.65	4	1.22	0	0	10	1.23
2016	4	4.8	4	5.68	5	1.64	5	1.52	0	0	18	2.22
Total	45	54	16	22.7	41	13.4	30	9.1	0	0	132	16.3

**Figura 3.** Variación geográfica del número de casos de mordeduras por serpiente (A) y tasa de incidencia (accidentes/100,000 habitantes) (B), durante el periodo 2003-2018 en la península de Baja California.

más de mil kilómetros. Si bien el principal tratamiento para enfrentar el accidente ofídico es la administración del antiveneno o faboterápico, ya que después de la mordedura las dos primeras horas son cruciales para atenuar los efectos del veneno²³, aún hay médicos que están recelosos para su utilización.

Si bien en la península de BC el ofidismo es relativamente bajo, en BCS, el Estado con menor densidad poblacional del país, su tasa se acerca a la de la media nacional e incluso la rebasa en un año. En BC, a pesar de tener casi el mismo número de casos que BCS, su tasa es menor debido a que su población es de 3:1 en relación con BCS.

Conclusiones

La frecuencia de los accidentes ofídicos en la península de BC es menor que en otros Estados de México, sin embargo en BCS su tasa de incidencia es alta debido a que es el Estado con la menor densidad demográfica.

Existen vacíos de información de cada caso por mordedura de serpiente atendido en los servicios médicos, entre los que se incluye la especie de la serpiente involucrada.

La información epidemiológica relativa al accidente ofídico es esencial para evaluar la magnitud municipal y regional del problema, con el fin de elaborar

directrices para la gestión de recursos y la capacitación del personal médico para el tratamiento de mordeduras de serpiente.

Agradecimientos

Los autores agradecen a CONACYT por el apoyo brindado mediante la beca estudiantil para el desarrollo de este proyecto. A la Universidad Autónoma de Baja California y a las Secretarías de Salud estatales por las facilidades brindadas.

Financiamiento

La presente investigación recibió financiamiento de CONACYT por medio de una beca estudiantil n.º 483968.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses relacionado con lo expuesto en este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Secretaría de Salud. Diagnóstico y tratamiento de las mordeduras de serpientes venenosas. Guía de Práctica Clínica. México: Secretaría de Salud, Consejo de Salubridad General; 2010.
2. Organización Mundial de la Salud. Mordedura de serpientes venenosas [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2018 Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming>
3. Chippaux JP. Estimating the global burden of snakebite can help to improve management. *PloS Med*. 2008;5(11):e221.
4. González-Rivera A, Chico-Aldama P, Domínguez-Viveros W, Iracheta-Gerez ML, López-Alquicira M, Cuellar-Ramírez A, et al. Epidemiología de las mordeduras por serpiente. Su simbolismo. *Acta Pediatr Mex*. 2009;30(3):182-91.
5. Secretaría de Salud. Boletín epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información. México: Dirección General de Epidemiología. 2018;52(35):1-62.
6. Neri-Castro E, Bernard-Valle M, Alagón-Cano A. Reptiles venenosos de México. *Revista Digital Universitaria* [Internet]. 2014;15(11). Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.15/num11/art86/art86.pdf>

7. Siria-Hernández CG, Arellano-Bravo A. Mordeduras por serpiente venenosa: panorama epidemiológico en México. *Salud Publica Mex*. 2009;51(2):95-6.
8. Flores-Villela O, Goyenechea I. Patrones de distribución de anfibios y reptiles en México. En: Morrone JJ, Llorente Bousquets J, editores. Una perspectiva latinoamericana de la biogeografía. México: CONABIO, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México; 2003. pp. 289-296.
9. Grismer LL. The amphibians and reptiles of Baja California, its Pacific islands, and the islands in the Sea of Cortes: natural history, distribution and identification. Berkeley: University of California Press; 2002.
10. Uetz P, Freed P, Hošek J, editores. The Reptile Database [Internet]. The Reptile Database [última actualización: 22 de mayo de 2020; consultado: julio de 2020]. Disponible en: <http://www.reptile-database.org>
11. García E. Climas. Catálogo de metadatos geográficos. Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad; 1998.
12. Corral JAR, Medina García G, Meza Sánchez R, Padilla G, Serrano Altamirano V. Estadísticas climatológicas básicas del estado de Baja California (periodo 1961-2003). Libro Técnico Núm. 1. Ciudad Obregón, Sonora, México: INIFAP-CIRNO; 2006.
13. Salinas-Zavala CA, Leyva-Contreras A, LluchBelda D, Díaz-Rivera E. Distribución geográfica y variabilidad climática de los regímenes pluviométricos en Baja California Sur, México. *Atmósfera*. 1990;3:217-37.
14. González-Abraham CE, Garcillán PP, Ezcurra E. Ecorregiones de la Península de Baja California: Una síntesis. *Bol Soc Bot Mex*. 2010;87:69-82.
15. Arnaud G, Carbajal-Saucedo A, Pozas-Ocampo F. Comprendiendo el veneno de las serpientes de cascabel: componentes, efectos y uso potencial. *Áreas Naturales Protegidas Scripta*. 2019;5(2):39-56.
16. Zúñiga-Carrasco IR, Caro-Lozano J. Aspectos clínicos y epidemiológicos de la mordedura de serpientes en México. *Evid Med Invest Salud*. 2013;6(4):125-36.
17. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Población rural y urbana. Censos y conteos de población y vivienda. México: Gobierno de México, Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2019.
18. Gobierno de Baja California. Apuntes de población de Baja California. México: COPLADE; 2013.
19. Gobierno de Baja California Sur. Demografía. Anuario Estadístico. México: Secretaría de Salud; 2017.
20. Martínez-Piedra R, Loyola-Elizondo E, Vidaurre-Arenas M, Nájera-Aguilar P. Paquetes de programas de mapeo y análisis espacial en epidemiología y salud pública. *Bol Epidemiol OPS*. 2004;25(4):1-9.
21. Leynaud GC, Reati GJ. Identificación de las zonas de riesgo ofídico en Córdoba, Argentina, mediante el programa SIGEpi. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(1):64-9.
22. Arnaud G, Cordero-Tapia A, Ortiz-Avila V, Moctezuma-González CE, Tejocote-Pérez M, Carbajal-Saucedo A. Comparison of biological and biochemical characteristics of venom from rattlesnakes in the southern Baja California Peninsula. *Toxicon*. 2018;148 (2018):197-201.
23. Gil-Alarcón G, Sánchez-Villegas MC, Reynoso VH. Tratamiento prehospitalario del accidente ofídico: revisión, actualización y problemática actual. *Gac Med Mex*. 2011;147:195-208.
24. Almaraz-Vidal D. Las serpientes venenosas de importancia médica de la región de Las Grandes Montañas de Veracruz, México: aspectos ecológicos y accidentes ofídicos. *Revista Mundo Investigación*. 2016;2(1):173-80.
25. Juárez-Villa JD, López-de León J, Rodríguez-Mandujano M, Echegolien-Guzmán A. Mordedura de serpiente en el Hospital General de Ciudad Victoria, Tamaulipas. *Evid Med Invest Salud*. 2016;9:92-7.
26. Luna-Trejo J. Análisis epidemiológico del accidente por animales venenosos en el Estado de México del 2004 al 2016. Tesis de licenciatura en biología. Toluca, Estado de México: Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Ciencias; 2018.
27. Matute-Martínez CF, Sánchez-Sierra LE, Barahona-López DM, Láinez-Mejía JL, Matute-Martínez FJ, Perdomo-Vaquero R. Caracterización de pacientes que sufrieron mordedura de serpiente, atendidos en hospital público de Juticalpa, Olancho. *Rev Fac Cienc Med*. 2016(enero-junio):18-26.
28. Rojas-Bárcenas AM. Informe de evento. Accidente ofídico [Internet]. Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2017. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ACCIDENTE%20OF-C3%8DDICO_2018.pdf
29. Sevilla-Sánchez MJ, Mora-Obando D, Calderón JJ, Guerrero-Vargas JA, Ayerbe-González S. Accidente ofídico en el departamento de Nariño, Colombia: análisis retrospectivo, 2008-2017. *Biomédica*. 2019;39:715-36.
30. Vélez-Alarcón LH, Real-Cotto JJ, Idrovo-Castro KJ, Alvarado-Franco HJ, Jaramillo-Feijoo LE, Ordóñez-Sánchez JL. Caracterización del accidente por mordedura de serpiente, atendidos en Unidades de Salud, Zona 5, Ecuador. *Revista Científica INSPILIP*. 2019;3(1).

Escala de temor a la COVID-19: validación de la versión en español en la población mexicana

Alejandro I. Soto-Briseño¹, Rita A. Gómez-Díaz^{2*}, Adriana L. Valdez-González²,
Ricardo C. Saldaña-Espinoza², José J. Favila Bojórquez¹ y Niels H. Wachter²

¹Servicio de Psiquiatría; ²Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La Escala de temor a la COVID-19 (FCV-19S) se usa en el tamizaje de síntomas de ansiedad y depresión relacionados con la COVID-19 en población general; consta de siete preguntas con respuestas tipo Likert (1-5). Nuestro objetivo fue validar la versión del FCV-19S en la población general mexicana. **Material y métodos:** Diseño transversal analítico. Se incluyeron 306 sujetos de la población general durante 2020 con firma previa de consentimiento informado. Se aplicaron pruebas de esfericidad de Barlett y Kaiser-Meyer-Olkin (KMO). Se calculó la confiabilidad con el alfa de Cronbach, la validez externa utilizando la Escala hospitalaria de ansiedad y depresión y el coeficiente de correlación de Pearson para retest. **Resultados:** La muestra de la población general incluyó a 306 participantes, el 64.4% mujeres (n = 197), edad media 32 años (18-68). Obtuvimos un KMO = 0.848, consistencia interna con alfa de Cronbach = 0.870 (IC 95%: 0.848-0.891), coeficiente rho de 0.508 (p < 0.001) y validez externa de 0.151 (p = 0.008). El análisis confirmatorio mostró: $\chi^2=22.802$ (df=13) con CMIN-DF= 1.900, p ≤ 0.001, GFI = 0.972, CFI = 0.901, RMSEA = 0.062 (IC 90%: 0.019-0.100) y TLI=0.827. **Conclusiones:** La FCV-19S demuestra propiedades psicométricas adecuadas (confiabilidad, consistencia interna, correlación con mediciones subsecuentes y validez de convergencia) para su aplicación en la población general mexicana.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Escala de temor a COVID-19. Español. Psicométricos. México.

Fear of COVID-19 scale: validation in Spanish in the Mexican general population

Abstract

Introduction: The fear of COVID-19 scale (FCV-19S) is used to screen for symptoms of anxiety and depression related to COVID-19 in the general population; it consists of seven questions with Likert-type answers (1-5). Our objective was to validate FCV-19S Spanish version in the Mexican general population. **Material and methods:** Analytical, cross-sectional design. Three-hundred and six subjects from the general population were included during 2020 after having signed informed consent. Barlett and Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) sphericity tests were applied. Reliability was calculated with Cronbach's alpha, and external validity, using the Hospital Anxiety and Depression Scale and Pearson's correlation coefficient for retest. **Results:** The general population sample included 306 participants; 64.4% were women (n = 197), mean age was 32 years (18-68). We obtained a KMO = 0.848, internal consistency with Cronbach's alpha = 0.870 (95% CI: 0.848-0.891), a rho coefficient of 0.508 (p < 0.001) and external validity of 0.151 (p = 0.008). Confirmatory analysis showed: $\chi^2 = 22.802$ (df = 13) with CMIN-DF = 1.900 (p ≤ 0.001), GFI = 0.972, CFI = 0.901, RMSEA = 0.062 (90% CI: 0.019-0.100) and TLI = 0.827. **Conclusions:** According to our findings, the scale shows adequate psychometric properties: reliability, internal consistency, correlation of subsequent measurements and convergence validity, for initial screening of Mexican general population.

KEY WORDS: COVID-19. Fear of COVID-19 scale. Spanish. Psychometrics. Mexico.

Correspondencia:

*Rita A. Gómez-Díaz

E-mail: ritagomezdiaz@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 05-03-2021

Fecha de aceptación: 07-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000147

Gac Med Mex. 2021;157:586-593

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Considerando los casos de neumonía asociados al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y su enfermedad, la pandemia por COVID-19 constituye un problema de salud pública con tasas variables de morbimortalidad¹⁻³.

De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología, en nuestro país contamos con 2,175,662 casos confirmados acumulados de COVID-19 (49.9% mujeres) hasta la primera quincena de marzo 2021; lo cual corresponde al 17.26% de los 126,014,024 habitantes de nuestro país según el último reporte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI)⁴. Se reportan 32,206 casos activos, de los cuales el 18.71% requieren tratamiento intrahospitalario; las principales comorbilidades asociadas son hipertensión arterial (17.31%), obesidad (14.45%), diabetes *mellitus* (13.35%) y tabaquismo (7.35%); además, se reportan 195,908 muertes acumuladas⁵⁻⁷. Durante los meses de enero a agosto del 2020, en nuestro país la COVID-19 fue la segunda causa de muerte⁸.

Existe miedo y preocupación al contacto con otras personas por el riesgo de infección por SARS-CoV-2, desarrollar formas severas de COVID-19, la posibilidad de requerir ventilación mecánica, perder seres queridos o morir. Las medidas de distanciamiento social son indispensables para reducir las tasas de infección, sin embargo, se asocian a síntomas de ansiedad y depresión que afectan especialmente a grupos vulnerables como mujeres embarazadas, niños, personas con discapacidad física o mental y adultos mayores^{9,10}.

La escala de temor a la COVID-19 (FCV-19S) es un instrumento utilizado para la detección del temor relacionado con la COVID-19 en la población general, que identifica síntomas de ansiedad y depresión relacionados con esta pandemia. Consta de siete elementos, con respuestas tipo Likert (1-5) y rangos de puntuación de 7 a 35. Cuanto mayor sea la puntuación, mayor será el miedo relacionado con la COVID-19. Este instrumento ha mostrado consistencia interna en su versión original, con $\alpha = 0.82$, y fiabilidad en la repetición del instrumento (coeficiente intraclass de correlación = 0.72)¹¹. Hasta la fecha se han validado versiones y reportado su consistencia interna en varios idiomas, como italiano ($\alpha = 0.87$)¹², ruso ($\alpha = 0.81$)¹³, turco ($\alpha = 0.85$)¹⁴, árabe ($\alpha = 0.88$)¹⁵, hebreo ($\alpha = 0.86$)¹⁶, bengalí ($\alpha = 0.87$)¹⁷, malayo

($\alpha = 0.89$)¹⁸, rumano ($\alpha = 0.88$)¹⁹, portugués ($\alpha = 0.88$)²⁰, japonés ($\alpha = 0.87$)²¹, griego ($\alpha = 0.83$)²² e inglés ($\alpha = 0.84$ y 0.86 en diferentes muestras)²³.

En español ha sido validado en la población general en Perú ($n = 832$; edad media: 38.37 ± 12.75 años), reportando una $\alpha = 0.87$ ²⁴, y en estudiantes universitarios de 18 a 40 años en España ($n = 606$; edad media: 21.59 ± 3.04 años), con un $\alpha = 0.86$ ²⁵.

En nuestro país, la FCV-19S ha sido utilizada para realizar mediciones del temor relacionadas con la COVID-19 en trabajadores de la salud (con $\alpha = 0.92$); sin embargo, no se realizaron mediciones de convergencia²⁶.

Teniendo en cuenta lo anterior, nuestro objetivo fue validar la versión en español de la FCV-19S en la población general mexicana.

Material y métodos

En este estudio, la versión original del FCV-19S fue traducida al español por un traductor bilingüe certificado independiente con amplia experiencia en las áreas clínicas, posteriormente revisada por dos traductores bilingües independientes para confirmar sus características (inteligibilidad y fidelidad) y se realizó la retrotraducción.

La población del estudio fue la población general de la Ciudad de México, se utilizó una estrategia de muestreo por conveniencia. El reclutamiento se realizó por medio de redes sociales, se incluyeron 306 participantes de 18 a 80 años, previa firma y envío por correo electrónico del consentimiento informado de participación. La información fue recopilada durante los meses de agosto a noviembre de 2020, por medio de llamadas telefónicas cuando se establecieron las medidas de distanciamiento social a nivel nacional para reducir los riesgos de infección entre los participantes y el personal médico.

Se recopiló información sociodemográfica, incluyendo edad, sexo, estado civil, nivel académico y estado socioeconómico.

Para determinar la validez de la convergencia de la FCV-19S en la versión original, se utilizó la Escala de ansiedad hospitalaria y depresión (HADS), la cual ha sido validada previamente en nuestro país^{25,26}.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva de los elementos de la FCV-19S (media y desviación estándar de los elementos principales) y la matriz policórica de sus siete

elementos; el análisis factorial se realizó mediante la prueba de esfericidad de Bartlett y la prueba Keiser-Meyer-Olkin (KMO). El criterio de validez de la FCV-19S en su versión en español se determinó con el coeficiente de correlación de Pearson utilizando la HADS. La fiabilidad de la escala fue examinada mediante fiabilidad compuesta (CR), la consistencia interna de la puntuación global se calculó utilizando el coeficiente alfa de Cronbach. La bondad del ajuste del modelo se examinó con los siguientes índices: el índice de bondad de ajuste (GFI), la prueba chi-cuadrada (χ^2), los grados de libertad (df), el error de aproximación cuadrático medio (RMSEA), el índice de ajuste comparativo (CFI), el residuo estandarizado cuadrático medio (SRMR) y el índice Tucker-Lewis (TLI). El análisis se llevó a cabo utilizando SPSS v.23.0 (IBM Corp., Armonk, NY), FACTOR v.10.10.03 (Ferrando y Lorenzo-Seva, Universitat Rovira i Virgili) e IBM SPSS AMOS v.23 (IBM Corp., Armonk, NY).

Resultados

Características sociodemográficas

La muestra de la población general incluyó a 306 participantes ($n = 197$, 64.4% mujeres), con una edad media de 32 años (18-68); al agrupar por edad, el mayor porcentaje (44.4%) se encontró entre los 30 y 39 años. En cuanto al nivel académico, agrupamos los resultados en cinco grupos y respecto al estado civil encontramos: 21.8% solteros, 49.4% casados, 9.8% divorciados y 18.9% en unión libre (Tabla 1).

Análisis psicométrico de la versión en español de la FCV-19S

La puntuación media del total del puntaje de la FCV-19S fue de 17.63 (desviación estándar [DE] ± 6.60) (Tabla 2). Se realizó una prueba t para muestras independientes para comparar las puntuaciones FCV-19S entre las mujeres 19.09 (DE ± 6.67) y los hombres 14.99 (DE ± 5.62), con una diferencia significativa ($t = -4.01$; $p < 0.001$).

Las siete preguntas de la FCV-19S (Fig. 1) se distribuyeron asimétricamente con las frecuencias más altas en los rangos inferiores, excepto las preguntas 1 y 7, con una distribución forma no normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov, $p < 0.001$).

El análisis factorial exploratorio se realizó en 70 participantes escogidos al azar, resultando en un KMO = 0.848 (intervalo de confianza del 95%

Tabla 1. Características de la muestra ($n = 306$)

Sexo $n = 306$ (%)	Nivel educativo	Estado civil
Mujeres 197 (64.4)	Primaria 6 (2.0)	Soltero 67 (21.8)
Hombres 109 (35.6)	Secundaria 51 (16.7)	Casado 151 (49.4)
Edad (años) (%)	Bachillerato 78 (25.5)	Divorciado 30 (9.8)
18-29 126 (41.1)	Universidad 126 (41.1)	Unión libre 58 (18.9)
30-39 136 (44.4)	Posgrado 12 (3.9)	
40-49 31 (10.1)	Ninguna 8 (2.6)	
50-59 11 (3.5)	No contestaron 25 (8.2)	
≥ 60 2 (0.7)		

[IC 95%]: 0.848-0.891), la prueba de esfericidad del Barlett fue significativa (χ^2 : 272.0; $p < 0.001$), lo cual indica que el análisis factorial es pertinente para el conjunto de datos. Todos los elementos fueron estadísticamente significativos para la correlación policórica (mín.: 0.258, máx.: 0.727, $p < 0.001$) (Tabla 3).

El análisis de componentes principales extrajo un componente con valor propio (4.2744) que explicaba el 61% de la varianza. La carga factorial de todas las preguntas osciló entre 0.519 y 0.869, comunalidad superior a 0.3 (Tabla 4).

Posteriormente, se realizó el análisis factorial confirmatorio con 236 participantes, diferentes de los utilizados para el análisis factorial exploratorio, utilizando el programa AMOS. Se analizaron varios modelos con el fin de identificar el que mejor se ajustaba a los índices de validación recomendados. El modelo 1 del análisis factorial confirmatorio presentó las siete preguntas y no se correlacionaron las desviaciones de error. El valor de RMSEA fue 0.090, dentro de los valores establecidos como satisfactorios (Fig. 2). En nuestra validación en español encontramos una interrelación entre las preguntas 3 (mis manos sudan cuando pienso en coronavirus-19) y 6 (no puedo dormir porque estoy preocupado(a) por enfermarme de coronavirus-19), con las puntuaciones más bajas, por lo que el modelo 2 se realizó teniendo en cuenta la variación del error (Fig. 3); además, encontramos una interrelación entre las preguntas 6 (no puedo dormir porque estoy preocupado (a) por enfermarme de coronavirus-19) y 7 (mi corazón se acelera cuando pienso en enfermarme con coronavirus-19), con una puntuación moderada pero similar entre las preguntas 6 y 7; por lo tanto, se creó el modelo 3, considerando una variación del error (Fig. 4). Los resultados del modelo 3 se ajustaron satisfactoriamente a los índices recomendados con los siguientes resultados: $\chi^2 = 22.802$ (df = 13)

Tabla 2. Análisis descriptivo de las siete preguntas de la versión en español de la Escala de Temor a la COVID-19

	Media	Intervalo de confianza 95% para la media	Varianza	Sesgo	Curtosis
Ítem 1	2.96	2.77 –3.14	1.363	–0.328	–0.937
Ítem 2	2.44	2.25 –2.63	1.466	0.308	–1.062
Ítem 3	1.72	1.58 –1.86	0.741	0.943	–0.048
Ítem 4	2.57	2.36 –2.79	1.874	0.201	–1.352
Ítem 5	2.57	2.37 –2.78	1.708	0.222	–1.202
Ítem 6	1.77	1.62 –1.92	0.947	1.237	1.085
Ítem 7	2.19	2.01 –2.37	1.335	0.528	–0.815

Tabla 3. Matriz estandarizada de la varianza/covarianza (correlación policórica)

Correlaciones	Pregunta 1	Pregunta 2	Pregunta 3	Pregunta 4	Pregunta 5	Pregunta 6	Pregunta 7
Pregunta 1	1.000						
Pregunta 2	0.500*	1.000					
Pregunta 3	0.425*	0.711*	1.000				
Pregunta 4	0.552*	0.450*	0.367*	1.000			
Pregunta 5	0.549*	0.700*	0.526*	0.480*	1.000		
Pregunta 6	0.449*	0.727*	0.709*	0.258*	0.512*	1.000	
Pregunta 7	0.489*	0.618*	0.661*	0.335*	0.628*	0.668*	1.000

*p<0.001.

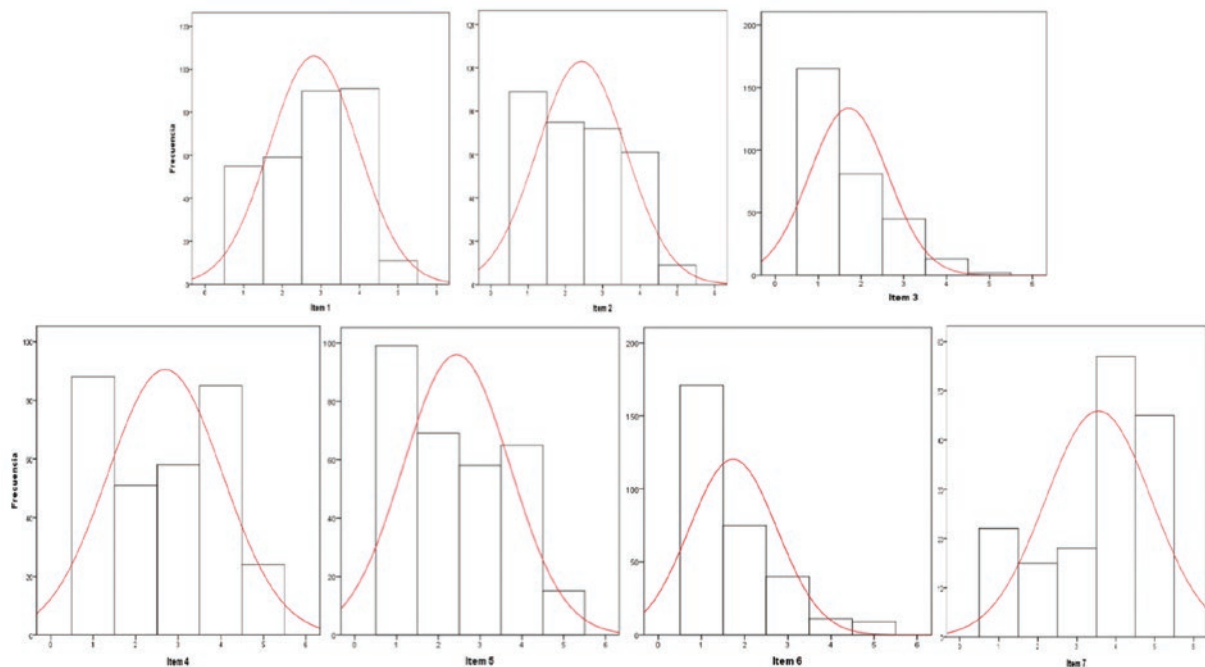
**Figura 1.** Histogramas de las siete preguntas de la versión en español de la Escala de temor a la COVID-19 (las líneas rojas muestran la distribución normal de la curva).

Tabla 4. Matriz factorial sin rotamiento

Variable	F1	Comunalidad
Pregunta 1	0.640	0.410
Pregunta 2	0.869	0.755
Pregunta 3	0.788	0.621
Pregunta 4	0.519	0.269
Pregunta 5	0.768	0.590
Pregunta 6	0.776	0.602
Pregunta 7	0.784	0.615

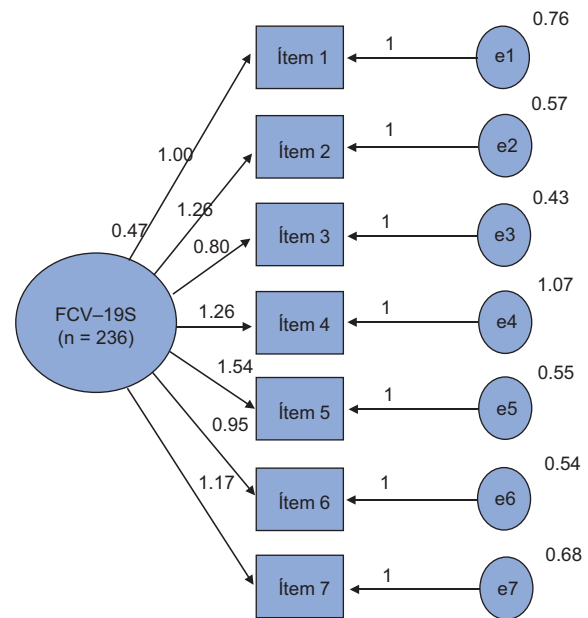
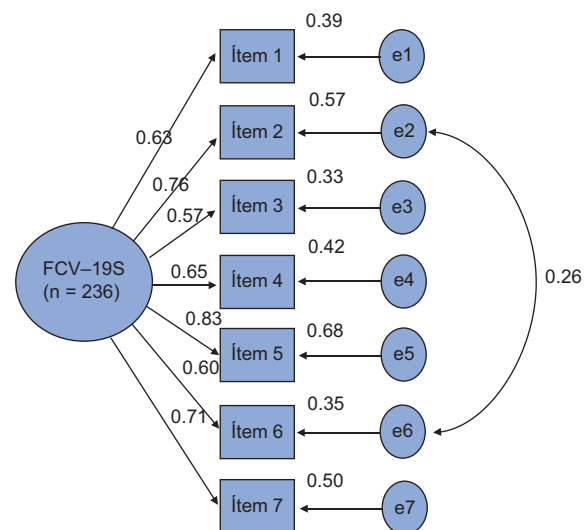
Tabla 5. Índices de bondad de ajuste del análisis factorial confirmatorio para probar la idoneidad de un modelo factorial único de la versión en español de la escala de temor a la COVID-19

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Chi cuadrada	40.489	30.897	22.802
p	0.000	0.003	0.029
CMIN -DF	2.892	2.377	1.900
GFI	0.951	0.962	0.972
TLI	0.637	0.736	0.827
CFI	0.768	0.836	0.901
RMSEA	0.090	0.077	0.062

CMIN-DF: razón de chi-cuadrada/grados de libertad; GFI: índice de bondad de ajuste; TLI: índice Tucker-Lewis; CFI: índice de ajuste comparativo; RMSEA: error de aproximación cuadrático medio.

con razón de chi-cuadrada/grados de libertad (CMIN/DF) = 1.900 ($p < 0.001$), GFI = 0.972, CFI = 0.901, RMSEA = 0.062 (IC 95%: 0.019-0.100) y TLI = 0.827 (Tabla 5).

Posteriormente se calculó la fiabilidad, demostrando consistencia interna adecuada en nuestra población. Teniendo en cuenta las siete preguntas de la escala, encontramos α de Cronbach = 0.870. La validez de concurrencia se realizó contrastándola con la HADS como en la versión original. Para medir la validez externa de la versión en español de la FCV-19S se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson como medida concurrente empleando la HADS, mostrando una correlación positiva y estadísticamente significativa (ρ de Pearson = 0.508, $p < 0.001$) utilizando las siete preguntas (Tabla 6).

**Figura 2. Modelo 1 basal sin correlación de covarianzas. FCV-19S: Escala de temor a la COVID-19.****Figura 3. Modelo 2 con la correlación de covarianza entre las preguntas 3 y 6.**

Discusión

Este estudio analizó las propiedades psicométricas de la versión en español de la FCV-19S en la población general mexicana. Considerando la representatividad de la muestra, en los datos recientes del INEGI sobre las características sociodemográficas de la

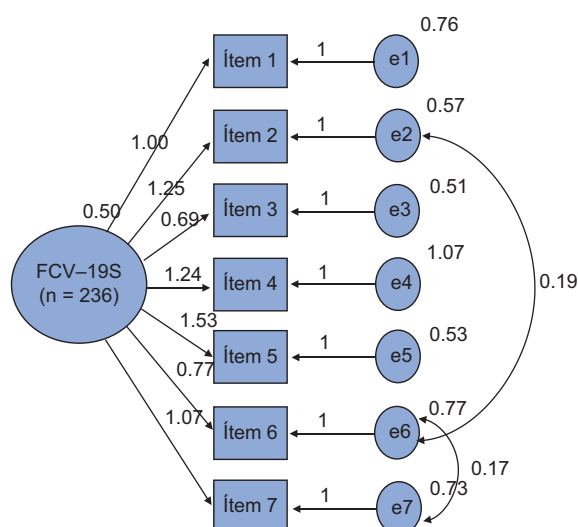


Figura 4. Modelo 3 con correlación de covarianza entre las preguntas 3, 6 y 7.

Tabla 6. Mediciones de concurrencia

			Test	Retest	HADS total
Pearson	Test	Coeficiente de correlación	1.00	0.520*	0.213*
		Sig. (2 -colas)	0.000	0.000	0.000
		n	306	306	306
	Retest	Coeficiente de correlación	0.508*	1.00	0.151*
		Sig. (2 -colas)	0.000	0.000	0.008
		n	306	306	306
HADS Total	HADS Total	Coeficiente de correlación	0.213*	0.151*	1.00
		Sig. (2 -colas)	0.000	0.008	0.000
		n	306	306	306

*p<0.001.

HADS: Escala de ansiedad hospitalaria y depresión.

población mexicana, observamos similitud en la media de edad, ya que el 41.1% de los participantes se encontró entre 18-29 años y el 44.4% entre 30-39 años; el nivel educativo superior en nuestra muestra (41.1%) contrasta con el 21.6% en la población general de nuestro país, sin embargo, es más cercano al específico en la Ciudad de México⁵, donde el 34.6% de los habitantes tiene estudios universitarios, lo cual pudiese reflejar las diferencias sociales y culturales en nuestro país.

En cuanto a la consistencia interna, nuestro resultado de $\alpha = 0.870$ es similar a las validaciones realizadas para otros idiomas como el italiano ($\alpha = 0.87$)¹²,

ruso ($\alpha = 0.81$)¹³, turco ($\alpha = 0.85$)¹⁴, árabe ($\alpha = 0.88$)¹⁵, hebreo ($\alpha = 0.86$)¹⁶, bengalí ($\alpha = 0.87$)¹⁷, malayo ($\alpha = 0.89$)¹⁸, rumano ($\alpha = 0.88$)¹⁹, portugués ($\alpha = 0.88$)²⁰, japones ($\alpha = 0.87$)²¹, griego ($\alpha = 0.83$)²² e inglés ($\alpha = 0.84$ y 0.86 en diferentes muestras)²³.

Nuestros resultados son similares a las validaciones realizadas en español en otros contextos como la población peruana ($\alpha = 0.87$)²⁴ y estudiantes universitarios españoles ($\alpha = 0.86$)²⁵.

La media del puntaje total de la FCV-19S en nuestra población fue de 17.6 ± 6.6 , similar a los italianos 16.8 ± 6.6 ¹² y los rusos 17 ± 4.7 ¹³. Además, considerando el sexo, observamos diferencias significativas entre las mujeres (19.09 ± 6.67) y los hombres (14.99 ± 5.62), similares a los hallazgos en otras poblaciones como en Bangladesh (mujeres 22.75 ± 5.65 y hombres 20.29 ± 5.90)¹⁷ o en Rusia (mujeres 17.7 ± 4.6 y hombres 15.8 ± 4.6)¹³. La puntuación total reportada en el FCV-19S fue más alta en las mujeres, lo cual corresponde a los informes internacionales sobre salud mental con una mayor prevalencia de los trastornos de ansiedad y depresión en las mujeres.

Con respecto a la carga factorial de los elementos de nuestra versión (rango: 0.519-0.869) fueron similares a los de otras, como la italiana (0.68-0.90)¹², árabe (0.62-0.84)¹⁵, bengalí (0.72-0.80)¹⁷ y peruana en el modelo de un factor (0.595-0.766)²⁴.

De hecho, el análisis factorial confirmatorio en nuestros resultados de CFI = 0.901 y RMSEA = 0.062 (IC 95%: 0.019-0.100) son comparables a los de otras versiones que utilizaron un modelo unifactorial con correlación en varios elementos, como la árabe (CFI = 0.995, RMSEA = 0.059, IC 95%: 0.037-0.083)¹⁵, bengalí (CFI = 0.964, RMSEA = 0.071)¹⁷ e italiana (CFI = 0.99, RMSEA = 0.069, IC 95%: 0.032-0.105)¹².

En nuestra población, las puntuaciones más bajas se encontraron en las preguntas 3, 6 y 7, que evalúan síntomas somáticos como sudoración palmar, insomnio y palpitaciones, lo cual es similar a los hallazgos en otras poblaciones como la italiana¹², turca¹⁴ o bengalí¹⁷.

Por lo anterior es importante realizar una validación y adaptación cultural en cada población, teniendo en cuenta las diferencias de sexo y edad, para reflejar la realidad de cada contexto sociocultural, permitiendo una medición fiable sobre el temor relacionado con la COVID-19.

La validación del FCV-19S en su versión en español para su aplicación en la población mexicana demuestra que es un instrumento corto, fácil de aplicar e interpretar, que permite un tamizaje identificando a

individuos en riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad y depresión, con el fin de iniciar el tratamiento oportuno.

Fortalezas y limitaciones

Los participantes mostraron resistencia inicial a participar en el estudio, lo cual asociamos al contexto sociocultural en nuestro país, donde la atención de salud mental no es una prioridad.

Como limitación reconocemos que la muestra general puede considerarse representativa, aunque heterogénea dado la edad, el sexo, el nivel académico y el estado civil; somos conscientes de que no se siguió ningún enfoque formal para garantizarlo.

Por otro lado, este análisis no incluyó el diagnóstico previo de trastornos mentales como depresión, trastornos de ansiedad o de la personalidad que en estudios posteriores deben tenerse en cuenta al reconocer a subgrupos con mayor vulnerabilidad ante situaciones estresantes. Al mismo tiempo, se trata de un estudio transversal, por lo que un seguimiento longitudinal posterior podría ser bastante enriquecedor. A pesar de estas limitaciones, este estudio muestra información útil sobre el uso de la FCV-19S en su versión en español para su aplicación en la población general de México. Además, consideramos indispensable realizar un análisis posterior en los trabajadores del área de la salud que participan en los equipos de respuesta COVID, pues se encuentran estrechamente en contacto con los enfermos, con el fin de validar su uso específico en este grupo de población.

Conclusión

La versión en español del FCV-19S mostró una fiabilidad y consistencia interna adecuadas, además de una buena correlación en la puntuación de las mismas mediciones y correlación posteriores con el HADS, confirmando la validez de convergencia en nuestro análisis. Al mismo tiempo, los resultados obtenidos son similares a los reportados por otros estudios en poblaciones de habla hispana, lo que sugiere que es una escala adecuada con propiedades psicométricas adecuadas para la detección inicial en la población general en México.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Susan Drier-Jonas por su apoyo con el manuscrito.

Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses para declarar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 [consultado: 15 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud de México. Covid-19 México. Información General [Internet]. México: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud; 29 de enero de 2021 [consultado: 18 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx>
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020 [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), Comunicado de prensa Núm. 61/21; 27 de enero de 2021 [consultado: 18 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistadas2020_Pnles.pdf
4. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. Informe semanal para la vigilancia epidemiológica de muertes maternas (4 de enero de 2021-semana epidemiológica 53) [Internet]. México: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud [consultado: 18 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-semanales-para-la-vigilancia-epidemiologica-de-muertes-maternas-2020>. Accessed: March 18, 2021.
5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Panorama sociodemográfico de México. Censo de Población y Vivienda 2020 [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI); enero 2021 [consultado: 18 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx>
6. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020;92(6):552-5.
7. Moreno C, Wykes T, Galderisi S, Nordentoft M, Crossley N, Jones N. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. Lancet Psychiatry. 2020;7(9):813-24.
8. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The fear of COVID-19 scale: Development and initial validation. Int J Ment Health Addict. 2020 Mar 27;1-9. doi: 10.1007/s11469-020-00270-8. Online ahead of print.

9. Soraci P, Ferrari A, Abbiati FA, del Fante E, de Pace R, Urso A, et al. Validation and psychometric evaluation of the Italian Version of the Fear of COVID-19 Scale. *Int J Ment Health Addict*. 2020 May 4;1-10. doi: 10.1007/s11469-020-00277-1. Online ahead of print.
10. Reznik A, Gritsenko V, Konstantinov V, Khamenka N, Isralowitz R. COVID-19-fear in Eastern Europe: Validation of the Fear of COVID-19 Scale. *Int J Ment Health Addict*. 2020 May 12;1-6. doi: 10.1007/s11469-020-00283-3. Online ahead of print.
11. Haktanir A, Seki T, Dilmac B. Adaptation and evaluation of Turkish Fear of COVID-19 Scale. *Death Stud*. 2020;29:1-9.
12. Alyami M, Henning M, Krägeloh C, Alyami H. Psychometric evaluation of the Arabic version of the Fear of COVID-19 Scale. *Int J Ment Health Addict*. 2020 May 16;1-14. doi: 10.1007/s11469-020-00316-x. Online ahead of print.
13. Tzur BD, Grossman GA, Bloch Y, Mayer Y, Shiffman N, Mendlovi S. Fear of COVID-19 scale. Psychometric characteristics, reliability and validity in Israeli population. *Psychiatry Res*. 2020;289:113100.
14. Sakib N, Bhuiyan AKMI, Hossain S, Al Mamun F, Hosen I, Hasnat Abdullah A, et al. Psychometric validation of the Bengla Fear of COVID-19 Scale Confirmatory Factor Analysis and Rasch Analysis. *Int J Ment Health Addict*. 2020 May 11;1-12. doi: 10.1007/s11469-020-00289-x. Online ahead of print.
15. Pang NTP, Kamu A, Hambali NLB, Mun HC, Kassim MA, Mohamed NH, et al. Malay version of the Fear of COVID-19 Scale: Validity and reliability. *Int J Ment Health Addict*. 2020 Jul 3;1-10. doi: 10.1007/s11469-020-00355-4. Online ahead of print.
16. Stănculescu E. Fear of COVID-19 in Romania: Validation of the Romanian version of the Fear of COVID-19 Scale using graded response model analysis. *Int J Ment Health Addict*. 2021 Jan 6;1-16. doi: 10.1007/s11469-020-00428-4. Online ahead of print.
17. Magano J, Vidal DG, Sousa HFPE, Dinis MAP, Leite Â. Validation and psychometric properties of the Portuguese version of the Coronavirus Anxiety Scale (CAS) and Fear of COVID-19 Scale (FCV-19S) and associations with travel, tourism and hospitality. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):E427.
18. Wakashima K, Asai K, Kobayashi D, Koiva K, Kamoshida S, Sakuraba M. The Japanese version of the Fear of COVID-19 Scale: Reliability, validity, and relation to coping behavior. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241958.
19. Nikopoulou VA, Holeva V, Parlapani, E, Karamouzi P, Voitsidis P, Porfyri GN, et al. Mental health screening for COVID-19: a proposed cutoff score for the Greek version of the Fear of COVID-19 Scale (FCV-19S). 2020 Nov 10;1-14. doi: 10.1007/s11469-020-00414-w. Online ahead of print.
20. Winter T, Riordan BC, Pakpour AH, Griffiths MD, Mason A, Poulgrain JW, et al. Evaluation of the English Version of the Fear of COVID-19 Scale and Its relationship with behavior change and political beliefs. *Int J Ment Health Addict*. 2020 Jun 15;1-11. doi: 10.1007/s11469-020-00342-9. Online ahead of print.
21. Huarcaya-Victoria J, Villareal-Zegarra D, Podesta A, Luna-Cuadros MA. Psychometric Properties of a Spanish Version of the Fear of COVID-19 Scale in General Population of Lima, Peru. *Int J Ment Health Addict*. 2020 Jun 22;1-14. doi: 10.1007/s11469-020-00354-5. Online ahead of print.
22. Martínez- Lorca M, Martínez-Lorca A, Criado-Álvarez JJ, Cabañas Armesilla MD, Latorre JM. The fear of COVID-19 scale: Validation in Spanish university students. *Psychiatry Research*. 2020;293:113350.
23. García-Reyna, B, Castillo-García,GB, Barbosa-Camacho, FJ, Cervantes-Cardona GA, Cervantes-Pérez E, Torres-Mendoza BM, et al. Fear of COVID-19 Scale for Hospital Staff in Regional Hospitals in México: a brief report. *Int J Ment Health Addict*. 2020 Nov 4;1-12. doi: 10.1007/s11469-020-00413-x. Online ahead of print.
24. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-70.
25. Villegas Pérez GC. Reporte de experiencia profesional. Tesis de maestría en Psicología. México: Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México; 2004.
26. Vázquez GO, Benjet C, Juárez GF, Rojas CE, Riveros RA, Aguilar PJL, et al. Propiedades psicométricas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión en una población de pacientes oncológicos mexicanos. *Salud Ment*. 2015;38(4):253-8.

Características clínico-radiológicas en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, estudio descriptivo en un hospital de segundo nivel

Juan J. Gómez-Piña^{1*}, Emma R. González-Veyrand² y Roberto R. López Anguiano³

¹Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza; ²Servicio de Imagenología, Hospital General de Zona n.º 27 Alfredo Badallo; ³Departamento de Enseñanza, Hospital General de Zona n.º 27 Alfredo Badallo. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) es el estándar de oro para establecer el diagnóstico de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). La tomografía computarizada de tórax (TCT), como complemento diagnóstico, clasifica los hallazgos tomográficos de acuerdo con el sistema CO-RADS (COVID-19 Reporting and Data System). **Objetivo:** Determinar la sensibilidad y especificidad de la TCT para el diagnóstico de COVID-19. **Métodos:** Consultamos los resultados de RT-PCR, así como sus respectivas TCT. Todas las TCT se clasificaron de según CO-RADS. Se evaluó sensibilidad y especificidad de la TCT utilizando el resultado de RT-PCR más cercano de TCT como referencia. **Resultados:** Incluimos 412 pacientes, incluyendo 277 hombres (46-70 años) y 130 mujeres (45-71 años), con 181 pruebas negativas y 231 positivas; obteniendo sensibilidad del 92.15% y especificidad del 79.32%. La mortalidad aumentó después de seis días de hospitalización, en el sexo masculino y en CO-RADS 4, 5 y 6 en comparación con CO-RADS 1, 2 y 3. **Conclusiones:** El diagnóstico temprano es decisivo en el pronóstico de la neumonía SARS CoV 2. Aunque la RT-PCR es el estándar de oro actual, los falsos negativos son frecuentes, por lo que la TCT ayuda a confirmar los casos sospechosos, incluso en etapas tempranas. Este estudio de imagen es un estudio accesible y fundamental para la clasificación, diagnóstico y pronóstico.

PALABRAS CLAVE: CO-RADS. Clínico. Radiológico. Características. SARS-CoV-2.

Clinical and radiological characteristics in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia. A descriptive study in a secondary care center

Abstract

Introduction: Real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) is the gold standard for establishing the diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Chest computed tomography (CCT), as a diagnostic complement, classifies tomographic findings according to the COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS). **Objective:** To determine CCT sensitivity and specificity for COVID-19 diagnosis. **Methods:** We reviewed RT-PCR results, as well as their respective CCTs. All CCTs were classified according to CO-RADS. CCT sensitivity and specificity were evaluated using the RT-PCR result that was closest to that of CCT as reference. **Results:** We included 412 patients, out of whom 277 were males (46-70 years) and 130 were females (45-71 years); with 181 negative and 231 positive tests, a sensitivity of 92.15 % and specificity of 79.32 % were obtained. Mortality increased after six hospitalization days, in males and in CO-RADS 4, 5 and 6 in comparison with CO-RADS 1, 2 and 3. **Conclusions:** Early diagnosis play a decisive role in prognosis of SARS CoV 2 pneumonia; although RT-CPR is the current gold

Correspondencia:

*Juan J. Gómez-Piña
E-mail: drjgomez@gmail.com

Fecha de recepción: 21-03-2021

Fecha de aceptación: 11-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000182

Gac Med Mex. 2021;157:594-599

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

standard, false negatives are common findings, reason why chest CT help to confirm suspected cases, even in early stages. This image study is accessible and a fast tool. Therefore, CT must be considered as an essential study to be done in all suspected COVID 19 patients, classifying into the CO-RADS system classification, as a diagnosis and prognostic tool.

KEY WORDS: CO-RADS. Clinical. Radiological. Characteristics. SARS-CoV-2.

Introducción

El 31 de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, se reconoce un brote de neumonía atípica provocada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), cobrando a lo largo de este año un gran impacto en la supervivencia de la población, ya que se ha manifestado como una pandemia, amenazante para la salud y seguridad pública. Por ser un virus con tropismo respiratorio genera síndrome de dificultad respiratoria, presentándose con mayor frecuencia en pacientes diagnosticados con diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, obesidad y síndrome metabólico, afectando en gran medida a la población mexicana, siendo uno de los virus más mortíferos en nuestro medio. El SARS-CoV-2 causa infección de neumocitos, células dendríticas y macrófagos, induciendo la replicación, especialmente en el parénquima donde se ubica el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) II, uniendo el virus al epitelio y comenzando su infección¹.

Se han encontrado algunas características del SARS-CoV-2; sin embargo, las características clínicas se han destacado con la presencia de tres episodios clínicos: infección respiratoria leve, neumonía con evidencia de tomografía torácica y neumonía grave².

Ante la rápida introducción de la infección, se han utilizado estudios auxiliares para evidenciar neumonía, siendo la tomografía torácica el mejor estudio de imagen para identificar enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), incluso características clínicas anteriores, hasta dos semanas después de esto³.

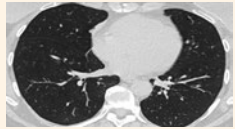
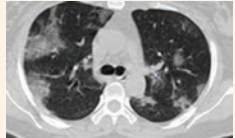
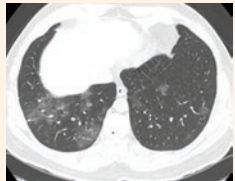
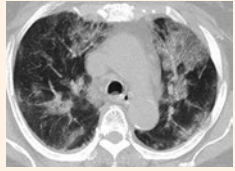
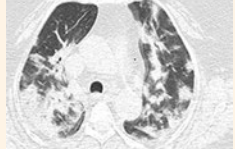
Se ha realizado una clasificación radiológica basada en los hallazgos de tomógrafo torácico de COVID-19, clasificándola en cinco etapas según la evolución: ultradesarrollo, progresión temprana y rápida, consolidación y disipación. La primera etapa ocurre entre la exposición tras la primera y segunda semana, en pacientes asintomáticos con consolidaciones, nódulos pulmonares rodeados de vidrio pulido y broncograma. La segunda etapa ocurre de uno a dos días después de los síntomas, con lesiones simples o múltiples, así como con el engrosamiento del tabique interlobulillar.

La tercera etapa ocurre una semana después de los síntomas, con consolidaciones y broncograma. La cuarta etapa ocurre después de la segunda semana de síntomas, con reducción de tamaño y densidad de las consolidaciones pulmonares. La quinta etapa ocurre tres semanas después de que los síntomas encontraran opacidad de parches pulmonares con engrosamiento de las paredes bronquiales y engrosamiento del tabique intralobulillar e interlobulillar⁴. En la mayoría de los pacientes con opacidad en vidrio pulido se han encontrado posteriormente fibrosis⁵.

El diagnóstico de COVID-19 depende de estudios por imágenes, como tomografía torácica simple, que permite identificar daños típicos, y clasificar según la clasificación CO-RADS (*COVID-19 Reporting and Data System*) (Tabla 1), creada por la Asociación Holandesa de Radiólogos (NVVR)⁶.

Los hallazgos de tomografía según la clasificación CO-RADS proporcionan un nivel de sospecha de afectación pulmonar de COVID-19, aumentando el nivel de sospecha muy baja (CO-RADS 1) a sospechas muy altas (CO-RADS 5), además de identificar tomografía insuficiente (CO-RADS 0) o una tomografía positiva más prueba PCR positiva (CO-RADS 6). A CO-RADS 0 no se le puede asignar ninguna de las cinco categorías debido a exploraciones tomográficas incompletas o de bajo calidad. El CO-RADS 1 es como un nivel muy bajo de sospecha de COVID-19, CO-RADS 2 implica una baja afectación pulmonar sospechosa basada en hallazgos de TC. Se pueden encontrar características de patrón nodular centrilobular, consolidación lobular o segmental y cavitación pulmonar. CO-RADS 3 implica hallazgos de COVID-19, características de neumonía viral o etiologías no infecciosas como vidrio pulido perihiliano, o vidrio pulido con espesamiento de tabique interlobulillar liso con o sin derrame pleural. CO-RADS 4 tiene características típicas de COVID-19, los hallazgos son como otra neumonía viral, que es que hay inflamación peribroncovascular. CO-RADS 5 tiene un nivel muy alto de COVID-19 sospechoso con hallazgos típicos de tomografía computarizada (TC), así como opacidad de vidrio pulido, con o sin consolidaciones, en superficies pleurales viscerales⁷.

Tabla 1. Principales hallazgos radiológicos en tomografía torácica según la clasificación CO-RADS (COVID-19 Reporting and Data System)

Descripción	Tomografía
CO-RADS 1	
Bajo nivel de sospecha TC normal TC sin infección	
CO-RADS 2	
Bajo nivel de sospecha TC sin datos de infección por SARS-CoV-2 Patrón en árbol de gemación Patrón nodular centrolobulillar Consolidación lobar y segmentada Cavitación pulmonar	
CO-RADS 3	
TC con hallazgos de neumonía viral Vidrio despulido perihiliar, vidrio despulido con engrosamiento septal interlobulillar, edema pleural Radioopacidad en vidrio despulido Radioopacidad en vidrio despulido lejos de las pleuras	
CO-RADS 4	
Alto nivel de sospecha, puede sobreponerse a una neumonía viral Algunas características del CO-RADS 5 sin contacto de pleura visceral, unilateral estrictamente	
CO-RADS 5	
Muy alto nivel de sospecha Patrón en vidrio despulido con o sin radioopacidades Radioopacidad bilateral o multifocal, cercano a la pleura visceral, incluyendo fisuras	

TC: tomografía computarizada; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Adaptada de Pan, et al., 2020⁸.

El uso de tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET/CT) puede ser útil para confirmar la infección por SARS-CoV-2⁸. El diagnóstico definitivo se realiza mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) en muestras obtenidas de hisopos orofaríngeos y

nasofaríngeos. Este estudio tiene una sensibilidad del 59 al 71% en comparación con las pruebas repetidas⁹.

Aunque el hallazgo típico de TC COVID-19 se observa en pacientes confirmados, estas características se pueden encontrar en pacientes con un resultado inicial falso negativo RT-PCR¹⁰.

Los pacientes con CO-RADS 5, linfopenia, ferritina sérica alta, proteína C reactiva, dímero D y lactato deshidrogenasa se encontraron en formas graves de COVID-19. Además de tener una proteína C reactiva > 10 mg/l y linfopenia inferior a $0.8 \times 10^9/l$ ¹¹.

En población china el rango de edad en pacientes diagnosticados con COVID-19 que desarrollaron síntomas graves era de 52-66 años^{12,13}. En la población italiana, la tasa de mortalidad aumenta con la edad en aproximadamente un 12% en pacientes mayores de 70 años y un 20% en los mayores de 80 años¹⁴. Algunos estudios señalan que el sexo masculino es el más afectado, y la fiebre, la tos y la disnea fueron los principales síntomas de la enfermedad¹⁵.

Algunos informes mencionan que la mayoría de los pacientes con COVID-19 tienen diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades cardíacas de diagnóstico previo¹⁶.

La medida de la proteína C reactiva refleja la magnitud del síndrome inflamatorio sistémico en formas graves, produciendo una «tormenta de citocinas» que conduce a daños agudos en los tejidos y posterior falla multisistema¹⁷. Las altas tasas de mortalidad de los pacientes de cuidados intensivos se han visto en algunos informes de China, redondeadas del 81 al 97%¹⁸. Además, algunos informes mencionan una relación entre la COVID-19 y lesión renal aguda que aumenta la mortalidad intrahospitalaria¹⁹.

Algunos informes han mencionado que la TC tiene una especificidad inferior al 50%, sin embargo, los estudios actuales sugieren que esta especificidad es aún mayor^{20,21}.

Debido a que la sensibilidad de la RT-PCR disminuye después de siete días de síntomas, la TC sugiere diagnosticar COVID-19 en pacientes con síntomas más duraderos²². La clasificación de CO-RADS de uso puede detectar a más del 95% de los pacientes con síntomas respiratorios, e incluso una puntuación de CO-RADS ≥ 4 se asoció con un diagnóstico preciso de COVID-19²³.

La clasificación de la Sociedad Radiológica de América del Norte (RSNA) es muy similar a la clasificación CO-RADS, lo que permite el uso de ambos sistemas con casi los mismos resultados²⁴.

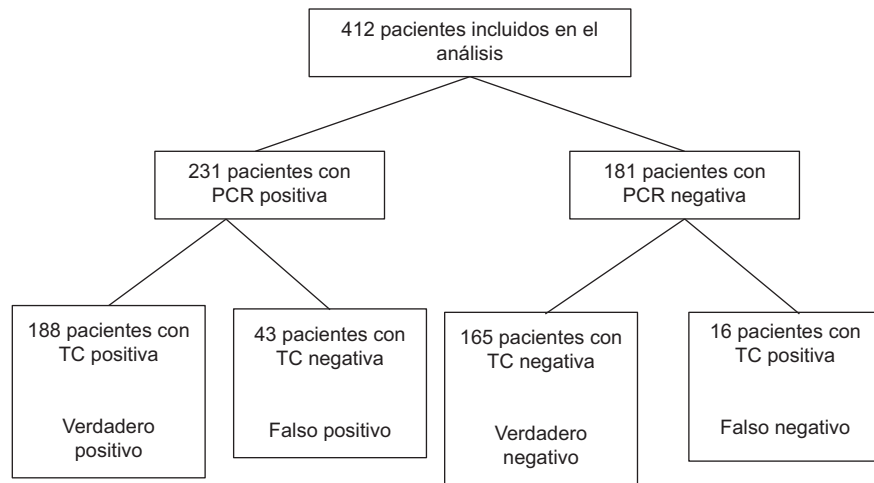


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes de estudio, con pacientes con reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) positivos y negativos, y pacientes con tomografía computarizada (TC) positivos y negativos.

La presencia de obesidad y presión arterial alta tiene una asociación significativa con enfermedades graves, mostrando un quírfano de 6.49, lo que sugiere una interacción sinérgica entre ellos. Además, hay un mayor riesgo de progresión a COVID-19 grave y un tiempo de propagación viral más largo en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico²⁵. Por otra parte, se han descrito otros estudios de imagen con gran utilidad, siendo el ultrasonido uno de ellos, mostrando ventajas como ausencia de exposición a la radiación ionizante para los trabajadores de la salud, siendo una técnica diagnóstica segura, rápida y no invasiva que se utiliza junto a la cama del paciente. Por lo tanto, la ecografía pulmonar es una alternativa eficaz para diagnosticar y monitorear a los pacientes con neumonía por COVID-19²⁶.

Material y métodos

Buscamos todos los resultados de RT-PCR de pacientes de nuestra unidad, con diagnóstico sospechoso o confirmado, de marzo de 2020 a diciembre de 2020, luego lo buscamos TC torácicas de pacientes con prueba previa de PCR, incluyendo pacientes mayores de 18 años de edad, pacientes con neumonía atípica sospechosa o confirmada por SARS-CoV-2; excluyendo a los pacientes con neumonía viral causada por otros que el SARS-CoV-2, y a los pacientes que no tienen un diagnóstico definitivo de neumonía por el SARS-CoV-2. A continuación, todas las TC se clasificaron según criterios CO-RADS para determinar el diagnóstico probable o confirmado de COVID-19. El

análisis estadístico se realizó utilizando SPSS versión 26 y Minitab versión 18. Las variables nominales se probaron mediante las pruebas chi cuadrada de Pearson. El rendimiento diagnóstico de la TC torácica se evaluó como precisión diagnóstica, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, tomando como referencia el resultado RT-PCR más cercano a la TC (Fig. 1). Los días de hospitalización fueron analizados en un gráfico de supervivencia utilizando un modelo Kaplan-Meier.

Resultados

Obtuvimos 412 pacientes con RT-PCR y TC torácica, incluidos 213 pacientes con RT-PCR positiva, y 181 pacientes con RT-PCR negativa; de 213 pacientes con RT-PCR positivo, 188 pacientes tuvieron TC torácica positiva para neumonía por SARS-CoV-2 y 43 pacientes con TC torácica negativa para neumonía por SARS-CoV-2; de 181 pacientes con RT-PCR negativa, 165 pacientes tuvieron TC torácica negativa para neumonía por SARS-CoV-2, y 16 pacientes con TC torácica positiva para neumonía por SARS-CoV-2. Las principales RT-PCR positivas pertenecen a personas de 44 a 69 años, y las RT-PCR negativas pertenecen a personas de 49 a 73 años, aumentando la mortalidad en el sexo masculino durante seis días de estancia hospitalaria (Fig. 2). Obtuvimos una sensibilidad del 92.15% y una especificidad del 79.32%, estos asociados principalmente a pacientes con mal pronóstico que se hicieron con TC torácica. Además, la mortalidad aumenta en el grupo CO-RADS 4, 5 y 6,

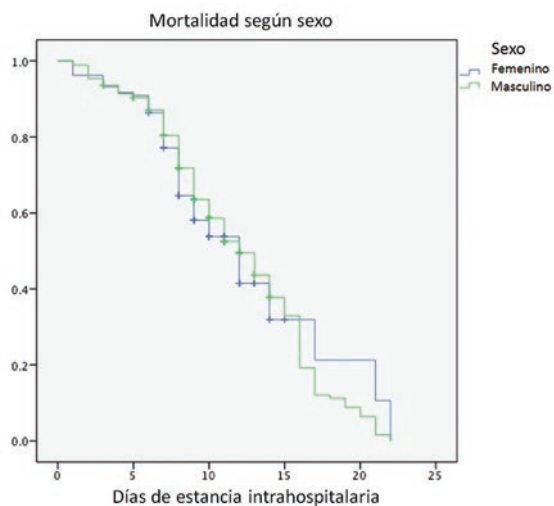


Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier que muestra la mortalidad a lo largo de días de hospitalización según el sexo.

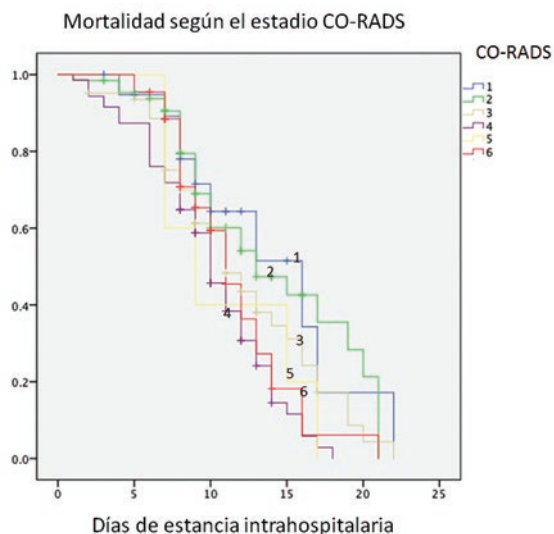


Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier que muestra la mortalidad a lo largo de días de hospitalización según la clasificación de CO-RADS (COVID-19 Reporting and Data System).

en comparación con CO-RADS 1, 2 y 3, sin embargo, se encontró una estancia de hospitalización más larga en el grupo CO-RADS 1, 2 y 3 (Fig. 3).

Discusión y conclusión

La COVID-19 tiene alta transmisibilidad, aumentando el riesgo de transmisión en comunidad, lo que explica la alta propagación del virus en nuestro entorno²⁷. El diagnóstico precoz desempeña un papel decisivo para controlar la propagación de la COVID-19; la RT-PCR es el estándar de oro actual; sin

embargo, el método principal utilizado en nuestras instituciones, los falsos negativos pueden ser comunes cuando se utilizan hisopos orales; razón por la cual se deben adoptar múltiples métodos de detección para confirmar el diagnóstico de COVID-19, ganando importancia el uso de la TC torácica, con una alta sensibilidad y especificidad para las manifestaciones pulmonares, incluso en las primeras etapas^{27,28}. Esta herramienta es rápida y accesible para la mayoría de las personas en un centro de segundo o tercer nivel en nuestro país, y útil para detectar COVID-19, especialmente en RT-PCR negativa falsa. La TC torácica puede ayudar a confirmar o descartar casos sospechosos de COVID-19, clasificarlos en el sistema CO-RADS y como una herramienta de pronóstico. Otros estudios en nuestro país muestran valores de sensibilidad y especificidad más cercanos a nuestros hallazgos, como Velasco, et al., que obtuvo una sensibilidad de la TC del 89% y especificidad del 66%, sin embargo, evaluaron menos pacientes que nuestro estudio, lo que podría explicar la diferencia entre sensibilidad y especificidad de nuestros estudios.

Financiamiento

No hubo financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.

2. The novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). China, 2020. China CDC Weekly. 2020;2(8):113-22.
3. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H. Emerging coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020;295(1):210-7.
4. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4.
5. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): A study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020;30(6):3306-9.
6. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford J, Stoger L, Beenen L, et al. CO-RADS - A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology*. 2020;296(2):E97-E104.
7. Simpson S, Kay FU, Abbata S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152.
8. Maurea S, Mainolfi CG, Bombace C, Annunziata A, Attanasio L, Petretta M, et al. FDG-PET/CT imaging during the Covid-19 emergency: a southern Italian perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(11):2691-7.
9. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI, et al. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): a systematic review. *J Clin Med*. 2020;9(3):623.
10. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41-E45.
11. El Aidaoui K, Haoudar A, Khalis M, Kantri A, Ziat J, El Ghanmi A, et al. Predictors of severity in Covid-19 patients in Casablanca, Morocco. *Cureus*. 2020;12(9):e10716.
12. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
13. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475-81.
14. Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;323:1335.
15. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81:e16-e25.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
17. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1021-8.
18. Liu W, Tao Z-W, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1032-8.
19. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97:829-38.
20. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *Radiology*. 2020;296(3):E145-E155.
21. Himoto Y, Sakata A, Kiritani M, Hiroi T, Kobayashi KI, Kubo K, et al. Diagnostic performance of chest CT to differentiate COVID-19 pneumonia in non-high-epidemic area in Japan. *Jpn J Radiol*. 2020;38(5):400-6.
22. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020;20(5):453-4.
23. Schalekamp S, Bleeker-Rovers CP, Beenen LFM, Quarles van Ufford HME, Gietema HA, Stöger JL, et al. Chest CT in the Emergency Department for diagnosis of COVID-19 pneumonia: Dutch experience. *Radiology*. 2021;298(2):E98-E106.
24. Palomar-Lever A, Barraza G, Galicia-Alba J, Echeverri-Bolaños M, Escarria-Panesso R, Padua-Barrios J, et al. Hepatic steatosis as an independent risk factor for severe disease in patients with COVID-19: A computed tomography study. *JGH Open*. 2020;4(6):1102-7.
25. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:386-9.
26. Karacaer C, Karabay O, Gunduz Y, Yaylacı S, Guclu E. Correlation of lung ultrasound and computed tomography findings in COVID-19 pneumonia. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30(10):147-52.
27. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:582-5.
28. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 2020;296:E41-E45.

Trasplante renal. Análisis de productividad panamericana e ibérica en 2019 con una perspectiva mexicana y de la enfermedad renal crónica

Omar Sánchez-Ramírez¹, Enrique M. Olivares-Durán² y Rubén Argüero-Sánchez¹

¹Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; ²Unidad Médica de Alta Especialidad HE 1 Bajío, Centro Médico Nacional León, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato. México

Resumen

Antecedentes: El trasplante renal (TR) es el trasplante de órgano sólido más frecuente en el mundo. **Objetivo:** Analizar la información de México sobre TR, listas de espera (LE) y pacientes en diálisis entre 2012-2019 y comparar la del año 2019 con la de los países del continente americano, España y Portugal. **Material y métodos:** La información requerida se obtuvo del Global Observatory on Organ Donation and Transplantation (GODT). **Resultados:** Entre 2012-2019 en México el número anual de trasplantes renales (TR) se incrementó en un 12.5%, mientras que la LE al 31 de diciembre de cada año lo hizo en un 86.1%. En 2019, España y EE.UU. reportaron las tasas más altas de TR, mientras que México ocupó el 8.º lugar en la comparativa panamericana e ibérica, 6.º en el Continente Americano y 4.º en América Latina. México no reportó al GODT el número de pacientes en diálisis en 2019 y 2018. **Conclusiones:** Los TR deben considerarse parte integral de las terapias de reemplazo renal. Los reportes del GODT incluyen las cifras de pacientes en diálisis de cada país. México no siempre reporta este dato, probablemente por carecer de un registro nacional de enfermedad renal crónica, cuya creación debe apoyarse.

PALABRAS CLAVE: Trasplante renal. Listas de espera. Enfermedad renal crónica terminal. Diálisis. Terapias de reemplazo renal. Registro nacional de enfermedad renal crónica.

Kidney transplant. Pan-American and Iberian productivity analysis in 2019 with a Mexican and chronic kidney disease perspective

Abstract

Background: Kidney transplant (KT) is the most common solid organ transplantation in the world. **Objective:** To analyze the information from Mexico on KT, waiting lists (WL) and patients on dialysis between 2012 and 2019 and compare that of 2019 with those of the countries of the American Continent, Spain and Portugal. **Material and methods:** The required information was obtained from the Global Observatory on Organ Donation and Transplantation (GODT). **Results:** Between 2012 and 2019, the annual number of kidney transplants (KTs) in Mexico increased by 12.5%, while the WL by December 31 of each year did it by 86.1%. In 2019, Spain and the US reported the highest KT rates, while Mexico ranked 8th in the Pan-American and Iberian comparison, 6th in the American Continent and 4th in Latin America. Mexico did not report to GODT the number of patients on dialysis in 2019 and 2018. **Conclusions:** KT should be considered an integral part of renal replacement therapies. The GODT reports include the numbers of patients on dialysis for each country. Mexico does not always report this data, probably due to the lack of a national registry of chronic kidney disease, the creation of which should be supported.

KEY WORDS: Kidney transplant. Waiting lists. End-stage renal disease. Dialysis. Renal replacement therapies. National registry of chronic kidney disease.

Correspondencia:

*Omar Sánchez-Ramírez

E-mail: omarsanchez_ramirez@hotmail.com

Fecha de recepción: 17-03-2021

Fecha de aceptación: 11-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000179

Gac Med Mex. 2021;157:600-607

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

Recientemente, los autores de este artículo publicaron un documento en el que se analizó la evolución y estado actual de la donación de órganos y los trasplantes en México durante 12 años, del 2007 al 2018¹. El presente artículo continúa y profundiza ese análisis con énfasis en el trasplante renal (TR) como parte de las terapias sustitutivas de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT).

Material y métodos

Se recolectó y comparó la información del año 2019 relacionada con TR tanto de donador vivo como de fallecido, de los países del continente americano, así como la de España y Portugal (comparativa a la que en lo sucesivo denominaremos como panamericana e ibérica), incluyendo las cifras correspondientes a las listas de espera por un TR, así como el número de pacientes en algún programa de diálisis por cada país. Para el caso de México, se recabó además la misma información para el periodo del 2012 al 2019 inclusive, agregando además las cifras de las listas de espera por cualquier órgano sólido (riñón, corazón, hígado, pulmón, páncreas e intestino delgado) en el mismo periodo. A fin de estimar la proporción que representan los TR realizados en 2019 respecto a la población total en terapia de reemplazo renal (TRR) de cada país ese mismo año (incluyendo en ese concepto al TR); al número de pacientes en diálisis al 31 de diciembre de ese año se le sumó el número de TR realizados en 2019 y luego se calculó el porcentaje que el número de TR representó de esa suma. Dicho porcentaje lo abreviaremos en lo sucesivo como [%TR/TRR+TR].

Las fuentes de datos fueron: a) *The Global Observatory on Donation and Transplantation* (GODT, Observatorio Global de Donación y Trasplantes)², y b) las publicaciones anuales del *Newsletter Transplant*, con las cifras internacionales de donación y trasplantes que el *European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe* (EDQM)³ realiza en forma conjunta con la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) de España. Se emplearon cifras estandarizadas por millón de población (pmp). Para el caso del número de centros de trasplante autorizados por país, se estandarizó por cada 10 millones de población, a fin de evitar que la mayoría de los datos fueran solo cifras decimales. Si

algún país del continente americano no aparece en alguna tabla o figura, es porque no hubo datos disponibles en las bases de datos consultadas en el año 2019. De los países que tienen por característica geográfica ser islas solo se dispuso de la información correspondiente a Cuba y a República Dominicana.

Resultados

En la figura 1 se muestra la proporción de pacientes en espera de un TR, con respecto a la lista de espera de todos los órganos sólidos (riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas e intestino delgado) en México entre 2012 y 2019. Inicialmente fue del 95%, hasta llegar al 97%.

La figura 2 muestra la dinámica de la lista de espera para TR entre 2012 y 2019 en México. Se compara el número total de pacientes registrados como activos en la lista de espera durante cada año (cifra que viene ya calculada y registrada en las bases de datos consultadas y que es el resultado de sumar al número de pacientes en lista de espera al 31 de diciembre de un año el número de pacientes incluidos por primera vez durante el año siguiente³); el total de TR realizados (trasplantes de donador vivo más donador fallecido), además aquellos que fallecieron o salieron de la lista de espera por diversas razones, y finalmente el número total de pacientes que permanecieron activos en la lista de espera a 31 de diciembre de cada año. En cuanto al número anual de TR, esta cifra fue de 2646 en 2012 y de 2976 en 2019 (incremento de 12.5%). Por otra parte, el número total anual de pacientes activos en lista de espera por un TR durante 2019 pasó de 12,291 en 2012, a 21,130 pacientes en 2019 (incremento del 71.9%); mientras que el número de pacientes que permanecieron en lista de espera al 31 de diciembre de cada año era de 9,107 en 2012 y pasó a ser de 16,947 pacientes en 2019 (incremento del 86.1%).

Si solo se consideran los pacientes que ingresaron por vez primera a la lista de espera por un TR cada año, la figura 3 muestra la evolución de las cifras anuales entre el 2012 y el 2019, a la par de la evolución del número de pacientes trasplantados anualmente en México. En dicho periodo, el número de pacientes que recibieron un TR cada uno de esos años nunca superó al número de pacientes que en el mismo año ingresaron por vez primera a la lista de espera.

La tabla 1 muestra los datos de población del año 2019, asociados a los del número de centros

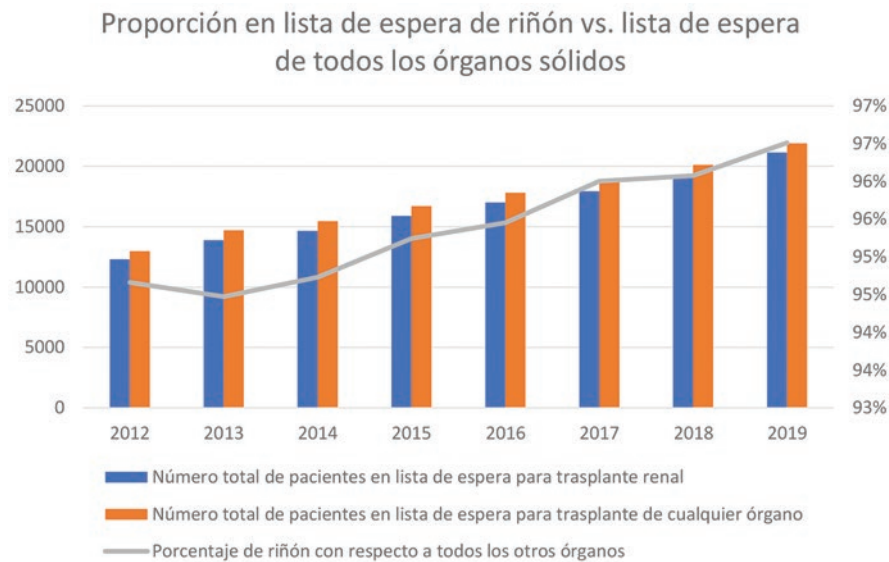


Figura 1. Crecimiento porcentual en México del número de pacientes en espera de un trasplante renal frente al total de pacientes en espera de un trasplante de cualquier otro órgano sólido (riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, intestino delgado) en el periodo 2012-2019 (elaboración de los autores a partir de los reportes anuales del Global Observatory on Donation and Transplantation²).

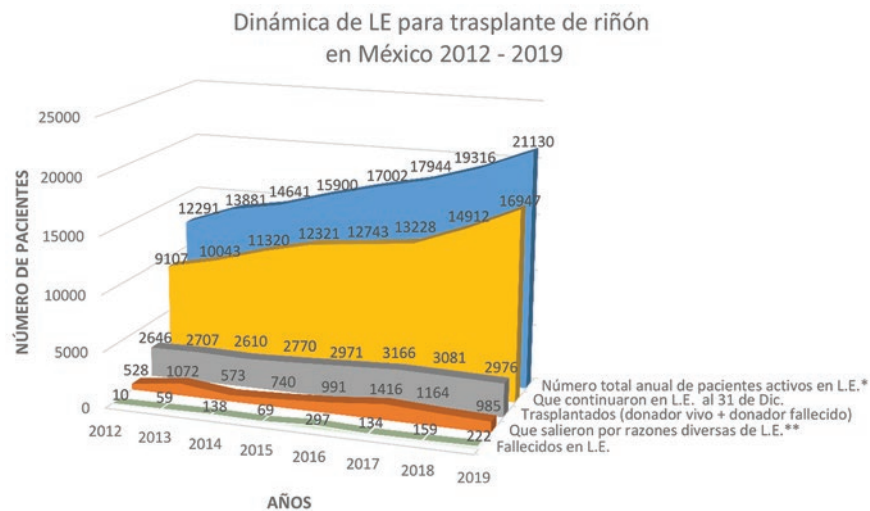


Figura 2. Cifras 2012-2019, en México, del número total anual de pacientes activos en lista de espera (LE) para trasplante renal, comparadas con el número total de trasplantes de riñón realizados (de donador vivo más los de donador fallecido), con el número de pacientes que cada 31 de diciembre continuaron en espera. Se muestran también los pacientes que fallecieron en LE durante ese año y los que salieron de la LE por otras razones (administrativas) (elaboración de los autores a partir de los reportes anuales del Global Observatory on Donation and Transplantation²).

*El número total anual de pacientes activos en LE aparece en los reportes anuales del Global Observatory on Donation and Transplantation y es el resultado de la suma de los pacientes que quedaron en espera al 31 de diciembre del año anterior al reportado más el número de pacientes dados de alta por primera vez en la LE en el año en cuestión.

**Razones diversas de orden administrativo: pérdida de contacto o seguimiento, pérdida de derechohabencia, cambio de lugar de residencia, etc.

autorizados para TR y a la tasa de TR por millón de población (pmp) para los países de esta comparativa panamericana e ibérica. La tasa de TR incluye tanto los órganos procedentes de donador vivo como de donador fallecido. México supera con mucho a todos

los países incluidos en esta comparativa, tanto en el número absoluto de centros de TR (273), como en la tasa de número de centros de TR por cada 10 millones de población (20.6 centros/10 mp). En esta comparativa panamericana e ibérica, el número de centros



Figura 3. Número de pacientes en México, ingresados a la lista de espera (LE) de trasplante renal por vez primera en el curso del año, comparado con el número de pacientes trasplantados de riñón en ese mismo año y el porcentaje de trasplantados con respecto a los ingresados por primera vez a la LE (elaboración de los autores a partir de los reportes anuales del Global Observatory on Donation and Transplantation² para cada año en el periodo de estudio).

de TR autorizados y su tasa por 10 mp no guardaron siempre una relación directa con la productividad en trasplantes, ya que, por ejemplo, México, que lidera en la tasa de centros por 10 mp, tuvo solo la 8.^a mejor tasa de TR (22.5 pmp), mientras que España y EE.UU. (ambos con tasa de TR de 73.8 pmp, la más alta en esta comparativa) ocuparon el quinto y undécimo puestos en cuanto a tasa de centros de TR/10 mp (8.6 centros/10 mp y 7.0 centros/10 mp, respectivamente). Así mismo, Chile, con 11.5 centros/10 mp (9 centros/10 mp menos que México), tuvo ese año una tasa de TR de 22.4 pmp ese año, casi idéntica a la mexicana (22.5 pmp).

La tabla 2 muestra las cifras de TR realizados en el 2019 a nivel panamericano e ibérico y las tasas correspondientes por país, tanto a partir de donador vivo como de donador fallecido. Se agregan el número de pacientes en lista de espera por un TR al 31 de diciembre de ese año, y también las cifras de pacientes en cualquier programa de diálisis para la misma fecha. La tasa total de TR en México de 22.5 pmp lo coloca en el octavo lugar en esta comparativa internacional. Esta tasa se explica en gran medida (68.9%) por la actividad de trasplante de donador vivo de 15.5 pmp. Por su parte, España y EE.UU. alcanzaron la tasa total de TR más alta, de 73.8 pmp, en esta

comparativa; pero en estos dos países el grueso de los TR se explica por donación de fallecidos: 90% para el caso de España y 72% para EE.UU. En este mismo rubro de porcentaje de TR a partir de donador cadavérico, también destacan Uruguay (87%), Portugal (85%), Brasil (83%), Argentina (79%) y Canadá (70%), todos ellos con tasas totales de TR superiores a la de México. De los siguientes cinco países con tasas totales de TR inferiores a la de México en 2019, pero ≥ 10.0 pmp, con excepción de Costa Rica, cuatro generaron la mayoría de sus TR a partir de fallecidos: Chile (76%), Colombia (81%), Cuba (87%) y Ecuador (98%). Los restantes seis países tuvieron tasas totales de TR inferiores a 10 pmp. Solo cinco países en este listado panamericano e ibérico tuvieron su mayor aporte de TR a partir de donante vivo: Venezuela (100%), Guatemala (94.5%), México (69%), Costa Rica (51%) y República Dominicana (51%).

Al comparar en la tabla 2 el número de pacientes que quedaron activos en lista de espera de riñón al 31 de diciembre de 2019 contra el número de TR realizados durante ese año en cada país en esta comparativa panamericana e ibérica, encontramos que en Perú, Chile, México y Panamá la proporción entre estas dos cifras representa alrededor de 5 o

Tabla 1. Número de centros de trasplante renal autorizados por país, contrastados con la población y ordenados de acuerdo con el número de centros de trasplante renal por cada diez millones de habitantes. Datos del continente americano más España y Portugal

País	Población (pmh)	Número de centros de trasplante renal	Centros trasplante renal por cada diez millones habitantes	Tasa de trasplante renal (pmp)
México	132.3	273	20.6	22.5
Argentina	45.1	59	13.1	37.1
España	46.4	40	8.6	73.8
Chile	18.3	21	11.5	22.4
Costa Rica	5	5	10.0	16.8
Paraguay	7	6	8.6	5.7
Uruguay	3.5	3	8.6	44.3
Cuba	11.5	9	7.8	17
Portugal	10.3	8	7.8	49.9
Brasil	212.4	153	7.2	29.7
EE.UU.	329.1	232	7.0	73.8
Canadá	37.3	25	6.7	48
Colombia	49.8	27	5.4	19
Panamá	4.2	2	4.8	7.4
Ecuador	17.1	8	4.7	13.7
Rep. Dominicana	11	5	4.5	7.8
Perú	32.9	12	3.6	5.7
Venezuela	32.8	10	3.0	1.6
Guatemala	17.6	4	2.3	6.2

pmh: por millón de habitantes; pmp: por millón de población.

Adaptada de European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM) & Organización Nacional de Trasplantes (ONT).⁹

más veces ($\geq 5:1$) el número de pacientes en lista de espera respecto al número de pacientes trasplantados. Para Colombia, Argentina, Portugal y Brasil, dicha proporción es entre 3:1 y 4:1. Para Ecuador, República Dominicana, EE.UU. y Uruguay es entre 2:1 y 2.5:1. Paraguay y Cuba tuvieron una proporción 1.5:1 y solo España y Canadá mantienen una proporción 1:1:1. La proporción más elevada ocurrió en Venezuela (140:1) y el mejor desempeño en cuanto a esta proporción (0.0%) lo obtuvo Costa Rica, que reportó no haber dejado a ningún paciente en lista de espera de TR y realizó ese año 84 TR, con solo 460 pacientes en diálisis al 31 de diciembre de 2019.

La última columna de la tabla 2 registra las cifras de pacientes en cualquier programa de diálisis. No se contó con los datos correspondientes de 5 de los 19 países incluidos en esta comparativa (Portugal, Canadá, Uruguay, México y Guatemala) en las bases de datos consultadas para este trabajo. De acuerdo

con lo descrito en material y métodos de este artículo, se estimó el porcentaje que el número de TR representó del total de pacientes que en cada país recibe alguna forma de TRR, incluido el TR [%TR/TRR+TR]. Los países con este porcentaje más bajo ($< 3\%$) fueron: Venezuela (0.06%), Ecuador (1.44%), Panamá (1.45%), Perú (1.46%), Chile (1.63%), República Dominicana (2.00%) y Paraguay (2.60%). Posteriormente cinco países tuvieron porcentajes $\geq 3.0\%$ y $< 10.0\%$: Colombia (3.01%), EE.UU. (3.15%), Cuba (5.25%), Argentina (5.28%) y Brasil (5.39%). Solo dos países en esta comparativa alcanzaron porcentajes [%TR/TRR+TR] $\geq 10\%$: España (10.85%) y Costa Rica (15.44%). Las cifras de pacientes en diálisis de México no se reportaron en las bases de datos consultadas en 2019 ni en 2018, pero en 2017 sí⁴. Ese año con las cifras reportadas el porcentaje [%TR/TRR+TR] fue del 1.66% (3,166 TR y 187,738 pacientes en diálisis).

Tabla 2. Cifras del 2019 del continente americano más España y Portugal con respecto al número y tasa por millón de población de trasplantes renales realizados en el año, el número de pacientes al 31 de diciembre tanto en lista de espera como en algún programa de diálisis. Países ordenados por tasa de trasplante renal

País	Números absolutos y tasas de trasplante renal						Número pacientes lista de espera 31 dic. 2019	Pacientes en diálisis al 31 de dic. 2019
	Procedente de donador fallecido		Procedente de donador vivo		Número total de TR	Tasa total de TR (pmp)		
	Número de TR	Tasa trasplante fallecido (pmp)	Número de TR	Tasa de trasplantes vivo (pmp)				
España	3,088	66.6	335	7.2	3,423	73.8	3,933	28,138
EE.UU.	17,406	52.9	6,867	20.9	24,273	73.8	60,566	746,557
Portugal	439	42.6	75	7.3	514	49.9	2011	s/d
Canadá	1,256	33.7	534	14.3	1,790	48	1,902	s/d
Uruguay	135	38.6	20	5.7	155	44.3	397	s/d
Argentina	1,324	29.4	351	7.8	1,675	37.1	5,218	30,054
Brasil	5,227	24.6	1,071	5	6,298	29.7	25,146	110,445
México	926	7	2,050	15.5	2,976	22.5	16,947	s/d
Chile	311	17	99	5.4	410	22.4	2,113	24,800
Colombia	768	15.4	179	3.6	947	19	2,822	30,507
Cuba	170	14.8	25	2.2	195	17	300	3,520
Costa Rica	41	8.2	43	8.6	84	16.8	0	460
Ecuador	229	13.4	5	0.3	234	13.7	480	16,000
Rep. Dominicana	42	3.8	44	4	86	7.8	210	4,209
Panamá	19	4.5	12	2.9	31	7.4	230	2,109
Guatemala	6	0.3	103	5.9	109	6.2	s/d	s/d
Perú	137	4.2	52	1.6	189	5.7	940	12,773
Paraguay	34	4.9	6	0.9	40	5.7	56	1,500
Venezuela	0	0	6	1.6	6	1.6	843	10,300

TR: trasplante renal; pmp: por millón de población; s/d: sin datos.

Adaptada de European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM) & Organización Nacional de Trasplantes (ONT), 2020⁹.

Discusión

En un reciente estudio de carácter internacional, al comparar un amplio número de países se encontró que México tiene una alta y creciente tasa de mortalidad por enfermedad renal crónica (ERC), atribuible entre otras cosas a un acceso insuficiente a TRR, combinado con aumento en la prevalencia de diabetes *mellitus* y de hipertensión arterial⁵. Esto coincide con reportes del *Institute for Health Metrics and Evaluation* sobre el lugar que ocupa la ERC como causa de muerte en nuestro país⁶. Esta prevalencia alta de la ERCT va de la mano con el hecho de que el órgano más demandado para trasplante en México

sea el riñón y que en la lista de espera representa el 97% con respecto a todos los órganos sólidos. El problema se agrava por el hecho de que en el periodo que va del 2012 al 2019, el número de pacientes que recibieron en México un TR fue siempre menor que el número de pacientes que fueron registrados por vez primera en la lista de espera en cada uno de esos ocho años.

Sin embargo, la demanda de TR que refleja la lista de espera es incompleta, ya que además de la alta prevalencia de ERC, opera en contra el acceso limitado a los servicios de atención médica, en general, y al TR, específicamente. Dicho acceso está influido por factores tales como barreras geográficas, la no

derechohabencia a instituciones de salud proveedoras de programas de diálisis y trasplantes, barreras socioeconómicas, falta de más centros de donación cadavérica de órganos y/o de TR altamente comprometidos y productivos, por un lado, y por el otro, un enorme número de centros de TR con mínima o casi nula productividad¹. En México falta instrumentar políticas públicas y programas de calidad que hagan realidad la equidad en el acceso a servicios médicos y a los trasplantes. La accesibilidad, entendida como «la posibilidad que tiene cada individuo de hacer uso de los servicios cuando lo requiere» es, en el mejor de los casos, la expresión de una cobertura universal⁷.

Pero el acceso a los servicios de salud y, en la materia que nos ocupa, a los programas de diálisis y de TR, debe estar íntima e indisolublemente relacionado con la calidad: «la calidad en abstracto, sin tener acceso, es un absurdo y el acceso sin calidad es una falta de ética»⁷. A este respecto, sorprende el hecho de que México cuente con el mayor número de centros de TR por cada 10 millones de habitantes en esta comparativa panamericana e ibérica, contrastante con la insuficiente productividad en TR de donador fallecido, con un claro predominio 2:1 del trasplante de donador vivo, a contracorriente con la evidencia internacional de menores costos del TR de donador cadavérico y, sobre todo, de que los programas de TR más exitosos y con mejor proporción de TRR a expensas de TR se dan en países con alto predominio del trasplante de donador fallecido⁸.

La ineficacia e ineficiencia del Sistema de Nacional de Trasplantes de México, debe ser abordada ya no solo bajo la óptica tradicional del altruismo de la sociedad para incrementar la donación cadavérica de riñones y otros órganos y tejidos, sino de la responsabilidad gubernamental e institucional para planificar, dar soporte financiero y de recursos humanos calificados, y supervisar un programa de reingeniería integral de la calidad de los diversos subprocesos de donación y trasplantes de órganos y tejidos.

Así mismo, la ausencia de un registro mexicano de ERC que incluya la totalidad de los programas de diálisis en el país no solo impide contar puntualmente cada año con las cifras confiables del número de pacientes en diálisis, tal como ocurrió en 2019 y 2018 en los reportes de México al GODT, sino que contribuye a una pobre calidad de planeación y resultados en la atención integral de la ERC en México. Los programas de TR debieran formar parte de una política nacional con un enfoque holístico que abarque

desde la prevención hasta la contención de la ERC, así como el tratamiento integral de la ERCT, en la que el TR sea una clara opción terapéutica informada y propuesta tempranamente a todos los pacientes que la padecen, simultáneamente con la propuesta de las terapias dialíticas; tal como lo recomienda la *International Society of Nephrology* y *The Transplantation Society*. Recientemente se ha sugerido que una meta estratégica para los países de bajos y medianos ingresos debiera ser que al menos el 20% de las terapias sustitutivas de la ERCT consistieran en TR, algo que se ha logrado solamente en 12 países con fuertes programas de donación de fallecidos⁸. De los cinco países con mejor porcentaje alcanzado en esta comparativa, tres están entre el 5 y el 9% (Cuba, Argentina y Brasil) y solo dos alcanzaron una proporción superior a 10% (España y Costa Rica).

Al momento de concluir este artículo (marzo de 2021) se dispone ya de las cifras de donación y trasplantes en México del año 2020, proporcionadas por el Centro Nacional de Trasplantes⁹. Habiendo sido el 2020 el año de la pandemia por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la más grave en 100 años, resulta entendible que las cifras reportadas este año sean bajas (905 TR, un 30.41% de los 2,976 TR realizados en 2019³), pero la reactivación progresiva de los diferentes programas es una señal ejemplar de fortaleza y resiliencia del sistema nacional de trasplantes y de los centros de donación y trasplantes de México y del mundo. Un gran reconocimiento solidario a todos los que se dedican a esta noble, fundamental y prioritaria actividad de la medicina moderna.

Conclusiones

A fin de dimensionar integralmente el problema de la escasez de riñones con fines de trasplantes, es importante incluir en los reportes anuales de los sistemas nacionales de donación y trasplante de órganos de todos los países, las cifras confiables de los pacientes en programas de diálisis. Esta es una de las muchas razones por las que en México urge la creación de un registro de la ERC que capture y reporte puntual y confiablemente esta información. Igualmente es importante en el abordaje de los pacientes con ERC en fases avanzadas un proceso de educación y de consentimiento informado que integre desde un principio la opción del TR como parte de las TRR en la ERCT. Finalmente, hay corrientes de pensamiento académico en nefrología y TR que

favorecen el concepto de incorporar a las metas de los sistemas de trasplantes nacionales un porcentaje mínimo de TR como parte de las terapias sustitutivas en ERECT.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Argüero-Sánchez R, Sánchez-Ramírez O, Olivares-Durán EM. Donación cadavérica y trasplantes de órganos en México. Análisis de 12 años y siete propuestas estratégicas. *Cirugía y Cirujanos*. 2020;88(3):254-62.
2. Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT) [sede web]. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad [consultado: 21 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org/>
3. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM) & Organización Nacional de Trasplantes (ONT). International Figures on Donation and Transplantation Activity. Year 2019. Newsletter Transplant EDQM. 2020;25:1-80.
4. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM) & Organización Nacional de Trasplantes (ONT). International Figures on Donation and Transplantation Activity. Year 2017. Newsletter Transplant EDQM. 2018;23:1-81.
5. Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395:709-33.
6. Mexico [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) [consultado: 29 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.healthdata.org/Mexico>
7. Fajardo-Dolci G, Gutiérrez JP, García-Saisó S. Acceso efectivo a los servicios de salud: operacionalizando la cobertura universal en salud. *Salud Pública Mex*. 2015;57:180-6.
8. O'Connell PJ, Brown M, Chan TM, Claude-del Granado R, Davies SJ, Eiam-Ong S, et al. The role of kidney transplantation as a component of integrated care for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2020;10:e78-e85.
9. Centro Nacional de Trasplantes. Reporte anual 2020 de donación y trasplantes en México. Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA); enero 2021.

Tyrame [N-(3-hidroxi-1:3:5(10)-estratrien-17 β -il)-4-hidroxi-fenetilamina], aminoestrógeno antitrombótico que disminuye la formación de microvesículas

Mirthala Flores-García¹, Juan M. Fernández-González², Mireille León-Martínez²,
Simón Hernández-Ortega², José R. Hernández-López^{1,3}, Daniela Reyes-Munguía¹,
Hugo Sánchez-Sarabia¹, Zeuz Piña-Fragoso¹ y Aurora de la Peña-Díaz^{1,3*}

¹Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; ²Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México; ³Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: Los estrógenos empleados como anticonceptivos o en la terapia de sustitución se asocian a un incremento en el riesgo de desarrollar trombosis, principalmente durante el primer año de tratamiento y en mujeres con factores de riesgo asociados. **Objetivo:** Sintetizar, caracterizar e identificar el efecto anticoagulante, antiagregante plaquetario y reductor de las microvesículas del nuevo aminoestrógeno tyrame. **Material y métodos:** Se emplearon ratones cepa CD1 a los que se les administró por vía subcutánea tyrame (0, 1 y 2 mg/100 g). A las 24 h se tomó una muestra de sangre para determinar el tiempo de coagulación en sangre total, la concentración de microvesículas y el efecto inhibidor de la agregación plaquetaria. **Resultados:** El tiempo de coagulación en sangre se incrementó hasta 1.5 veces con respecto al control. La inhibición de la agregación plaquetaria tuvo diferente magnitud dependiendo del agente agonista, siendo completa con colágena. Ambos efectos siguieron una relación dependiente de la dosis. Las microvesículas disminuyeron hasta seis veces con respecto al control. **Conclusiones:** el tyrame disminuye la agregación plaquetaria y la formación de microvesículas, lo que acentúa su posible utilidad terapéutica como un estrógeno sin efectos trombóticos.

PALABRAS CLAVE: Tyrame. Aminoestrógenos. Trombosis. Microvesículas.

Tyrame [N-(3-hydroxy-1:3:5(10)-estratrien-17 β -yl)-4-hydroxy-phenethylamine], antithrombotic aminoestrogen that decreases microvesicle formation

Abstract

Background: Estrogens that are used as contraceptives or in replacement therapy are associated with an increase in the risk for developing thrombosis, mainly during the first year of treatment and in women with associated risk factors. **Objective:** To synthesize, characterize and identify the anticoagulant, antiplatelet aggregation and microvesicle-reducing effect of the new aminoestrogen Tyrame. **Material and methods:** CD1 strain mice were used, which had Tyrame (0, 1 and 2 mg/100 g) subcutaneously administered. At 24 h, a blood sample was obtained to determine whole-blood clotting time, microvesicles concentration and inhibitory effect on platelet aggregation. **Results:** Blood clotting time increased up to 1.5 times in comparison with the control. Platelet aggregation inhibition had different magnitude depending on the agonist agent employed, and was complete with collagen. Both effects had a dose-dependent relationship. The microvesicles decreased up to six times with respect to the control. **Conclusions:** Tyrame reduces platelet aggregation and microvesicle formation, which emphasizes its potential therapeutic utility as an estrogen free of thrombotic effects.

KEY WORDS: Thyrame. Aminoestrogens. Thrombosis. Microvesicles.

Correspondencia:

*Aurora de la Peña-Díaz
E-mail: aurorad@unam.mx

Fecha de recepción: 07-04-2021

Fecha de aceptación: 11-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000201

Disponible en PubMed

Gac Med Mex. 2021;157:608-612

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Millones de mujeres utilizan estrógenos, solos o en combinación con progestágenos como anticonceptivos orales o en terapias de reemplazo hormonal¹. Sin embargo, diferentes estudios no muestran beneficio para prevención secundaria de la enfermedad coronaria en mujeres^{2,3}.

Los estrógenos exógenos no confieren una protección cardiovascular y se asocian a un incremento en el riesgo de desarrollar trombosis venosa y/o arterial, principalmente durante el primer año de tratamiento en mujeres con factores de riesgo asociados, como una mutación en el gen de protrombina G20210A⁴ y factor V Leiden⁵.

Los estrógenos alteran varios de los mecanismos hemostáticos, generando un estado protrombótico⁶.

Las plaquetas activadas concentran sobre los fosfolípidos negativos de su membrana al factor tisular (FT) y los factores de la coagulación circulantes, de esta manera facilitan las interacciones entre ellos generando trombina.

Hasta hace unas décadas se asumía que la función de las plaquetas concluía después de activarse, actualmente se tiene evidencia de que después de la activación y/o de la apoptosis, las plaquetas y otras células forman microvesículas (MV); son fragmentos de membranas que carecen de simetría y una característica importante es que exponen fosfatidilserina y FT sobre su superficie. El fragmento de membrana adopta una forma circular, tienen un tamaño que puede variar entre 100 y 1,000 nm, guardan características de las células de las cuales se forman y por la circulación pueden alcanzar territorios que, en algunos casos, podrían ser inaccesibles para las células que las generan. Recientemente se señala la participación de las MV en muchos estados patológicos, incluyendo las trombosis tanto arteriales como venosas.

Entre las particularidades de las MV destaca su posibilidad de transportar entre la célula que le da origen y otras células miARN, ARNm, ADN, proteínas e iniciar respuestas en los tejidos a los que acceden como es la fosforilación de Akt y expresión de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS).

Las MV se encuentran en un punto angular en el equilibrio fisiológico de la hemostasia. Su actividad puede ser protrombótica si en su estructura portan FT⁷ y/o profibrinolítica⁸ si en su estructura portan activadores de plasminógeno. Ambos mecanismos explican el concepto del FT y la plasmina que se forman

en la sangre y que han dado un giro a los conceptos tradicionales de coagulación y fibrinólisis.

Las MV de monocitos pueden transportar FT y ser una fuente alterna de este⁹.

Por otro lado, las MV pueden ofrecer activadores del plasminógeno y ser una fuente de plasmina.

Este escenario muestra la importancia de las MV, su presencia se asocia con las enfermedades tromboticas arteriales y venosas que cursan con deterioro del endotelio vascular y que culminan con la formación de un trombo, así como de estados crónicos metabólicos y autoinmunes que los favorecen como son, entre otras, las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.

Nuestro grupo ha desarrollado estrógenos sustituidos en la posición 17 beta del anillo estrogénico, que en grado variable disminuyen la coagulación, la actividad de las plaquetas y la síntesis de NO, lo que favorece una vasodilatación sostenida que evita la trombosis¹⁰. Mismo se sintetizaron compuestos diméricos buame y bisebudia (compuesto dimérico de buame), que mostraron un efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria y disminución de la liberación de trifosfato de adenosina (ATP) por las plaquetas¹¹.

Todos estos efectos inmediatos sobre la actividad de las plaquetas orientan a reconocer un efecto no genómico de estos estrógenos, sobre las membranas biológicas tanto de los organelos celulares como de la membrana celular. Este efecto se pone de manifiesto al verificar que el ATP que se libera de la agregación plaquetaria disminuye con el efecto de los aminoestrógenos, apoyando el mecanismo que disminuye la formación de MV y exosomas, ya que el ATP se encuentra dentro de los gránulos densos de las plaquetas.

También es posible reconocer una interacción principalmente en el receptor estrogénico beta de los aminoestrógenos¹².

Con la intención de aportar nuevos compuestos aminoestrógenos, con actividad anticoagulante, antiagregante plaquetaria y estudiar su efecto sobre la producción de MV, sintetizamos un nuevo compuesto, tyrame, cuya estructura de alcohol amina incluye a la tiramina dentro de su molécula.

Material y métodos

Reactivos

Estrona, tiramina, tolueno anhidro, etanol absoluto, metanol absoluto, deuteriocloroformo (CDCl₃), dimetilsulfóxido-d₆ (DMSO-d₆) y borohidruro de sodio se

adquirieron en Sigma-Aldrich Chemical Co. ADP, epinefrina y colágena Chrono-Par[®].

Todos los demás reactivos empleados fueron de la máxima pureza posible.

Síntesis de tyrame

Se obtuvo¹³ en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Como se describió previamente, se empleó como disolvente tolueno anhidro, seguido de una reacción de reducción con borohidruro de sodio en metanol. Su caracterización y pureza química se determinó mediante los métodos analíticos y espectroscópicos habituales. La figura 1 muestra la síntesis de tyrame.

Efecto anticoagulante de tyrame

Los experimentos que a continuación se detallan se sometieron para su aprobación a la Comisión de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM, con el protocolo número O44-2011. Se siguieron los lineamientos de empleo de animales vivos de laboratorio publicados en *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*.

El efecto anticoagulante del tyrame se determinó en sangre total empleando ratones machos cepa CD1, que se mantuvieron bajo periodos controlados de luz y oscuridad, temperatura controlada y con alimento y agua *ad libidum*.

Los animales se asignaron a los diferentes grupos haciendo una distribución equilibrada por su peso y el grupo al que se administró DMSO se consideró el grupo control. El tyrame se disolvió en DMSO y se administró por vía subcutánea, 0, 1 y 2 mg/100 g de peso, con el fin de elaborar una curva dosis-respuesta transcurridas 24 h de su administración.

El efecto anticoagulante en sangre total se determinó como se describe en González, et al., 2010¹⁰.

Efecto antiagregante plaquetario

Se emplearon plaquetas de donadores de Banco de Sangre del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. En cada determinación, se empleó 9 ml de sangre de 4 donadores. Los donadores cumplieron con los requisitos del Banco de Sangre, se recibió la sangre en tubos Vacutainer[®] que contenían citrato de sodio 0.129 M como anticoagulante. Las plaquetas se aislaron por centrifugación a 100 x g durante 1 min, se separaron del paquete globular, y

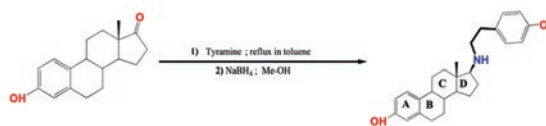


Figura 1. Síntesis de tyrame, una mezcla de estrona (540 mg, 2 mM) y tiramina (300 mg) en 350 ml de tolueno anhidro se calentó a reflujo, con agitación, durante 48 horas, usando una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad con vacío y el sólido resultante se enfrió a temperatura ambiente. El producto sólido vítreo se disolvió con metanol anhidro caliente (350 ml) y la solución se enfrió a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó borohidruro de sodio (400 mg). Después, la mezcla se calentó a reflujo a durante 20 minutos. La solución se vertió en agua con hielo y se obtuvieron cristales blancos, los cuales se filtraron y secaron. Se recrystalizaron en metanol-agua y alcanzó un rendimiento de 209 mg del producto blanco puro.

se obtuvo el plasma rico en plaquetas (PRP). El remanente de sangre se centrifugó a 250,000 x g durante 15 min. Las plaquetas se ajustaron a 250,000/ μ l.

La actividad antiagregante plaquetaria se determinó como se describe en González, et al., 2010¹⁰.

Disminución de la formación de microvesículas

Para determinar la concentración circulante de MV, se empleó la sangre de los ratones tratados con 4 g/100 g del experimento de efecto anticoagulante en sangre total. La muestra se obtuvo bajo anestesia con ketamina (50 mg/kg), intramuscular, como inductor y fenobarbital (10 mg/kg) como anestésico de efecto prolongado. La muestra de sangre se obtuvo de la aorta abdominal, 2 ml, se colocó en un tubo con citrato de sodio (0.105 M). Los ratones se sacrificaron con una sobredosis de fenobarbital.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como promedios $\pm$ desviación estándar y se analizan estadísticamente por la prueba de ANOVA empleando Dunnet como prueba *post hoc*. Se considera un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Caracterización de tyrame

La figura 2 muestra la estructura de rayos X de hidrato de tyrame y los datos de los espectros masas, resonancia magnética nuclear e infrarrojo.

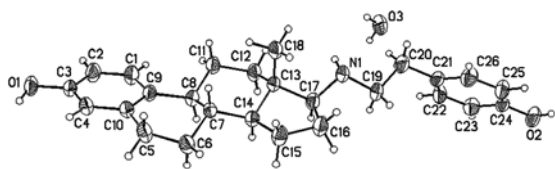


Figura 2. Tyrame [N-(3-hidroxi-1:3:5(10)-estratrien-17 β -il)-4-hidroxi-fenetilamina], rendimiento del 35%, cristales blancos; punto de fusión 171 °C. Análisis elemental en porcentaje (C, 80.51; H, 9.50; N, 4.60). Calculado para $C_{26}H_{31}NO_2$ (C: 80.49; H: 9.46; N: 4.69). El espectro de masas (m/z): M^+ 391 (pico base 284); IR (en pastilla de KBr, en cm^{-1}) ν -O-H 3485. Resonancia magnética nuclear 1H ($CDCl_3$ -DMSO- d_6 en ppm), 0.70 (s, 3H, 18CH $_3$), 1.16-2.25 (m), 6.46 (d, 3H, J = 5 Hz, H_4 , H_{22} , H_{26}), 6.58 (dd, 4H, J = 5 Hz y J = 17 Hz, H_2 , H_4 , H_{25} , H_{23}), 7.04 (d, 3H, J = 17 Hz, H_{11} , H_{29} , H_{28}), 8.78 (s, 2H, O $_1$ y O $_2$). Muestra el ion molecular esperado [M] $^+$ a 391 m/z. El pico base está en 284 m/z.

El espectro infrarrojo mostró una banda de vibración, ν -O-H que comienza alrededor de 3,500 cm^{-1} , pero debido a la fuerte unión de hidrógeno, la banda es muy ancha. También están presentes las bandas correspondientes a ν -C alifático-H y ν -C aromático-H. Hay una banda de alrededor de 1,607 cm^{-1} , que se asigna a las vibraciones aromáticas C-C-C.

La estructura de rayos X presenta efectos de dispersión anómala. En estado cristalino presenta varios enlaces de H provenientes de moléculas de agua entre O(1)-H(1A) del grupo H_2O con el átomo de nitrógeno N(1)#1 de la molécula vecina. Existen también contactos entre H con O(1) (2.626 Å); H(19)-C(2) (2.889 Å); C(2)-H(16) (2.889 Å) y H(20)-H(4) (2.374 Å) de una molécula vecina.

Debido al carácter aromático del anillo A, C(1), C(2), C(3), C(4), C(10), C(9), C(5), C(8) y O(1) deben ser coplanares. Sin embargo, el ángulo entre los planos C(1)-C(2)-C(3)-O(1)-C(4)-C(10)-C(9) y C(8)-C(9)-C(10)-C(5) es de 3.19(0.17)°. El anillo B tiene una conformación de media silla. El anillo C muestra una conformación en silla con sustituyentes en C(17) y en C(13) en posición axial. El anillo D muestra una conformación 13- β en sobre (ángulo de torsión C(17)-C(13)-C(14)-C(15) = 45.76 (0.21)°). La geometría del anillo D con la cadena lateral es trans a C(13) and gauche a C(16).

Las longitudes de los enlaces y los ángulos son como los reportados para otros compuestos con características similares. Los elipsoides se calculan con un 50% de probabilidad.

Efecto anticoagulante en sangre total de tyrame

La tabla 1 muestra los resultados de los tiempos de coagulación en sangre total.

Efecto antiagregante plaquetario de tyrame

La tabla 2 muestra el efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria.

Efecto inhibidor de la formación de MV

La figura 3 muestra que el efecto inhibidor de la formación de MV de tyrame.

Tabla 1. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se calcularon para 100 g de peso de ratón; se administraron por vía subcutánea. A las 24 h se determinó el tiempo de coagulación en sangre total, se dilató la vena dorsal del ratón (colocando la cola en baño maría, a 37 °C, durante 3 min). Posteriormente, se hizo un corte trasversal para obtener ± 25 μ l de sangre total, la cual fue colectada en un capilar previamente marcado en dos extremos. Se permite desplazar la sangre entre las dos marcas en un equipo que limita el movimiento a 60°. Cuando inicia el llenado del capilar se activa un cronómetro, cuando se detiene el desplazamiento de la sangre se detiene el cronómetro y registra, en segundos

Compuesto	Dosis	Tiempo en s
Tyrame	DMSO	124.3 $\pm$ 19
	1 mg/100 g	162.7 $\pm$ 11.6
	2 mg/100 g	191.0 $\pm$ 8.4*

*p $\leq$ 0.05 se considera estadísticamente significativo, ANOVA con *post hoc* Dunnett, SPSS v21.0.

Tabla 2. En cada determinación se colocaron 500 μ l de plasma rico en plaquetas en un tubo de agregación plaquetaria, se incubaron durante 5 min a 37 °C, posteriormente se adicionaron 10 μ l de tyrame a diferentes concentraciones (5-500 mM) e inmediatamente después el agente agonista, ADP 10 μ M, epinefrina 10 μ M o colágena 2 g/ml. Equipo Lumi-Aggregometer (Model 560 CA acoplado a un programa Model 810 AGGRO/LINK Chrono-log, Havertown, PA, EE.UU.). El agente agonista activa a las plaquetas induciendo un cambio de forma que inmediatamente impide brevemente el paso de luz, a medida que la respuesta se vuelve irreversible el trazo se modifica hasta alcanzar una meseta. El porcentaje de agregación plaquetaria alcanzado por el dimetilsulfóxido (DMSO) se considera un 100% y los resultados se expresan en porcentaje con respecto al grupo control. Los resultados se expresan en promedio $\pm$ desviación estándar. Los resultados de agregación plaquetaria que se obtienen empleando el disolvente DMSO (grupo control) y el agente inductor se consideran como el 100% de agregación y 0% de inhibición. Los resultados obtenidos con las diferentes concentraciones de tyrame de cada agente agonista se calcularon mediante el porcentaje de agregación con respecto al control y se obtiene el porcentaje de inhibición. Por ejemplo, para un porcentaje de inhibición del 78.4% significa que el porcentaje de agregación fue del 21.6%. Los agentes inductores se preparan según las indicaciones del fabricante Sigma

Compuesto	Concentración (μ M)	Inhibición de la agregación plaquetaria (%)		
		ADP 10 μ M	Epinefrina 10 μ M	Colágena 1 mg/ml
Tyrame	5	8.9 $\pm$ 10.5	10 $\pm$ 16.0	3 $\pm$ 7.5
	50	30.6 $\pm$ 11.9*	86 $\pm$ 6.5*	8 $\pm$ 15.3
	500	78.4 $\pm$ 14.6*	97.5 $\pm$ 6.2*	96.9 $\pm$ 5.4*

*p $<$ 0.05 se considera estadísticamente significativo, ANOVA con *post hoc* Dunnett, SPSS v21.0.

Conclusiones

Los resultados muestran que el tyrame tiene un discreto efecto anticoagulante a las 24 h de su

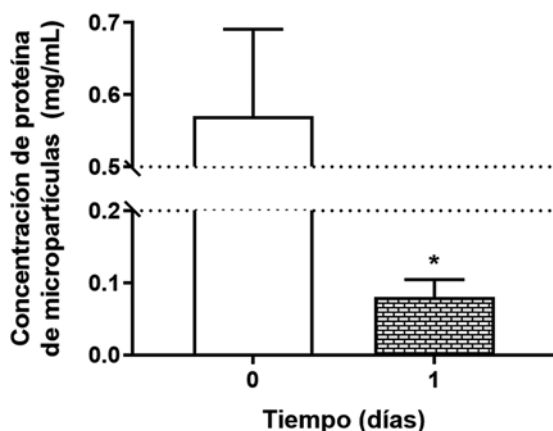


Figura 3. Las MV se aislaron mediante centrifugación diferencial, la muestra sanguínea citratada (0.105 M), se centrifugó dos veces (1,500 x g por 15 min y 13,000 x g por 2 min) para obtener el plasma pobre en plaquetas. 500 µl de muestra se centrifugaron (20,000 x g por 90 min a 4 °C), las MV fueron lavadas y resuspendidas con amortiguador HEPES (10 mM NaCl, 140 mM HEPES; pH 7.4). Las MV se rompieron mediante choque térmico y la concentración de proteína se determinó a 280 nm en un espectrofotómetro.

Los resultados se expresan como concentración de proteína. La concentración de MV disminuyó seis veces a las 24 h de tratamiento (4 g/100 mg), el resultado se expresa en mg de proteína/ml, lectura en un espectrofotómetro a 280 nm. Se considera que al formarse las MV se organizan en su estructura los receptores, proteínas, ADN, ARN, miARN y otras moléculas presentes en la célula original.

administración, se observa un comportamiento similar a los mostrados por otros aminoestrógenos. Sin embargo, su efecto antiagregante plaquetario es superior sobre todo cuando se emplea colágena como agente inductor.

Este efecto antiagregante plaquetario se refleja en la marcada disminución de MV circulantes.

Este efecto resalta y pone en posible ventaja el uso de tyrame como un estrógeno sin riesgo trombótico por disminuir la formación de MV, lo que sería de utilidad terapéutica en diferentes tipos de cáncer¹⁴, trastornos cardiovasculares¹⁵ y enfermedades autoinmunes¹⁶ en donde las MV tienen un papel importante en su fisiopatología.

Financiamiento

El proyecto recibió el apoyo presupuestario del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM y del Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from The American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:499-503.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2002;288:321-33.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):49.
- Martinelli I, Taioli E, Buciarelli P, Akhavan S, Manucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:700-3.
- Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995;85:1504-8.
- Tchakovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2010;126(1):5-11.
- Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest*. 2005;115:3355-62.
- Dejouvencel T, Dœuvre L, Lacroix R, Plawinski L, Dignat-George F, Lijnen H, et al. Fibrinolytic cross-talk: a new mechanism for plasmin formation. *Blood*. 2010;115:2048-56.
- Halvorsen H, Olsen JO, Østerud B. Granulocytes enhance LPS-induced tissue factor activity in monocytes via an interaction with platelets. *J Leukoc Biol*. 1993;54:275-82.
- González G, Alvarado-Vasquez N, Fernández-G JM, Cruz-Robles D, del Valle L, Pinzón E, et al. The antithrombotic effect of the aminoestrogen prolame (N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-yl)-3-hydroxypropylamine) is linked to an increase in nitric oxide production by platelets and endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2010;208:62-8.
- Flores-García M, Fernández-G JM, León-Martínez M, Hernández-Ortega S, Pérez-Méndez O, Correa-Basurto J, et al. The structures and inhibitory effects of Buame [N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-yl)-butylamine] and Diebud [N,N'-bis-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-yl)-1,4-butane-diamine] on platelet aggregation. *Steroids*. 2012;77:512-20.
- Lemini C, Rubio-Póo C, Franco Y, Jaimez R, Avila ME, Medina M, et al. In vivo profile of the anticoagulant effect of 17β-amino-1,3,5(10)-estratrien-3-ol. *Eur J Pharmacol*. 2013;700:210-6.
- Fernández-G JM, Rubio-Arroyo MF, Soriano-García M, Toscano RA, Pérez-Cesar M del C, Rubio-Póo C, et al. Synthesis and molecular structure of Prolame, [N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-yl)-3-hydroxypropylamine; an amino estrogen with prolonged anticoagulant and brief estrogenic effects. *Steroids*. 1985;45:151-7.
- Ender F, Freund A, Quecke T, Steidel C, Zamzow P, von Bubnoff N, et al. Tissue factor activity on microvesicles from cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146:467-75.
- Chiva-Blanch G, Badimon L. Cross-talk between lipoproteins and inflammation: The role of microvesicles. *J Clin Med*. 2019;8(12):2059.
- Wu X, Liu Y, Wei W, Liu ML. Extracellular vesicles in autoimmune vasculitis - Little dirt lights the fire in blood vessels. *Autoimmun Rev*. 2019;18:593-606.

Perfil metabolómico de resistencia a la insulina en mujeres no diabéticas con lupus eritematoso sistémico

Claudia Mendoza-Pinto^{1,2}, Mario García-Carrasco^{1,2*}, Socorro Méndez-Martínez³, Pamela Munguía-Realpozo¹, Ivet Etchegaray-Morales¹, Gerardo Díaz-Merino¹, Pamela Soto-Santillán¹, Marco A. Escamilla-Márquez⁴ y Alejandro Ruiz-Arguelles⁵

¹Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho-CIBIOR, Instituto Mexicano del Seguro Social; ²Departamento de Inmunología y Reumatología, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; ³Coordinación de Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social; ⁴Departamento de Endocrinología Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho, Instituto Mexicano del Seguro Social; ⁵Laboratorios Clínicos de Puebla. Puebla, México

Resumen

Introducción: En lupus eritematoso sistémico (LES) es más frecuente la prevalencia de resistencia a la insulina (RI) y síndrome metabólico (SMet) que en controles. **Objetivo:** Evaluar la RI en mujeres no diabéticas con LES mediante biomarcadores usando técnicas metabolómicas de alta resolución. **Método:** Estudio transversal en pacientes con LES. Se empleó un abordaje metabolómico usando cromatografía de líquidos de ultra-alta resolución con espectrometría de masa de alta resolución. El SMet fue evaluado de acuerdo con los criterios NCEP-ATP III. **Resultados:** Se incluyeron 70 pacientes con LES. Tuvieron RI y SMet 45 (64.2%) y 27 (38.5%), respectivamente. Pacientes con RI tenían un mayor índice de masa corporal e hipertensión con mayor frecuencia que aquellas sin RI. El daño crónico y la actividad de la enfermedad no se relacionaron con RI. Un puntaje de Quantose RI ≥ 63 fue más elevado en pacientes con SMet (81.5 vs 53.5%; $p = 0.02$). El puntaje Quantose RI también se correlacionó con el número de criterios para SMet ($r: 0.35$; $p = 0.003$). **Conclusiones:** En mujeres con LES no diabéticas, la prevalencia de RI basada en el puntaje de Quantose RI fue del 64.2%.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso sistémico. Resistencia a la insulina. Metabolómica.

Insulin resistance metabolomic profile in non-diabetic women with systemic lupus erythematosus

Abstract

Introduction: Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a higher prevalence of insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MetS) than controls. **Objective:** To evaluate IR in non-diabetic women with SLE by means of biomarkers using high-throughput metabolomic techniques. **Methods:** Cross-sectional study in patients with SLE. A metabolomic approach was employed using ultra-high performance liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry. MetS was evaluated according to NCEP-ATP III criteria. **Results:** Seventy patients with SLE were included, out of whom 45 (64.2 %) and 27 (38.5 %) had IR and MetS, respectively. Patients with IR had a higher body mass index and hypertension more often than those without IR. Chronic damage and disease activity were not related to IR. A Quantose-IR score ≥ 63 was more common in patients with MetS (81.5 vs. 53.5 %; $p = 0.02$). Quantose-IR score was also correlated with the number of criteria for MetS ($r: 0.35$; $p = 0.003$). **Conclusions:** In non-diabetic women with SLE, the prevalence of IR based on Quantose-IR score was 64.2 %.

KEY WORDS: Systemic lupus erythematosus. Insulin resistance. Metabolomics.

Correspondencia:

*Mario García-Carrasco

E-mail: cmp_26@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 14-04-2021

Fecha de aceptación: 11-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000218

Gac Med Mex. 2021;157:613-617

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Recientemente, se ha destacado una posible asociación entre el lupus eritematoso sistémico (LES) e índices altos de resistencia a la insulina (RI) medidos por el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*)^{1,2} y síndrome metabólico (SMet)³. La RI, definida como una sensibilidad o receptividad disminuida de los tejidos sensibles a la insulina a esta⁴, ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)⁵ y puede estar presente por años antes de la aparición de algún cambio en el control glucémico. El índice de HOMA-IR es un modelo simple que requiere una sola muestra de sangre, pero no está claro si ofrece ventajas sobre la insulina en ayuno⁶. Por lo tanto, existe una necesidad de un método simple para medir RI que pueda ser usado para tamizaje sistemático, estudios prospectivos, evaluación de riesgo, monitoreo terapéutico y que sea costo-efectivo para un seguimiento adecuado. La metabolómica es una tecnología analítica emergente que cuantifica de manera simultánea múltiples metabolitos en biofluidos e identifica nuevos biomarcadores que son altamente discriminativos para alteraciones biológicas⁷. La cromatografía de líquidos de ultra-alta resolución con espectrometría de masas (UHPLC-HRMS) se considera una buena herramienta para la identificación de metabolitos y estudio metabolómico, especialmente para la identificación metabólica indeterminada a gran escala, debido a su eficiencia de separación^{8,9}.

Aunque la metabolómica ha demostrado potencial en el diagnóstico de LES¹⁰ y nefritis lúpica¹¹, la metabolómica sérica aún no ha sido estudiada para identificar las alteraciones metabólicas asociadas con la RI en estos pacientes. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es estudiar la RI en mujeres con LES no diabéticas usando una técnica metabolómica de alto rendimiento, así como evaluar la relación entre factores de riesgo tradicional y de LES con la presencia de RI.

Métodos

En este estudio transversal con aprobación del Comité de Ética Local se incluyeron pacientes adultos con LES por los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR)¹² sin eventos cardiovasculares (ECV). Se excluyeron pacientes con DM, ECV, obesidad o embarazadas. Los pacientes fueron evaluados para factores de riesgo cardiovascular y terapéutica actual

(glucocorticoides actual y en los últimos seis meses), antropometría y presión arterial. La actividad del LES y daño crónico se midieron con el índice SLEDAI-2K (*SLE Disease Activity Index 2000*)¹³ y el índice SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) / ACR¹⁴, respectivamente. El SMet se determinó utilizando los criterios del NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III*)¹⁵.

La UHPLC-HRMS utiliza la técnica de dilución de isótopos estables para cuantificar el ácido hidroxibutírico (AHB), l-linoleoil-glicerofosocolina (LGPC) y el oleato (sistema Waters Acquity UHPLC, Waters Corporation, Milford, MA); el AHB, el LGPC y el ácido oleico se eluyeron con un gradiente en una columna de Waters Acquity single RP C-18 (2.1 mm x 50 mm, tamaño de partícula de 1.7 mm) a un caudal de 0.8 ml/min a 40 °C. La ionización se logró mediante una fuente de ionización por electrospray calentada. La cuantificación se basó en las relaciones de área de la sustancia y picos estándar internos utilizando un análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados ponderado, generado a partir de estándares de calibración fortificados en una matriz artificial, preparado antes de cada serie analítica. La insulina plasmática se cuantificó utilizando el inmunoensayo de micropartículas quimio-luminiscentes Abbott (Architect). Las concentraciones de las sustancias se utilizaron junto con un algoritmo para calcular el nivel de RI con la puntuación Quantose IRTM⁸. El valor de corte RI de 63 se definió por el tercil superior de las puntuaciones del estudio Europeo¹⁶.

Para el análisis estadístico, las variables cuantitativas se evaluaron con prueba t de Student o prueba U de Mann-Whitney y las categóricas por medio de prueba de χ^2 . Se realizó correlación de Spearman para evaluar la relación entre el número de criterios para SMet y puntaje de Quantose RI. Se utilizó el programa estadístico SPSS para Mac versión 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

Se incluyeron 70 pacientes con LES con una edad de 39.3 ± 10.6 años. La tabla 1 muestra los datos sociodemográficos y características relacionadas con la enfermedad. Cuarenta y cinco de los 70 pacientes (64.2%) con LES tenían RI con una mediana de la puntuación de Quantose IR de 69 (intervalo intercuartílico [RIQ]: 52.7-80.0).

La prevalencia de RI fue mayor en pacientes con SMet en comparación con aquellos sin los criterios de NCEP-ATP III (81.5 vs. 53.5%; $p = 0.02$).

Tabla 1. Características de los 70 pacientes con lupus eritematoso sistémico

	Medición
Edad, años Media (DE)	39.3 ± 10.6
Duración de la enfermedad, años Mediana (RIQ)	11 (8-14)
IMC, kg/m ² Media (DE)	26.3 ± 24.2
Circunferencia de cintura, cm Media (DE)	89.5 ± 11.5
Obesidad n (%)	12 (17.1)
Presión arterial sistólica, mmHg Media (DE)	119.5 ± 12.2
Presión arterial diastólica, mmHg Media (DE)	76.4 ± 9.7
Fumadores n (%)	5 (7.1)
Menopausia n (%)	69 (43.1)
Hipertensión n (%)	24 (24.3)
Glucosa, mg/dl Media (DE)	91 ± 17.4
Colesterol total, mg/dl Media (DE)	191.6 ± 37.6
Triglicéridos, mg/dl Media (DE)	162.7 ± 111.4
Colesterol-HDL mg/dl, Media (DE)	49.0 ± 16.4
Historia familiar de ECV, n (%)	27 (38.6)
SLEDAI-2K, puntaje Media (DE)	0.8 ± 1.5
Anti-ADNs, positivo n (%)	12 (17.1)
SDI ≥ 1 n (%)	12 (17.4)
Glucocorticoides, uso n (%)	64 (91.4)
Dosis diaria de prednisona actual, mg/d Media (DE)	10.0 ± 9.0
Dosis acumulada de glucocorticoide en 6 meses, g Media (DE)	1.8 ± 1.5
Antipalúdicos, n n (%)	48 (68.6)
Fármacos inmunosupresión, n n (%)	39 (55.7)
Estatinas n (%)	18 (25.7)

IMC: índice de masa corporal; HDL: *high density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidad); DE: desviación estándar; RIQ: intervalo intercuartílico; ECV: eventos cardiovasculares; SLEDAI-2K: *SLE Disease Activity Index 2000* (índice de actividad de lupus eritematoso sistémico); ADNs: ADN bicatenario; SDI: *Systemic Damage Index* (índice de daño sistémico).

El número de criterios de SMet correlacionó con la puntuación de Quantose IR (r : 0.35; p = 0.003). El índice de masa corporal (IMC) y la insulina fueron mayores en pacientes con puntuaciones más altas de Quantose IR en comparación con pacientes con Quantose IR normal (Tabla 2). La hipertensión fue significativamente más frecuente en el primer grupo. No se encontraron otras diferencias significativas en otras variables sociodemográficas o clínicas. Tampoco existieron diferencias de la dosis actual ni acumulada de glucocorticoides (GCT) entre los pacientes con o sin RI.

Discusión

Nuestros resultados confirman que la RI es frecuente en el LES, demostrado mediante marcadores metabólicos novedosos para riesgo de diabetes. El perfil bioquímico basado en espectrometría de masas es un enfoque tecnológico emergente para identificar biomarcadores que pueden servir como marcadores metabólicos y como base de pruebas diagnósticas novedosas^{7,17,18}, como se demuestra en un estudio previo para su utilidad para el diagnóstico de LES¹¹. Además, estudios recientes han utilizado esta técnica para identificar biomarcadores predictivos del desarrollo futuro de la DM2¹⁹.

Quantose RI es una prueba para la RI desarrollada y validada dentro del estudio de Relación entre Sensibilidad a la Insulina y Enfermedad Cardiovascular (RISC)⁸. Ha demostrado utilidad en la predicción de la progresión de tolerancia normal a intolerancia a la glucosa y es superior a otras mediciones basales simples (insulina en ayuno, IMC, glucosa en ayuno, HOMA-IR) en este contexto. El puntaje final fue desarrollado para estimar el valor obtenido del *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico, el estándar de oro para determinar sensibilidad a la insulina, dentro de un estudio prospectivo, observacional de una cohorte de 1,277 clínicamente sanos, sujetos no diabéticos reclutados de 13 países europeos²⁰. Es la primera y única prueba desarrollada y validada clínicamente usando el *clamp*.

El presente estudio es el primero en emplear la prueba de Quantose IR en pacientes con LES. Estudios previos han encontrado que los niveles de insulina y HOMA-IR aumentaron significativamente en los pacientes con LES en comparación con los controles^{21,22}. En nuestro estudio se encontró que la puntuación de Quantose IR > 63 estaba relacionada con algunos componentes de SMet, como el IMC y la hipertensión.

Tabla 2. Características de pacientes con lupus eritematoso sistémico con y sin resistencia a la insulina (n = 70)

	Resistencia insulina		p
	Quantose < 63 (n = 25)	Quantose ≥ 63 (n = 45)	
Edad, años	41.04 ± 9.93	38.42 ± 11.04	0.87
Duración de la enfermedad, años	11.04 ± 5.42	11.73 ± 7.20	0.52
Menopausia, n (%)	34 (43.0)	35 (43.2)	0.55
Historia familiar de ECV, n (%)	10 (40.0)	17 (37.8)	0.52
Tabaquismo activo, n%	2 (8.0)	3 (6.7)	0.80
Actividad física total, horas/semana	2.17 ± 1.48	2.79 ± 2.30	0.12
IMC, kg/m ²	23.7 (21-27)	27 (25-30)	< 0.01
Circunferencia de cintura, cm	85.84 ± 10.88	91.64 ± 11.57	0.89
Índice cintura-cadera	0.91 ± 0.12	0.91 ± 0.08	0.24
Hipertensión, n (%)	2 (8.0)	15 (33.3)	0.02
SLEDAI-2K, puntaje	1.00 ± 1.50	0.82 ± 1.52	0.89
SLICC ≥ 1	7 (28.0)	10 (22.2)	0.77
Anti-ADNs positivo, n (%)	4 (16.7)	8 (17.8)	0.59
C3, mg/dl	96.23 ± 21.77	103.74 ± 24.36	0.45
C4, mg/dl	17.56 ± 8.42	17.50 ± 8.03	0.80
Dosis diaria de prednisona, mg	9.50 ± 7.39	10.38 ± 9.89	0.52
Dosis acumulada de glucocorticoide, g/6 meses	1.96 ± 1.75	1.75 ± 1.42	0.35
Antipalúdicos, n (%)	15 (60.0)	33 (73.3)	0.29
Inmunosupresor, n (%)	9 (36.0)	30 (66.7)	0.02
Estatinas, n (%)	5 (20.0)	13 (28.9)	0.57
Glucosa, mg/dl	90.70 ± 15.95	92.02 ± 18.37	0.36
Colesterol total, mg/dl	192.96 ± 36.90	190.92 ± 38.40	0.75
Triglicéridos, mg/dl	151.92 ± 86.24	168.73 ± 123.75	0.73
Niveles bajos de HDL n, (%)	3 (12.0)	14 (31.1)	0.08
Insulina, µU/l	5.78 ± 1.82	14.26 ± 8.62	< 0.01

ECV: eventos cardiovasculares; IMC: índice de masa corporal; SLEDAI-2K: *SLE Disease Activity Index* 2000 (índice de actividad de lupus eritematoso sistémico); SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (Colaboración Clínica Internacional de Lupus Sistémico); ADNs: ADN bicatenario; HDL: *high density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidad); SDI: *Systemic Damage Index* (Índice de daño sistémico); SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (Colaboración Clínica Internacional de Lupus Sistémico).

Además, Quantose IR también se correlacionó con el número de criterios de SMet, por lo tanto, esta herramienta podría ser útil en el seguimiento y los cambios derivados de modificaciones dietéticas, conductuales y farmacológicas.

Recientemente se han informado hallazgos similares en esclerosis múltiple, y podría ser útil investigar la RI en enfermedades autoinmunes crónicas, ya que

puede complicar la enfermedad subyacente y deteriorar aún más la calidad de vida²³.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Primero, las mediciones realizadas fueron realizadas en una sola ocasión, por lo tanto, una clasificación errónea de los posibles factores de riesgo podría haber afectado a nuestras estimaciones; además, la ausencia de un grupo control sano limita obtener una frecuencia

comparativa de nuestros resultados. En segundo lugar, nuestro estudio solo fue comparativo, exploratorio, faltarían estudios con un mayor tamaño de la muestra que permite realizar un análisis multivariante controlando para factores de confusión. En tercer lugar, hay incertidumbres que podrían restringir la extrapolación de nuestros hallazgos a otros pacientes con LES con mayor actividad de la enfermedad, debido a que la mayoría de contaban una actividad leve de la enfermedad. Finalmente, el valor predictivo del índice Quantose IR sería necesario evaluarlo en estudios longitudinales de gran escala.

Conclusiones

En conclusión, en este estudio exploratorio, los pacientes con LES tuvieron un alto índice de RI según lo evaluado por el perfil metabólico. Este es el primer estudio evaluando la RI en pacientes con LES utilizando un perfil metabólico. Se encontró que esta RI en pacientes con LES es frecuente en aquellos con un mayor IMC y con hipertensión arterial.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo recibido de parte de la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP) de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt).

Financiamiento

Este proyecto fue financiado en parte por el Instituto Mexicano del Seguro Social con apoyo de beca para alumno de maestría.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Tso TK, Huang WN. Elevation of fasting insulin and its association with cardiovascular disease risk in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2009;29:735-42.
2. Kuo C-Y, Tsai TY, Huang YC. Insulin resistance and serum levels of adipokines in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2020;29:1078-84.
3. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Bae S-C, Sanchez-Guerrero J, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1308-14.
4. Petrie JR. Evidence-based estimation of insulin resistance. *Diabetologia.* 2014;57:1743-5.
5. Yang G, Li C, Gong Y, Fang F, Tian H, Li J, et al. Assessment of insulin resistance in subjects with normal glucose tolerance, hyperinsulinemia with normal blood glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and newly diagnosed type 2 diabetes (Prediabetes Insulin Resistance Research). *J Diabetes Res.* 2016;2016:9270768.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
7. Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: Metabonomics. *Nature.* 2008;455:1054-6.
8. Cobb J, Gall W, Adam K-P, Nakhle P, Button E, Hathorn J, et al. A novel fasting blood test for insulin resistance and prediabetes. *J Diabetes Science Technology.* 2013;7:100-10.
9. Tripathy D, Cobb JE, Gall W, Adam K-P, George T, Schwenke DC, et al. A novel insulin resistance index to monitor changes in insulin sensitivity and glucose tolerance: the ACT NOW study. *J Clin End Met.* 2015;100:1855-62.
10. Wu T, Xie C, Han J, Ye Y, Weiel J, Li Q, et al. Metabolic disturbances associated with systemic lupus erythematosus. *PLoS One.* 2012;7:e37210.
11. Guleria A, Pratap A, Dubey D, Rawat A, Chaurasia S, Sukesh E, et al. NMR based serum metabolomics reveals a distinctive signature in patients with Lupus Nephritis. *Scientific Rep.* 2016;6:35309.
12. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
13. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-91.
14. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:363-9.
15. Grundy SM, Cleeman Jr, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-52.
16. Cobb J, Eckhart A, Motsinger-Reif A, Carr B, Groop L, Ferrannini E. Hydroxybutyric acid is a selective metabolite biomarker of impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2016;39:988-95.
17. Suhre K, Meisinger C, Doring A, Altmaier E, Belcredi P, Gieger C, et al. Metabolic footprint of diabetes: a multiplatform metabolomics study in an epidemiological setting. *PLoS One.* 2010;5:e13953.
18. Gall WE, Beebe K, Lawton KA, Adam K-P, Mitchell MW, Nakhle PJ, et al. Alpha-hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. *PLoS One.* 2010;5:e10883.
19. Ferrannini E, Natali A, Camastra S, Nannipieri M, Mari A, Adam K-P, et al. Early metabolic markers of the development of dysglycemia and type 2 diabetes and their physiological significance. *Diabetes.* 2013;62:1730-7.
20. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377:13-27.
21. Lozovoy MAB, Simao ANC, Oliveira SR, Iryioda TM V, Panis C, Cecchini R, et al. Relationship between iron metabolism, oxidative stress, and insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2013;42:303-10.
22. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature Med.* 2011;17:448-53.
23. Ruiz-Arguelles A, Mendez-Huerta MA, Lozano CD, Ruiz-Arguelles GJ. Metabolic profile of insulin resistance in patients with multiple sclerosis is associated to the severity of the disease. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;25:316-21.

Comorbilidades asociadas a mortalidad materna por COVID-19 en México

Guadalupe López-Rodríguez^{1*}, Marcos Galván¹ y Oscar Galván Valencia²

¹Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, Hgo.; ²Instituto de Nutrición, Universidad de la Sierra Sur, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oax. México

Resumen

Introducción: En México existe una sindemia en las mujeres gestantes, donde coexiste la epidemia de obesidad y enfermedades crónicas con la de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), lo que se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad. **Objetivo:** Evaluar la asociación de las comorbilidades en la mortalidad materna por COVID-19 en México. **Material y métodos:** Se utilizaron las bases de datos de COVID-19 del SISVER y los reportes de vigilancia epidemiológica de muertes maternas. Se utilizaron modelos de regresión logística multivariante para evaluar la asociación de las comorbilidades durante la gestación con mortalidad materna por COVID-19. **Resultados:** Se evaluaron 29,416 mujeres embarazadas, el 39% fueron positivas para coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, el riesgo de mortalidad materna fue 3.24 veces mayor ($p < 0.01$) para las mujeres positivas en comparación con las negativas. La COVID-19 es la primera causa de muerte materna desde julio del 2020 y explica más del 50% del total de muertes en el 2021. La enfermedad renal crónica (razón de momios [RM]: 4.11; $p < 0.01$) y la diabetes (RM: 2.53; $p < 0.01$) fueron las dos principales comorbilidades asociadas positivamente a la mortalidad materna por COVID-19. **Conclusión:** Las comorbilidades durante el embarazo posiblemente asociadas con un incremento de la respuesta inflamatoria y alteración de la respuesta inmunitaria incrementan el riesgo de muerte materna por COVID-19 en mujeres gestantes mexicanas.

PALABRAS CLAVE: Comorbilidad. COVID-19. Mortalidad materna. SARS-CoV-2.

Comorbidities associated with maternal mortality from COVID-19 in Mexico

Abstract

Introduction: In Mexico, there is a syndemic in pregnant women, where the epidemic of obesity and chronic diseases coexists with that of coronavirus disease 2019 (COVID-19), which has been associated with a higher risk of maternal mortality. **Objective:** To evaluate the association of comorbidities during pregnancy with maternal mortality from COVID-19 in Mexico. **Material and methods:** SISVER COVID-19 databases and epidemiological surveillance reports on maternal mortality were used. Multivariate logistic regression models were used to evaluate the association of comorbidities with maternal deaths from COVID-19. **Results:** A total of 29,416 pregnant women were evaluated, out of which 39 % were positive for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); the risk of maternal mortality was 3.24 times higher ($p < 0.01$) for positive in comparison with negative women. COVID-19 is the leading cause of maternal death since July 2020 and explains more than 50 % of total deaths in 2021. Chronic kidney disease (odds ratio [OR]: 4.11; $p < 0.01$) and diabetes (OR: 2.53; $p < 0.01$) were the two main comorbidities that were positively associated with maternal death from COVID-19. **Conclusion:** Comorbidities during pregnancy that are possibly associated with an increase in the inflammatory response and an alteration of the immune response increase the risk of maternal death from COVID-19 in Mexican pregnant women.

KEY WORDS: Comorbidity. COVID-19. Maternal mortality. SARS-CoV-2.

Correspondencia:

*Guadalupe López-Rodríguez

E-mail: glopez.dra@gmail.com; glopez@uaeh.edu.mx

Fecha de recepción: 15-04-2021

Fecha de aceptación: 11-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000221

Gac Med Mex. 2021;157:618-622

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Desde diciembre de 2019 aparecieron múltiples casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, provincia de Hubei, China, y posteriormente se identificó un nuevo coronavirus que se denominó coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)¹. La obesidad es una de las principales patologías asociada con evolución grave de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). A nivel mundial se estima que más de dos billones de personas tienen sobrepeso u obesidad², lo que les predispone al desarrollo de otras patologías crónicas³. La encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) en el 2018 reportó que en México el 75.2% de los adultos de 20 años y más tienen sobrepeso y obesidad, de los cuales el 76.8% son mujeres⁴. La obesidad en mujeres se relaciona con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión, trastornos ginecológicos⁵ y enfermedades infecciosas⁶.

Existe una mayor probabilidad de que las mujeres gestantes sufran complicaciones y enfermedades por infecciones, incluida la del SARS-CoV-2. Debido a esto, las gestantes son un grupo vulnerable durante cualquier emergencia sanitaria⁷, en vista de que durante el embarazo existen cambios fisiológicos caracterizados por una adaptación en la respuesta inmunitaria⁸, lo que incrementa el riesgo y la gravedad de las infecciones. Además, durante el embarazo existe una acumulación fisiológica de tejido adiposo, que se asocia con un aumento en la respuesta inflamatoria⁹, que es mayor si existe obesidad pregestacional¹⁰.

En las mujeres gestantes el SARS-CoV-2 puede causar complicaciones como abortos, restricción del crecimiento fetal y parto prematuro, lo que incrementa el riesgo de sufrimiento fetal y muerte materna¹¹. En México no existen reportes de las comorbilidades asociadas con las muertes maternas, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre las comorbilidades durante la gestación sobre el riesgo de mortalidad en mujeres gestantes con diagnóstico de COVID-19.

Metodología

En este estudio se utilizó la base de datos abiertos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Respiratorias Virales (SISVER) para

casos de COVID-19 en México disponibles al 2 de febrero del 2021¹² y los Informes Semanales para la Vigilancia Epidemiológica de Muertes Maternas del 2020¹³ y 2021¹⁴. En la base del SISVER se seleccionaron todas las mujeres gestantes con análisis de laboratorio para detectar la presencia de SARS-CoV-2 con una prueba molecular, mediante el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹⁵.

Se realizaron análisis descriptivos de las principales características de interés. Las variables categóricas se describieron como porcentajes. Se realizaron pruebas de regresión logística multivariante para la asociación de la mortalidad materna con los diagnósticos de diabetes, hipertensión (HTA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, inmunológica, cardiovascular, enfermedad renal crónica (ERC) y obesidad registrados en la base de datos del SISVER. Además se realizaron modelos de regresión logística bivariados para asociar la mortalidad materna con las pruebas positivas para SARS-CoV-2; se incluyó al análisis la edad materna y las comorbilidades para estimar la razón de momios (RM) y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%). El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 21 (SPSS Corp., Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

Se evaluaron 11,488 registros de mujeres positivas para SARS-CoV-2 y 17,928 con resultado negativo, el porcentaje de positividad fue del 39%. La RM de mortalidad de una mujer embarazada con prueba positiva para SARS-CoV-2 fue de 3.24 (IC 95%: 2.3-4.5) en comparación con las gestantes con resultados negativos para la prueba. En la figura 1 se muestra el número acumulado de muertes maternas por COVID-19 en México, al 8 de marzo del 2021 son 304 muertes, de las cuales 202 se registraron en 2020 y 102 en el 2021. En el 2020 los dos primeros casos se registraron en la semana epidemiológica 15 y representaban el 1.3% del total de causas de muerte; en la semana 28 la COVID-19 se ubicó como la primera causa de muerte (17.5% del total). De la semana epidemiológica 33 a la 53, el porcentaje de muertes por COVID-19 se mantuvo alrededor del 22%. Desde inicio del 2021 se presentó un incremento súbito en el número de muertes maternas confirmadas por COVID-19 (Fig. 2), representando en la semana epidemiológica 1 el 61.3% de las

Tabla 1. Razón de momios de la mortalidad materna por patología en mujeres gestantes mexicanas con diagnóstico de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)*

Razón de momios de la mortalidad materna por patología en mujeres gestantes mexicanas con diagnóstico de COVID-19					
Enfermedad	Casos	Fallecidas	No fallecidas	Modelo 1	Modelo 2
		N (%)		RM (IC 95%)	
Diabetes	377	16 (13.2)	361 (3.2)	3.47 (1.9-6.0)	2.53 (1.4-4.7)
HTA	338	13 (10.7)	325 (2.9)	2.87 (1.5-5.3)	1.50 (0.7-3.1)
EPOC	17	0 (0)	17 (0.1)	-	-
Asma	247	5 (4.1)	242 (2.1)	1.96 (0.8-4.8)	1.57 (0.6-4.2)
Inmunitaria	85	1 (0.8)	84 (0.7)	1.09 (0.1-7.9)	0.36 (0.04-3.2)
Cardiovascular	51	0 (0)	51 (0.4)	-	-
Renal crónica	34	3 (2.5)	31 (0.3)	7.47 (2.2-25.3)	4.11 (1.04-16.3)
Obesidad	902	21 (17.2)	881 (7.8)	2.27 (1.4-3.7)	1.72 (1.02-2.9)

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HTA: hipertensión; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

*Tabla elaborada con registros del informe del 2 de febrero del 2021.¹⁸ El total de mujeres fallecidas registradas fueron 122 y de no fallecidas de 11,346. En el modelo 1 se ajustó por edad materna y en el modelo 2 por edad materna y todas las comorbilidades del modelo 1.

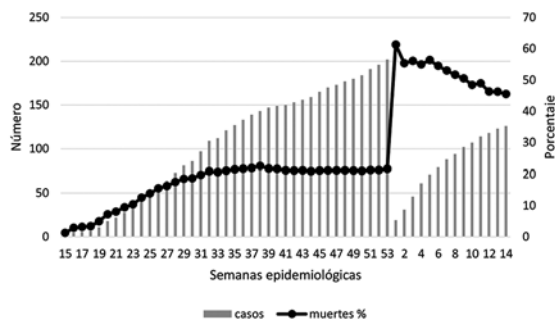


Figura 1. Muertes maternas acumuladas por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en México, 2020 y 2021. Los datos de las barras representan el número de casos acumulados para COVID-19. La línea indica el porcentaje de muerte materna por COVID-19 en relación con el total de muertes registradas por semana epidemiológica. Informe al 12 de abril del 2021.

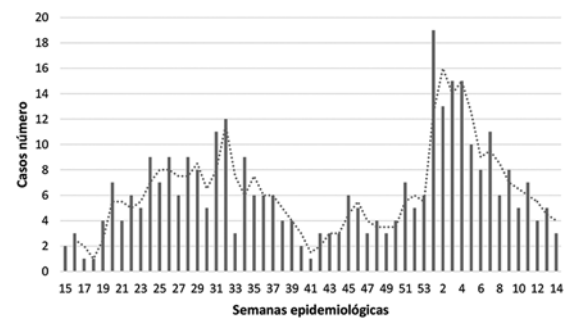


Figura 2. Casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en México, 2020 y 2021. Los datos de las barras representan el número de casos confirmados para COVID-19. Elaborado con datos de los informes de las semanas epidemiológicas del 2020 (desde la semana 15) y hasta la semana epidemiológica 14 del año 2021.

muertes maternas y en la semana epidemiológica 14 está cerca del 50% (Fig. 1).

En la tabla 1 se presentan las comorbilidades asociadas a la mortalidad materna. En el modelo 1 se observó que las enfermedades que se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 fueron la ERC (RM: 7.47; IC 95%: 2.2-25.3), seguida por la diabetes (RM: 3.47; IC 95%: 1.9-6.0) y la HTA (RM: 2.87; IC 95%: 1.5-5.3) con un riesgo de 7.47, 3.47 y 2.87, respectivamente (modelo 1, $p < 0.05$). Sin embargo, en el modelo 2 solo se mantiene la asociación para diabetes (RM: 2.53; IC 95%: 1.4-4.7), obesidad (RM: 1.72; IC 95%: 1.02-2.9) y ERC (RM: 4.11;

IC 95%: 1.04-16.3). La EPOC y la enfermedad cardiovascular no se asociaron con el riesgo de mortalidad en mujeres embarazadas con diagnóstico positivo para SARS-CoV-2.

Discusión

En el presente estudio se observó una asociación positiva entre la presencia de enfermedades crónicas durante el embarazo con una mayor posibilidad de muerte por COVID-19. En las mujeres gestantes existe controversia respecto al riesgo de complicaciones y muerte por COVID-19, los primeros

estudios en México indicaban que la gestación no implicaba un mayor riesgo al compararse con mujeres no gestantes¹⁶; sin embargo, los últimos reportes en México^{17,18} y otros países muestran lo contrario¹⁹. En México la COVID-19 es una condición de riesgo de muerte, en este estudio se identificó en las mujeres gestantes una RM de 3.24 ($p < 0.001$); la COVID-19 se caracteriza por disminuir los linfocitos e incrementar las citocinas proinflamatorias, lo que también se observa durante el embarazo, además de que la placenta tiene receptores para la enzima conversiva de la angiotensina (ECA) ²⁰, lo que en conjunto potenciaría el riesgo de complicaciones y muerte asociado a la infección por el SARS-CoV-2.

La mortalidad por la infección también se asocia con las comorbilidades que presenta la mujer gestante, siendo la enfermedad renal la que registró el riesgo más alto (RM: 4.11; IC 95%: 1.3-23.6); en un estudio previo se observó una RM: 2.25 (IC 95%: 1.04-16.3) en mujeres mexicanas con COVID-19²¹ y de 1.99 (IC 95%: 1.9-2.1) en población general. Sin embargo, en el presente estudio se observó que el riesgo es mucho mayor cuando las mujeres están en gestación. Esto posiblemente se asocia con la inmunosupresión que se ha identificado en los pacientes renales crónicos²². Además de que muchos de estos pacientes son tratados con fármacos inhibidores de la ECA1 y bloqueadores del receptor de angiotensina, debido al incremento en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo cual incrementa la expresión de ECA2 en hígado y corazón²³.

En México la obesidad es la principal comorbilidad asociada con el riesgo de manifestaciones graves²⁴ y de muerte²⁵ por COVID-19, lo cual no se confirma en las mujeres gestantes evaluadas, en quienes la diabetes y la ERC son el principal riesgo asociado a mortalidad. Este resultado tiene limitaciones, debido a que la evaluación y diagnóstico de obesidad durante la gestación debe realizarse por un experto y en este estudio fue por autorreporte. Sin embargo, estos resultados resaltan la importancia de estas enfermedades dentro de la carga global de la enfermedad en la población en México.

Conclusiones

La COVID-19 es la principal causa de mortalidad materna en México desde la segunda semana de julio del 2020 y a un año de inicio de la pandemia continúa

en el mismo sitio, explicando el 27% de las muertes maternas. Al mes de marzo del 2021, los contagios por COVID-19 en mujeres embarazadas, correspondientes a la segunda ola, están en descenso.

La ERC, la diabetes y la obesidad tienen un efecto importante sobre la mortalidad materna asociada a COVID-19 en México. Estas patologías se asocian con una mayor respuesta inflamatoria y alteración de la respuesta inmunitaria, lo que asociado con la gestación potenciaría los riesgos de formas graves y muerte ante la infección por SARS-CoV-2.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o privadas.

Conflicto de intereses

Los otros autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
2. Caballero B. Humans against Obesity: Who will win? *Adv Nutr*. 2019;10(Suppl 1):S4-S9.
3. Saltiel AR, Olefsky J. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1-4.
4. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados nacionales [Internet]. México: Centro de Investigación en Evaluación y Encuestas. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>
5. Tauqueer Z, Gomez G, Stanford FC. Obesity in women: Insights for the clinician. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(4):444-57.
6. Fezeu L, Julia C, Henegar A, Bitu J, Hu FB, Grobbee DE, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2011;12(8):653-59.
7. López-Rodríguez G, Álvarez J, Galván M, Montiel-Hernández R. Embarazo y COVID-19, un enfoque preventivo para la salud nutricional. *Educación y Salud. Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*. 2020;9(17):45-53.
8. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):89-94.
9. Ovalle A, Martínez MA, Fuentes A, Marques X, Vargas F, Vergara P, et al. Obesity, a risk factor for ascending bacterial infection during pregnancy. *Rev Med Chile*. 2016;144(4):476-82.

10. Zacarias MF, Collado MC, Gomez-Gallego C, Flinck H, Aittoniemi J, Isolauri E, et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200305.
11. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy; a narrative review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):34.
12. Secretaría de Salud. Bases de datos COVID 19 en México 2021 [Internet]. Gobierno de México, Secretaría de Salud. Disponible en: <https://www.datos.gob.mx/busca/dataset/informacion-referente-a-casos-covid-19-en-mexico>
13. Secretaría de Salud. Informes Semanales para la Vigilancia Epidemiológica de Muertes Maternas 2020 [Internet]. Gobierno de México, Secretaría de Salud; 2020. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-semanales-para-la-vigilancia-epidemiologica-de-muertes-maternas-2020>
14. Secretaría de Salud. Informes Semanales para la Vigilancia Epidemiológica de Muertes Maternas 2021 [Internet]. Gobierno de México, Secretaría de Salud; 2021. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-semanales-para-la-vigilancia-epidemiologica-de-muertes-maternas-2021>
15. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6):e00512-20.
16. Rios-Silva M, Murillo-Zamora E, Mendoza-Cano O, Trujillo X, Huerta M. COVID-19 mortality among pregnant women in Mexico: A retrospective cohort study. *J Glob Health*. 2020;10(2):020512.
17. Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, Torres-Torres J, Espino YSS, Sandoval-Mandujano K, et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (CO-V19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(2):224-31.
18. Martinez-Portilla RJ, Smith ER, He S, Torres-Torres J, Espino YSS, Solis-Paredes JM, et al. Young pregnant women are also at an increased risk of mortality and severe illness due to coronavirus disease 2019: analysis of the Mexican National Surveillance Program. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(4):404-7.
19. Subbaraman N. Pregnancy and COVID: what the data say. *Nature*. 2021;591(7849):193-5.
20. Phoswa WN, Khaliq OP. Is pregnancy a risk factor of COVID-19? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:605-9.
21. Hernandez-Garduno E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(4):375-9.
22. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl*. 2001;78:S206-11.
23. Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(5):H2166-72.
24. Denova-Gutierrez E, Lopez-Gatell H, Alomia-Zegarra JL, Lopez-Ridaura R, Zaragoza-Jimenez CA, Dyer-Leal DD, et al. The association of obesity, type 2 diabetes, and hypertension with severe coronavirus disease 2019 on admission among Mexican patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(10):1826-32.
25. Bello-Chavolla OY, Bahena-Lopez JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vazquez A, Gonzalez-Diaz A, Marquez-Salinas A, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):dgaa346.

Factores de riesgo cardiovascular asociados a ectasia coronaria e infarto agudo de miocardio

Eduardo Rojas-Milán¹, Cristina E. Morales de León², Andrés García-Rincón³, Ma. Pilar Cruz-Domínguez⁴, Irvin Ordoñez-González⁵, Rommy del C. Santos-Sánchez⁶, Joel E. Morales-Gutiérrez⁶, Olga Vera-Lastra¹ y Gabriela Medina^{7*}

¹Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, Méx.; ²Unidad Coronaria, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, Méx.; ³Departamento de Hemodinamia, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, Méx.; ⁴División de Investigación en Salud, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, Méx.; ⁵Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Campus Veracruz, Ver.; ⁶Escuela de Medicina, División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tab.; ⁷Unidad de Investigación en Medicina Traslacional en enfermedades hemato-oncológicas, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, Méx. México

Resumen

Introducción: La ectasia coronaria tiene baja prevalencia en población general, los factores de riesgo pueden diferir de la enfermedad arterial coronaria. **Objetivo:** Identificar la prevalencia de ectasia coronaria en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y factores de riesgo cardiovascular (FRCV). **Métodos:** Estudio retrospectivo, transversal. De 3,254 cateterismos cardíacos por IAM durante un año, 2,975 no presentaron ectasia coronaria. Se incluyeron 558 pacientes clasificados como portadores de ectasia coronaria en coronariografía y controles aquellos con características similares exceptuando la ectasia coronaria y se registraron los FRCV. Empleamos estadística descriptiva, análisis bivariante, multivariante y calculamos el odds ratio (OR). **Resultados:** Se estudiaron 279 pacientes con y sin ectasia coronaria. La prevalencia de ectasia coronaria fue del 8.5%. El índice plaqueta/linfocito (IPL) se encontró más elevado en pacientes con ectasia que en aquellos sin ectasia ($p = 0.003$). En el análisis bivariante los FRCV asociados fueron sobrepeso, obesidad y diabetes, y en el multivariante la hipercolesterolemia (OR: 3.90; $p = 0.0001$) y exposición a herbicidas (OR: 6.82; $p = 0.020$). **Conclusiones:** Encontramos alta prevalencia de ectasia coronaria, los principales factores de riesgo fueron el antecedente de uso de herbicidas e hipercolesterolemia. Identificamos el IPL elevado en estos pacientes. Es importante la detección oportuna debido a su asociación con eventos coronarios agudos.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad coronaria. Infarto de miocardio. Prevalencia. Herbicidas. Angiografía.

Cardiovascular risk factors associated with coronary ectasia and acute myocardial infarction

Abstract

Introduction: Coronary ectasia has a low prevalence in the general population. Its risk factors may differ from those of coronary artery disease. **Objective:** To identify the prevalence of coronary ectasia in patients with acute myocardial infarction (AMI) and cardiovascular risk factors (CVRFs). **Methods:** Retrospective, cross-sectional study. Out of 3,254 cardiac catheterizations for AMI during one year, 2,975 had no coronary ectasia. We included 558 patients with coronary ectasia on coronary angiography and, as controls, subjects with similar characteristics except for coronary ectasia, and CVRFs were recorded. Descriptive

Correspondencia:

*Gabriela Medina

E-mail: dragabymedina@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 22-04-2021

Fecha de aceptación: 11-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000233

Gac Med Mex. 2021;157:623-629

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

statistics, bivariate and multivariate analysis were used; odds ratio (OR) was calculated. **Results:** 279 patients with and without coronary ectasia were studied. The prevalence of coronary ectasia was 8.5%. The platelet/lymphocyte ratio (PLR) was higher in patients with ectasia than in those without ectasia ($p = 0.003$). In the bivariate analysis, associated CVRFs were overweight, obesity and diabetes, and in the multivariate analysis, hypercholesterolemia (OR: 3.90; $p = 0.0001$) and exposure to herbicides (OR: 6.82; $p = 0.020$). **Conclusions:** A high prevalence of coronary ectasia was found, with the main risk factors being a history of herbicide use and hypercholesterolemia. PLR was found to be elevated in these patients. Early detection is important due to its association with acute coronary events.

KEY WORDS: Coronary artery disease. Myocardial infarction. Prevalence. Herbicides. Angiography.

Introducción

El término ectasia coronaria, acuñado en 1966 se define como la dilatación coronaria que excede el diámetro normal de los segmentos adyacentes o el diámetro de la arteria coronaria más grande por lo menos 1.5 veces^{1,2}.

La aterosclerosis es su principal causa, con predominio en el sexo masculino y asociación con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, correspondiendo a más del 50% de los casos. El 30% es causado por anomalías congénitas y el 20% restante por etiologías autoinmunes, enfermedad del tejido conectivo, causas infecciosas y postraumáticas, así como el uso de herbicidas y consumo de cocaína. La arteria coronaria derecha es la más afectada (40-61%), seguido de la descendente anterior (15-32%) y circunfleja izquierda (15-23%). El 75% de las ectasias son de vaso único. Más del 80% de las ectasias se asocian a enfermedad arterial coronaria obstructiva³⁻⁵.

El estudio más grande fue realizado en China, donde de 42,800 cateterismos cardiacos se reportó una prevalencia de ectasia coronaria del 1.3% asociada al sexo masculino, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, dislipidemia y solamente el 27.5% contaba con infarto de miocardio. En países asiáticos como Singapur, India, Irán y Turquía se documentaron prevalencias de 1.2, 1.9, 2.3 y 4.2%, con antecedente de infarto de miocardio en el 13-25% de su población⁶⁻⁹.

En España se reportó una prevalencia de ectasia coronaria del 3.4% en un total de 4,332 coronariografías analizadas, de las cuales el 40.8% manifestó infarto de miocardio¹⁰. La prevalencia más baja a nivel mundial (0.4%) se observó en un estudio sueco-irlandés, en donde de 16,454 angiografías, el 62% contaba con antecedente de enfermedad isquémica cardiaca¹¹. La cifra más alta (6%) fue documentada en Arabia Saudita, en donde se analizaron 1,115 cateterismos¹².

En México solo existen dos publicaciones sobre el tema donde se analizaron cateterismos en hospitales de tercer nivel, reportando prevalencias del 2.3 y 4.5%, de los cuales el 22 y 84.6% presentaron infarto de miocardio, respectivamente^{13,14}. En ambos estudios no hubo asociación clara de los FRCV en relación con la de otros países. El objetivo del estudio fue investigar la prevalencia de la ectasia coronaria en pacientes con infarto agudo de miocardio y analizar los FRCV asociados a esta.

Métodos

El presente estudio se efectuó en los servicios de hemodinamia y unidad coronaria de un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. El diseño del estudio fue observacional, retrospectivo, de casos y controles.

Para los casos se incluyeron pacientes portadores de infarto agudo de miocardio, de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, con hallazgo concomitante de ectasia coronaria en coronariografía. No se incluyeron pacientes con diagnóstico al egreso de angina inestable o de angina crónica estable. Se excluyeron los pacientes en quienes no se obtuvo el 80% de la información requerida para el análisis.

Para el grupo control se incluyeron pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio sin ectasia coronaria en coronariografía, de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, con criterios de no inclusión y exclusión similares a los casos. Por cada paciente con ectasia coronaria se incluyó un control en relación 1:1. Los casos del grupo control se obtuvieron en forma aleatoria del total de procedimientos de coronariografía efectuados en ese periodo.

Metodología

El proyecto fue aprobado por el comité local de investigación, con número de registro R2018-3501-116. Los expedientes revisados fueron seleccionados

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con y sin ectasia coronaria

Variable	Infarto agudo de miocardio sin ectasia (n = 279)	Infarto agudo de miocardio con ectasia (n = 279)	p
Sexo femenino	68 (24.4%)	35 (12.5%)	0.001 ^{††}
Sexo masculino	211 (75.6%)	244 (87.5%)	0.001 ^{††}
Diabetes <i>mellitus</i>	141 (50.5%)	102 (36.6%)	0.001 ^{††}
Hipertensión arterial	193 (69.2%)	183 (65.6%)	0.367*
Tabaquismo	158 (56.6%)	158 (56.6%)	1*
Hipercolesterolemia	64 (23.1%)	132 (47.3%)	0.001 ^{††}
Uso de cocaína	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1*
Exposición a herbicidas	2 (0.7%)	12 (4.3%)	0.007 ^{††}
Enfermedades autoinmunes	5 (1.8%)	3 (1.1%)	0.476*
Obesidad	55 (19.7%)	126 (45.2%)	0.001 ^{††}
Sobrepeso	117 (42.2%)	161 (57.8%)	0.001 ^{††}

*Chi cuadrada.

†Estadísticamente significativo.

de la base de datos y expedientes electrónicos del servicio de unidad coronaria, de los pacientes que estuvieron hospitalizados en dichos servicios en el lapso de julio 2018 a julio 2019 y a los cuales se les realizó coronariografía. Se obtuvieron datos por cada paciente que incluyeron: nombre, edad, sexo, FRCV tradicionales (tabaquismo, obesidad, sobrepeso, antecedente de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, diabetes *mellitus*, hipertensión arterial sistémica) de acuerdo con la historia clínica, FRCV no tradicionales (uso de cocaína, enfermedades autoinmunes, enfermedades del tejido conectivo como síndrome de Marfan o síndrome de Ehlers Danlos, exposición a herbicidas), así como parámetros de laboratorio al ingreso a unidad coronaria tales como cuenta total de linfocitos, hemoglobina, ácido úrico, leucocitos, polimorfonucleares, plaquetas, índice neutrófilo: linfocito, índice plaqueta: linfocito (IPL), ancho de distribución eritrocitaria, creatina fosfocinasa, creatina fosfocinasa fracción MB, albúmina, colesterol total, colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y triglicéridos. Todos estos parámetros registrados al momento de su ingreso a unidad coronaria.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media, mediana), desviación estándar, rangos, porcentajes; para la comparación

de variables sin distribución normal se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Se efectuó análisis de regresión logística bivalente para medir el efecto de cada factor sobre la ectasia coronaria y uno multivariante con razón de momios (RM) para evaluar qué variable podía predecir como factor de riesgo independiente de esta entidad y se estableció un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa SPSS versión 25.0 (Chicago, Illinois), desarrollado por *International Business Machines Corporation* (IBM).

Resultados

Analizamos un total de 558 procedimientos de cateterismo cardíaco por infarto agudo de miocardio durante el lapso de un año. De ellos, 279 pacientes con infarto sin ectasia coronaria y 279 con ectasia coronaria. Del grupo con ectasia coronaria, la relación hombre: mujer fue 2.5:1, además el 57.8% tenían sobrepeso, el 45.2% obesidad, el 36.6% fueron portadores de diabetes *mellitus* y el 4.3% tuvieron antecedente de exposición a herbicidas (Tabla 1).

De los 279 con ectasia coronaria el 49.1% presentó ectasia Markis I (afección de dos o más vasos), el 13.97% ectasia Markis II (afección de un vaso y un segmento de otro), el 27.95% ectasia Markis III (afección de un solo vaso) y el 8.96% ectasia Markis IV (afección en un segmento de un solo vaso).

Tabla 2. Valores demográficos y paraclínicos en pacientes con y sin ectasia coronaria

Variable	Infarto sin ectasia (n = 279)	Infarto con ectasia (n = 279)	p
Edad (años)	65 (56-71)	63 (56-71)	0.325*
Índice de masa corporal	24.6 (23-27.4)	28 (25.8-33.2)	0.0001**
Linfocitos μ L	1,368 (990-1,782)	1,376 (960-1,859)	0.959*
Hemoglobina (g/dL)	14.1 (12.7-15.3)	15.2 (13.9-16.4)	0.0001**
Triglicéridos (mg/dL)	119 (88.25-158)	130 (99.5-178.5)	0.006**
Ácido úrico (mg/dL)	5.75 (4.30-7.05)	5.70 (4.80-7.50)	0.604*
Leucocitos (μ L)	9,700 (7,300-12,200)	9,300 (7,400-12,100)	0.641*
Polimorfonucleares (μ L)	7,128 (4,836-9,782)	6,720 (4,898-9,625)	0.416*
Plaquetas (μ L)	252,000 (200,500-300,200)	217,000 (170,500-266,250)	0.000**
INL	4.94 (0.46-36.59)	5.07 (0.21-64)	0.610*
IPL	160.16 (118.25-227.22)	177.79 (129.90-252.87)	0.003**
ADE	13.9 (13.4-14.4)	13.6 (13.2-14.2)	0.001**
CK (U/L)	2,523 (1,876-3,621)	2,450 (1,836-3,557)	0.832*
CKMB (U/L)	452 (390-543)	457 (391-621)	0.017**
c-LDL (mg/dl)	104.4 (47-171)	88 (75.6-124.750)	1*
Colesterol (mg/dl)	131 (108-168.5)	148 (119-180.5)	0.005**
Albúmina (g/dL)	3.5 (3.1-3.8)	3.7 (3.3-4)	0.005**

*U de Mann-Whitney.

**Estadísticamente significativo.

INL: índice neutrófilo-linfocito; IPL: índice plaqueta-linfocito; ADE: ancho de distribución eritrocitario; CK: creatina fosfocinasa; CKMB: creatina fosfocinasa fracción MB; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad.

La mediana de índice de masa corporal fue mayor en el grupo de ectasia, la mediana de plaquetas fue menor. El IPL fue mayor para el grupo con ectasia ($p = 0.003$) (Tabla 2).

En la caracterización angiográfica se vio más afectada la arteria coronaria derecha (35.1%), seguido de la descendente anterior (29%); la arteria menos afectada fue la circunfleja (9%) (Tabla 3). En la figura 1 se ilustra un ejemplo representativo de ectasia con afectación en arteria coronaria derecha.

En la tabla 4 se muestra el análisis bivalente, encontramos que la diabetes *mellitus*, el sobrepeso y la obesidad fueron factores asociados a ectasia coronaria. En el análisis multivariante, únicamente la hipercolesterolemia y exposición a herbicidas confirieron riesgo de presentar ectasia coronaria.

Discusión

Encontramos una prevalencia de ectasia coronaria del 8.5%, siendo de las más altas documentadas en

Tabla 3. Vaso culpable

	Infarto agudo de miocardio sin ectasia (n = 279)	Infarto agudo de miocardio con ectasia (n = 279)
Coronaria derecha	44 (15.8)	98 (35.1)
Arteria circunfleja	11 (3.9)	25 (9)
Descendente anterior	0 (0)	81 (29)
Enfermedad trivascular	89 (31.9)	36 (12.9)
Enfermedad bivascular	74 (26.5)	39 (14)

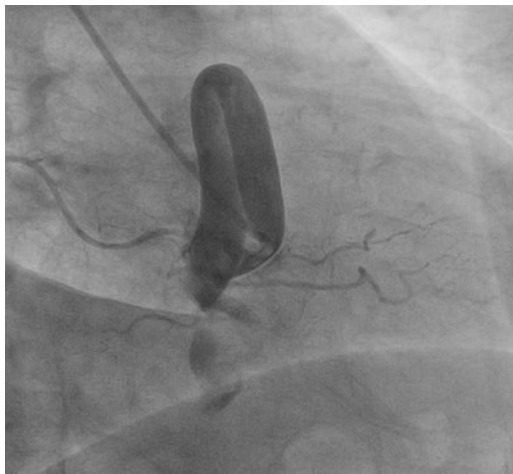
el mundo, en el contexto de pacientes con infarto agudo de miocardio a los que se les efectuó coronariografía. Existió predominio en hombres, un 87.5%, en contraste con el 12.5% de mujeres con ectasia

Tabla 4. Variables clínicas en el modelo de regresión logística para ectasia coronaria

Variable	Análisis bivariante			Análisis multivariante		
	Riesgo	IC 95%	p	OR	IC 95% para OR	p
Diabetes <i>mellitus</i>	1.382	(1.1-1.6)	0.001*	0.412	(0.2-0.6)	0.0001
Sobrepeso	1.730	(1.3-2.2)	0.0001*	0.171	(0.10-0.27)	0.0001
Obesidad	1.983	(1.5-2.5)	0.0001*	0.135	(0.08-0.21)	0.0001
Hipercolesterolemia	0.492	(0.3-0.6)	0.0001	3.90	(2.5-5.9)	0.0001*
Exposición a herbicidas	0.167	(0.03-0.7)	0.012	6.82	(1.34-34)	0.020*
Tabaquismo	1	(0.8-1.1)	1	1.205	(0.8-1.7)	0.352
Hipertensión arterial	1.055	(0.9-1.1)	0.416	0.79	(0.52-1.1)	0.271

IC 95%, intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

*Estadísticamente significativo.

**Figura 1.** Ectasia en arteria coronaria derecha. Imagen que muestra coronaria derecha ectásica, con imagen de trombo en segmento vertical y flujo TIMI 0 en un paciente con ectasia coronaria Markis I.

coronaria, lo que corresponde a una relación 12:1, lo que concuerda con resultados obtenidos en otros estudios retrospectivos^{1,4}.

En nuestra investigación la enfermedad comprometió más de dos vasos en más de la mitad de los casos, lo que difiere del estudio realizado por Zhang⁵, en donde el 72.4% de los pacientes con ectasia coronaria tenían afectación de un solo vaso (Markis tipo III y IV).

Investigaciones previas han evaluado la presencia de ectasia coronaria desde otra perspectiva, ya sea su incidencia, pronóstico, mortalidad o coexistencia de enfermedad arterial coronaria, sin embargo ninguno de ellos se enfoca en pacientes con infarto de miocardio⁵⁻⁷.

Como factores de riesgo asociados a la ectasia coronaria encontramos la presencia de diabetes, sobrepeso y obesidad y como factores de riesgo independiente hipercolesterolemia y la exposición a herbicidas. Similar a nuestros resultados, el estudio de Armirzadegan, et al.⁸, realizado en la población de Irán, encontró que el sobrepeso y obesidad fueron más frecuentes y con diferencia significativa en pacientes con ectasia coronaria en comparación con pacientes con estenosis coronaria.

La hipercolesterolemia como factor de riesgo independiente en la ectasia coronaria tiene resultados variables, en relación con la población analizada. En un estudio realizado en pacientes de Suecia e Irlanda por Boles, et al.¹¹, si bien se encontró con mayor frecuencia hiperlipidemia en pacientes con ectasia coronaria, esta no fue significativa; en nuestro estudio encontramos asociación con hipercolesterolemia.

Encontramos una prevalencia de ectasia coronaria del 8.5%, siendo de las más altas documentadas en el mundo, en el contexto de pacientes con infarto agudo de miocardio a los que se les efectuó coronariografía. Esta prevalencia es superior a lo descrito en Arabia Saudita del 6%, el cual ha reportado las prevalencias más elevadas, no obstante, solo el 57% de ellos contaban con antecedente de infarto de miocardio¹².

Se encontraron diferencias hematológicas entre ambos grupos como en el caso de la hemoglobina en personas con ectasia, que fue ligeramente mayor en comparación con aquellos sin ectasia. El IPL es un marcador pronóstico y diagnóstico en la enfermedad arterial coronaria, sus niveles elevados se asocian con pronóstico desfavorable en pacientes con síndrome

coronario agudo al revelar cambios en los recuentos de plaquetas y linfocitos debido a estados inflamatorios y protrombóticos agudos. Solo existe un estudio realizado en este sentido en el contexto de infarto agudo de miocardio y ectasia coronaria, en Turquía por Kundi, et al.¹⁵, que encontraron que los pacientes con ectasia coronaria tuvieron un IPL significativamente mayor y se consideró como un factor de riesgo comparado con pacientes con enfermedad coronaria obstructiva. El valor elevado del IPL también se encontró en nuestro estudio, sin embargo no se midió en forma longitudinal.

El ancho de distribución eritrocitario refleja la variabilidad en el tamaño de los glóbulos rojos circulantes (anisocitosis) y se ha asociado a eventos cardiovasculares por mecanismos inflamatorios y activación neurohumoral, teniendo un rol patogénico en la enfermedad coronaria aterosclerosa. En un estudio realizado por Dogdu¹⁶ en donde evaluaron un grupo de pacientes con ectasia coronaria y otro grupo control sin ectasia encontraron que los niveles de ancho de distribución eritrocitario (ADE) eran significativamente más elevados en el grupo con ectasia coronaria en comparación con el control. Por el contrario, en nuestro estudio se encontró un nivel de ADE ligeramente mayor en el grupo sin ectasia coronaria.

Finalmente, la exposición a herbicidas presentó un mayor peso sobre la ectasia acompañando al infarto. Los componentes más comunes a los herbicidas son 2,4,5-T (ácido tricloropenoxiacético), 2,4 D (ácido diclorofenoxiacético) o un inhibidor de colinesterasa. La exposición crónica a estos agentes puede elevar los niveles de acetilcolina en una región focal del intersticio coronario por medio de inhibición competitiva, incrementando los productos finales de acetilcolina, estos son estimuladores potentes de óxido nítrico, factor de relajación derivado de endotelio¹⁷. En México, al igual que en otros países, el uso de herbicidas continúa a pesar de los efectos deletéreos sobre el ambiente y la toxicidad, incluyendo su asociación con ectasia coronaria.

Deben tenerse en cuenta algunas limitaciones del estudio, debido a su diseño transversal no se dio seguimiento a los pacientes. El IPL solo se midió una vez, por lo que desconocemos su valor pronóstico. Otra limitación es el sesgo de referencia de tercer nivel, no se precisó el tipo de herbicida, vía y tiempo de exposición, además de no evaluarse otros factores de riesgo tales como la hiperhomocisteinemia, entre otros factores¹⁸.

Consideramos que los resultados de este estudio son relevantes debido a la alta prevalencia de ectasia coronaria que se encontró en esta población con infarto de miocardio. Un estudio reciente realizado en China encontró que de 11,267 angiografías efectuadas en pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria únicamente el 1% correspondían a ectasia coronaria¹⁹.

Conclusiones

Se encontró una elevada prevalencia de ectasia coronaria en pacientes con infarto de miocardio, siendo los principales factores de riesgo la hipercolesterolemia y exposición a herbicidas. El IPL se encontró elevado en pacientes con ectasia coronaria, siendo un reflejo del proceso inflamatorio. La detección oportuna de esta entidad es importante debido a su asociación con eventos coronarios agudos. Se requieren estudios prospectivos que valoren el pronóstico de estos pacientes a largo plazo.

Financiamiento

Para la realización del presente estudio no se requirió de financiamiento externo.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Valente S, Lazzeri C, Giglioli C, Sani F, Romano SM, Margheri M, et al. Clinical expression of coronary artery ectasia. *J Cardiovasc Med.* 2007;8(10):815-20.
2. Boles U, Zhao Y, Rakhit R, Shiu MF, Papachristidis A, David S, et al. Patterns of coronary artery ectasia and short term outcome in acute myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J.* 2014;48(3):161-6.

3. Ozgur UO, Sadi G. Coronary artery ectasia. *Cor Vasa*. 2013;55(3):242-47.
4. ElGuindy MS, ElGuindy AM. Aneurysmal coronary artery disease: an overview. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017;2017(3):1-17.
5. Zhang Y, Huang Q-J, Li X-L, Guo Y-L, Zhu C-G, Wang X-W, et al. Prognostic value of coronary artery stenoses, Markis class, and ectasia ratio in patients with coronary artery ectasia. *Cardiology*. 2015; 131(4):251-59.
6. Lam CSP, Ho KT. Coronary artery ectasia: a ten year experience in a tertiary hospital in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2004; 33(4):419-22.
7. Nyamu P, Ajit MS, Joseph PK, Venkitachalam L, Sugirtham NA. The prevalence and clinical profile of angiographic coronary ectasia. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2003;56(5):122-26.
8. Armirzadegan AR, Davoodi G, Soleimani A, Lotfi M, Hakki E, Shabpiray H, et al. Association between traditional risk factors and coronary artery ectasia: a study on 10,057 angiographic procedures among Iranian population. *J Tehran Heart Cent*. 2014;9(1):27-32.
9. Yilmaz H, Sayar N, Yilmaz M, Tangürek B, Cakmak N, Gürkan U, et al. Coronary artery ectasia: clinical and angiographical evaluation. *Arch Turk Soc Cardiol*. 2009;36(8):530-35.
10. Pinar E, López R, Lozano I, Cortés R, Carrillo P, Rodríguez R, et al. Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(5):473-79.
11. Boles U, Zhao Y, David S, Eriksson P, Henein MY. Pure coronary ectasia differs from atherosclerosis: morphological and risk factors analysis. *Int J Cardiol*. 2012;155(2):321-23.
12. Almansori MA, Elsayed HA. Coronary artery ectasia - A sample from Saudi Arabia. *J Saudi Heart Assoc*. 2015;27(3):160-63.
13. Palomo VJA, Necoechea JC, Ruesga E, Díaz E, Muñoz ME, Jáuregui R, et al. Ectasia de las arterias coronarias. Prevalencia y significancia clínica. *Rev Mex Cardiol*. 1997;8(1):15-20.
14. Ruiz-Morales JM, García-López SM, González-Chon O. Síndromes coronarios agudos como forma presentación clínica de arterias coronarias ectásicas. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2012;19(3):140-43.
15. Kundi H, Gök M, Çetin M, Kızıltunç E, Çiçekcioğlu H, Güven Z, et al. Relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and the presence and severity of coronary artery ectasia. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(11):857-62.
16. Dogdu O, Fatit K, Nihat K, Mikail Y, Deniz E, Metin K, et al. Assessment of red cell distribution width (RDW) in patients with coronary artery ectasia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(2):211-4.
17. England JF. Herbicides and coronary artery ectasia. *Med J Aust*. 1981;1(3):140.
18. Devabhaktuni S, Mercedes A, Diep J, Ahsan C. Coronary artery ectasia-A review of current literature. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(4):318-23.
19. Jiang X, Zhou P, Wen C, Yin Z, Liu T, Xu M, et al. Coronary anomalies in 11,267 southwest chinese patients determined by angiography. *Bio-med Res Int*. 2021;2021:6693784.

Regiones organizadoras nucleolares argirófilas como un biomarcador esperanzador para la detección de niveles de hipoxia cerebral causados por diferentes dosis de intoxicación de monóxido de carbono

Kerim Yesildag¹, Kamil Kokulu², Huseyin Mutlu², Recep Ero³, Ekrem Taha-Sert² y Ayhan Saritas²

¹Departamento de Enfermedades Torácicas, Hospital Konya Numune, Konya; ²Departamento de Medicina de Emergencia, Facultad de Medicina, Universidad de Aksaray, Aksaray; ³Departamento de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Aksaray, Aksaray. Turquía

Resumen

Objetivos: El objetivo del estudio es investigar si existe alguna relación entre el número medio de regiones organizadoras nucleolares argirófilas (AgNOR) y la proporción de área total de AgNOR/área nuclear total (TAA/TNA) y los niveles de hipoxia cerebral en la exposición a diferentes dosis agudas de gas monóxido de carbono (CO). **Métodos:** Cada grupo experimental fue expuesto a gas CO (concentraciones de 1,000, 3,000 y 5,000 ppm). Luego las ratas fueron anestesiadas, se tomaron muestras de sangre de la vena yugular derecha para la detección de los niveles de carboxihemoglobina. Las ratas se sacrificaron el séptimo día. Se aplicó tinción con AgNOR en los tejidos cerebrales. Se detectaron el TAA/TNA y el número medio de AgNOR para cada núcleo. **Resultados:** Se detectaron diferencias significativas entre todos los grupos para la relación TAA/TNA, el número medio de AgNOR y el nivel de carboxihemoglobina. Según la doble comparación de grupos, las diferencias entre control y 1,000 ppm, control y 3,000 ppm, control y 5,000 ppm y 1,000 y 5,000 ppm fueron significativas para la relación TAA/TNA. Cuando se consideró el número de AgNOR medio, se detectaron diferencias significativas entre control y 1,000ppm, control y 3,000ppm, control y 5,000 ppm y 1,000 y 3,000 ppm. **Conclusión:** Las proteínas AgNOR pueden usarse para la detección temprana de la duración, intensidad y daño de la lesión cerebral causada por la intoxicación por CO. Por lo tanto, se pueden desarrollar estrategias de tratamiento efectivas para la prevención de condiciones hipóxicas.

PALABRAS CLAVE: Regiones organizadoras nucleolares argirófilas. Cerebro. Intoxicación por CO. Regiones organizadoras nucleolares. ADN.

Argyrophilic nucleolar organizer regions as a promising biomarker for the detection of brain hypoxia levels caused by different doses of carbon monoxide poisoning

Abstract

Objectives: The purpose of the study is to investigate whether there is any relationship between mean argyrophilic nucleolar organizing regions (AgNOR) number and total AgNOR area/total nuclear area (TAA/TNA) ratio and the levels of brain hypoxia after exposure to different acute doses of carbon monoxide (CO) gas. **Methods:** Each experimental group was exposed to CO gas (concentrations of 1,000, 3,000 and 5,000 ppm). Then, the rats were anesthetized, and blood samples were taken from the right jugular vein for carboxyhemoglobin levels detection. The rats were sacrificed on seventh day. AgNOR staining was applied to brain tissues. TAA/TNA and mean AgNOR number were detected for each nucleus. **Results:** Significant differences were detected among the all groups for TAA/TNA ratio, mean AgNOR number and carboxyhemoglobin level. According

Correspondencia:

*Ayhan Saritas

E-mail: a_saritas_@hotmail.com

Fecha de recepción: 06-05-2021

Fecha de aceptación: 11-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000273

Gac Med Mex. 2021;157:630-637

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

to double comparison of groups, the differences between control and 1000ppm, control and 3000ppm, control and 5000ppm and 1000 and 5000ppm were significant for TAA/TNA ratio. When mean AgNOR number to be considered, significant differences were detected between control and 1000ppm, control and 3000ppm, control and 5000ppm and 1000 and 3000ppm. **Conclusion:** AgNOR proteins may be used for early detection of the duration, intensity and damage of brain injury caused by CO intoxication. Thus, effective treatment strategies for the prevention of hypoxic conditions may be developed.

KEY WORDS: Argyrophilic nucleolar organizer regions. Brain. CO poisoning. Nucleolar organizer regions. rDNA.

Introducción

El gas de monóxido de carbono (CO) no es irritante, es insípido, inodoro, incoloro y se forma como resultado de la combustión incompleta de sustancias que contienen carbono. Las fuentes de gas CO son causadas por incendios, incendios forestales, calderas de gas defectuosas, gases de escape de vehículos de motor, etc. Hay 20,000-50,000 casos de intoxicación por exposición a CO en los EE.UU. cada año. La intoxicación por CO se conoce como la causa de muchas intoxicaciones fatales en algunos países¹.

El gas CO se difunde rápidamente a través de las membranas capilares alveolares, se une al oxígeno y conduce a la formación de carboxihemoglobina (COHb). La afinidad del CO por la Hb es aproximadamente 200-250 veces mayor que la del oxígeno. La intoxicación por CO causa hipoxia en el cuerpo y el cerebro es uno de los órganos más sensibles a la hipoxia. Se ha observado atrofia del hipocampo, cambios en las estructuras subcorticales y el pálido^{1,2}.

Las regiones organizadoras nucleolares (NOR) son locus genéticos en los cromosomas. Estas regiones se producen a partir de proteínas y ADN ribosómico (ADNr), algunos de los cuales son características argirófilas. Las NOR son bucles de ADN, repetidos en serie con espaciadores intergénicos y transcritos en ARN ribosómico (ARNr), que es parte de los ribosomas maduros en los nucléolos, y finalmente se convierte en parte de los ribosomas maduros en el citoplasma. Las NOR son subunidades funcionales del nucleolo³.

Hasta donde sabemos, no existen estudios sobre la relación entre el envenenamiento por CO y las proteínas organizadoras nucleolares argirófilas (AgNOR) en los tejidos cerebrales. Además, las AgNOR revelan la actividad metabólica, la proliferación y el potencial de autorrenovación de las células dañadas en eventos isquémicos. Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar los efectos potenciales de la intoxicación por CO en la síntesis de proteína NOR de los tejidos cerebrales e investigar si existe alguna relación no solo entre la cantidad de proteína AgNOR y los niveles de COHb,

sino también entre el grado de hipoxia y ambas cantidades de AgNOR (número medio de AgNOR y proporción de área total de AgNOR/área nuclear total [TAA/TNA]) en el estudio actual.

Materiales y métodos

Procedimientos experimentales

El presente estudio fue aprobado de acuerdo con los principios aceptados internacionalmente para el cuidado y uso de animales de laboratorio por el comité de ética de experimentos con animales local. Usamos los tejidos cerebrales de las ratas utilizadas en nuestro estudio anterior². Se incluyeron en el estudio veinte ratas albinas Wistar macho adultas (con un peso de 150 y 180 g) seleccionadas de la misma raza.

Se constituyeron cuatro grupos que contenían cada uno cinco ratas de la siguiente manera:

- Grupo A: el grupo de control (que consiste en ratas expuestas al aire ambiente).
- Grupo B: formado por ratas expuestas a CO en una concentración baja (mezcla de aire ambiente y 1,000 ppm de CO).
- Grupo C: formado por ratas expuestas a CO en una concentración media (mezcla de aire ambiente y 3,000 ppm de CO).
- Grupo D: compuesto por ratas expuestas a CO en una alta concentración (mezcla de aire ambiente y 5,000 ppm de CO).

Se utilizaron tres tubos de acero (Habas, Industrial and Medical Gases Production Industries Inc., Kocaeli, Turquía) que contenían 10 l de gas CO y diferentes concentraciones de mezcla de aire (1,000, 3,000 y 5,000 ppm). Todas las ratas se expusieron a gas CO en una cámara de plástico cerrada (tamaño: 20 x 40 x 60 cm³). Había dos aberturas (salida y entrada) con 2 cm de diámetro en lados opuestos de la cámara de plástico.

Los grupos B, C y D se expusieron a gas CO en tres densidades (1,000 ppm, 3,000 ppm y 5,000 ppm) a un caudal de 4 l/minuto durante 30 minutos en la

cámara de plástico. Después de siete días de exposición, las ratas fueron anestesiadas con 50 mg/kg de hidrocloreto de ketamina por vía intraperitoneal (Ketalar, Parke-Davis, Eczacibasi, Estambul-Turquía) y 3 mg/kg de hidrocloreto de xilacina por vía intraperitoneal (Rompun, Bayer AG, Leverkusen-Alemania). Las muestras de sangre para la detección del nivel de COHb se obtuvieron de la vena yugular derecha mediante cateterismo en cada grupo. Después de tomar la muestra de sangre se retiró el catéter.

Bajo anestesia, las ratas se colocaron en posición supina, se afeitó la pared torácica y se desinfectó utilizando una solución de povidona yodada al 10% para el procedimiento quirúrgico. La toracotomía se aplicó a través de una incisión en la línea media. La fijación por perfusión se obtuvo con una solución de formaldehído al 10% (administrada por vía intracardiaca). Luego se extrajeron los tejidos del cerebro y se colocaron en una solución de formaldehído al 10% para su fijación. Después de eso, estos tejidos se incrustaron en bloques de parafina después de los protocolos de procesamiento de tejidos habituales.

Detección de proteínas AgNOR

Se lograron secciones con 4 μ m de espesor de tejido cerebral, se desparafinaron en solución de xileno y se rehidrataron en soluciones de alcohol graduado. Luego los portaobjetos se secaron al aire a temperatura ambiente durante 15 minutos y se logró la fijación en metanol absoluto durante 5 minutos. La tinción de AgNOR se aplicó utilizando una forma indistintamente modificada del protocolo de Benn y Perle⁴ y Lindner⁵. Los portaobjetos se evaluaron mediante microscopio óptico (Olympus CHK 2, Olympus, Japón) y los tejidos cerebrales se fotografiaron con una cámara digital (Axio Cam ICc5, ZEISS, Alemania). Las imágenes capturadas se transfirieron a un programa de procesamiento de imágenes digitales (ImageJ 1.53f, *National Institutes of Health*, Bethesda, Maryland, EE.UU.). Las mediciones del área AgNOR y del área nuclear se actualizaron utilizando la herramienta de «selecciones a mano alzada». Se evaluaron 50 núcleos por rata y se detectó la relación TAA/TNA y el número medio de AgNOR para cada núcleo de células cerebrales.

Análisis de laboratorio

Medimos los niveles de COHb con análisis de gases en sangre. Se evaluó la relación entre los

niveles de COHb y los tejidos cerebrales. El análisis de gases en sangre se aplicó con el dispositivo ABL 800 (Radiometer, Carlsbad, California-EE.UU.).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS versión 22 (*Statistical Package for Social Sciences*). Al evaluar los resultados del estudio, además de la estadística descriptiva (número, media, desviación estándar, mediana y rango), se realizó la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de todos los grupos y la prueba U de Mann-Whitney para la comparación por pares de grupos. Además, se realizó una prueba de regresión polinomial. Una $p < 0.05$ se aceptó como estadísticamente significativa.

Resultados

El número medio de AgNOR, la relación TAA/TNA de cada subgrupo y su número promedio de AgNOR y la relación TAA/TNA se proporcionan en la tabla 1. Cuando se consideraron todos los grupos, se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos tanto para TAA/TNA relación (χ^2 : 14.417; $p = 0.002$) y el número medio de AgNOR (χ^2 : 14.339; $p = 0.002$), respectivamente (Tabla 1 y Fig. 1). Para comprender estas diferencias causadas por los grupos, se realizó una comparación binaria entre los grupos. Según doble comparación de grupos para la relación TAA/TNA, las diferencias entre control y 1,000 ppm (Z : -2.611; $p = 0.009$), entre control y 3,000 ppm (Z : -2.611; $p = 0.009$), entre control y 5,000 ppm (Z : -2.611; $p = 0.009$) y entre 1,000 y 5,000 ppm (Z : -2.611; $p = 0.009$) fueron estadísticamente significativas. Por el contrario, las diferencias entre 1,000 y 3,000 ppm (Z : -1.149; $p = 0.251$) y entre 3,000 y 5,000 ppm (Z : -1.149; $p = 0.251$) no fueron significativas para la relación TAA/TNA (Tabla 2).

Cuando se tuvo en cuenta el número medio de AgNOR, se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el control y 1,000 ppm (Z : -2.611; $p = 0.009$), entre el control y 3,000 ppm (Z : -2.611; $p = 0.009$), entre los controles y 5,000 ppm (Z : -2.611; $p = 0.009$) y entre 1,000 y 3,000 ppm (Z : -2.514; $p = 0.012$). Pero las diferencias entre 1,000 y 5,000 ppm (Z : -0.419; $p = 0.675$) y entre 3,000 y 5,000 ppm (Z : -1.776; $p = 0.076$) no fueron significativas para el número medio de AgNOR (Tabla 2). Además, se detectaron diferencias

Tabla 1. Número medio de regiones organizadoras nucleolares argirófilas (AgNOR), relación área total de AgNOR/área nuclear total (TAA/TNA) de cada subgrupo y su número de AgNOR medio, relación TAA/TNA

Grupos	Número medio de AgNOR $\pm$ DE (n = 50)	TAA/TNA media $\pm$ DE (n = 50)	Número promedio de AgNOR de grupo/ mediana (rango) (n = 250)	TAA/TNA promedio del grupo/mediana (rango) (n = 250)	χ^2	p
C1	1.56 $\pm$ 0.760	0.066 $\pm$ 0.017	1.565 $\pm$ 0.071/1.56 (0.19)	0.063 $\pm$ 0.002/0.064 (0.006)	14.339* 14.417†	0.002* 0.002†
C2	1.46 $\pm$ 0.579	0.060 $\pm$ 0.019				
C3	1.549 $\pm$ 0.541	0.064 $\pm$ 0.015				
C4	1.647 $\pm$ 0.796	0.064 $\pm$ 0.070				
C5	1.608 $\pm$ 0.532	0.063 $\pm$ 0.016				
A 1,000 ppm 1	2.647 $\pm$ 0.700	0.090 $\pm$ 0.028	2.675 $\pm$ 0.140/2.686 (0.39)	0.096 $\pm$ 0.007/0.097 (0.016)		
A 1,000 ppm 2	2.863 $\pm$ 0.663	0.104 $\pm$ 0.030				
A 1,000 ppm 3	2.706 $\pm$ 0.807	0.097 $\pm$ 0.025				
A 1,000 ppm 4	2.471 $\pm$ 0.731	0.101 $\pm$ 0.025				
A 1,000 ppm 5	2.686 $\pm$ 0.787	0.088 $\pm$ 0.024				
A 3,000 ppm 1	2.420 $\pm$ 0.785	0.095 $\pm$ 0.020	2.241 $\pm$ 0.216/2.275 (0.49)	0.107 $\pm$ 0.015/0.112 (0.034)		
A 3,000 ppm 2	2.275 $\pm$ 0.723	0.118 $\pm$ 0.057				
A 3,000 ppm 3	2.059 $\pm$ 0.580	0.122 $\pm$ 0.037				
A 3,000 ppm 4	1.98 $\pm$ 0.589	0.096 $\pm$ 0.015				
A 3,000 ppm 5	2.471 $\pm$ 0.674	0.112 $\pm$ 0.101				
A 5,000 ppm 1	2.961 $\pm$ 1.039	0.113 $\pm$ 0.049	2.678 $\pm$ 0.445/2.706 (1.16)	0.123 $\pm$ 0.016/0.116 (0.037)		
A 5,000 ppm 2	2.039 $\pm$ 0.871	0.105 $\pm$ 0.032				
A 5,000 ppm 3	3.196 $\pm$ 1.200	0.142 $\pm$ 0.057				
A 5,000 ppm 4	2.706 $\pm$ 1.064	0.138 $\pm$ 0.050				
A 5,000 ppm 5	2.490 $\pm$ 1.027	0.116 $\pm$ 0.034				

*Para el número medio de AgNOR.

†Para TAA/TNA.

C: control; A: agudo; DE: desviación estándar.

Tabla 2. Resultados de la doble comparación de los grupos para la relación área total de AgNOR/área nuclear total (TAA/TNA) y el número medio de regiones organizadoras nucleolares argirófilas (AgNOR)

	Grupos	C		1,000 ppm		3,000 ppm		5,000 ppm	
		Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
AA/TNA	C	–	–	–2.611	0.009	–2.611	0.009	–2.611	0.009
	1,000 ppm	–2.611	0.009	–	–	–1.149	0.251	–2.611	0.009
	3,000 ppm	–2.611	0.009	–1.149	0.251	–	–	–1.149	0.251
	5,000 ppm	–2.611	0.009	–2.611	0.009	–1.149	0.251	–	–
Número medio de AgNOR	C	–	–	–2.611	0.009	–2.611	0.009	–2.611	0.009
	1,000 ppm	–2.611	0.009	–	–	–2.514	0.012	–0.419	0.675
	3,000 ppm	–2.611	0.009	–2.514	0.012	–	–	–1.776	0.076
	5,000 ppm	–2.611	0.009	–0.419	0.675	–1.776	0.076	–	–

C: control.

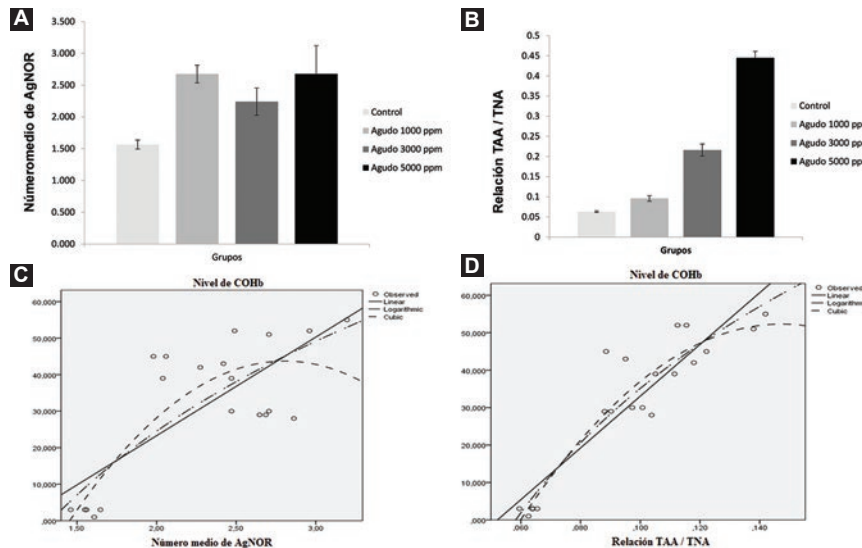


Figura 1. Comparación del número medio de regiones organizadoras nucleolares argirófilas (AgNOR) (A) y la relación área total de AgNOR/área nuclear total (TAA/TNA) (B) de los grupos. Relación entre el número medio de AgNOR de células cerebrales y los niveles de carboxihemoglobina (COHb) (C) y entre la relación media de TAA/TNA de las células cerebrales y los niveles de COHb (D).

estadísticamente significativas entre todos los grupos para COHb (χ^2 : 16.995; $p = 0.001$) (Tabla 3).

Para detectar la relación entre los niveles de COHb y las cantidades de AgNOR se realizó un análisis de regresión polinomial y se detectó una relación estadísticamente significativa entre los niveles de COHb y el número medio de AgNOR de células cerebrales ($p < 0.05$) (Tabla 4, Fig. 1C). Además, la relación entre la relación TAA/TNA de las células cerebrales y los niveles de COHb también fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Tabla 4, Fig. 1D).

Demostración experimental de la toxicidad por monóxido de carbono *in vivo*. La hipoxia cerebral causada por la intoxicación por monóxido de carbono provoca daño celular y se produce una respuesta en el núcleo. Los genes de ADN se replican a partir del núcleo, los ARN se transcriben a partir de ADN y las NOR se traducen a partir de ARN. NOR teñida con plata en las células cerebrales expuso diferentes niveles de CO (control y 1,000, 3,000 y 5,000 ppm para las células cerebrales) (Fig. 2).

Discusión

La aparición de inflamación, estrés oxidativo, radicales de oxígeno y apoptosis es comparable a una lesión por reperusión y constituye un mecanismo de daño considerable. Las lesiones neurológicas ocurrirán a largo plazo (déficit de concentración, demencia,

ataxias o comportamiento anormal, etc.). Se pueden observar cambios en el pálido y las estructuras subcorticales. La gravedad del envenenamiento inicial no puede correlacionarse con el desarrollo de daño neuronal a largo plazo¹.

Las concentraciones de oxígeno pueden reducirse por diferentes agentes internos y externos como la intoxicación por CO. Esta situación provoca hipoxia y acidosis de las diferentes células como corazón, pulmón, músculo, cerebro, etc. En esta condición puede ocurrir daño estructural y funcional de diferentes tejidos y células dependiendo de la duración, tiempo y grado de hipoxia. Por lo tanto, la detección temprana de la duración, el tiempo y el grado de la hipoxia es de gran importancia no solo para reducir el daño de la hipoxia, sino también para el desarrollo de una estrategia de tratamiento eficaz.

Las mediciones de las cantidades de proteína AgNOR (especialmente la relación TAA/TNA) mediante *software* dan resultados más confiables sobre los cambios de estas proteínas. La técnica de tinción AgNOR es un método eficaz, fiable, económico y sensible en la evaluación del daño por isquemia del cerebro. Además, las AgNOR son un buen indicador para la detección de la proliferación, la actividad metabólica, la formación de subunidades ribosómicas, la capacidad de síntesis de proteínas de las células y el potencial de autorrenovación de las células dañadas por eventos isquémicos. Por ello se han

Tabla 3. Comparación de los niveles de carboxihemoglobina (COHb) en todos los grupos

Grupos	Media de COHb (n = 50)	COHb promedio del grupo/mediana (rango) (n = 250)	χ^2	p
C1	3	$2.6 \pm 0.894/3$ (2)	16.995	0.001
C2	3			
C3	3			
C4	3			
C5	1			
A 1,000 ppm 1	29	$29.2 \pm 0.837/29$ (2)		
A 1,000 ppm 2	28			
A 1,000 ppm 3	30			
A 1,000 ppm 4	30			
A 1,000 ppm 5	29			
A 3,000 ppm 1	43	$42.8 \pm 2.490/43$ (6)		
A 3,000 ppm 2	42			
A 3,000 ppm 3	45			
A 3,000 ppm 4	45			
A 3,000 ppm 5	39			
A 5,000 ppm 1	52	$49.8 \pm 6.221/52$ (16)		
A 5,000 ppm 2	39			
A 5,000 ppm 3	55			
A 5,000 ppm 4	51			
A 5,000 ppm 5	52			

C: control; A: agudo.

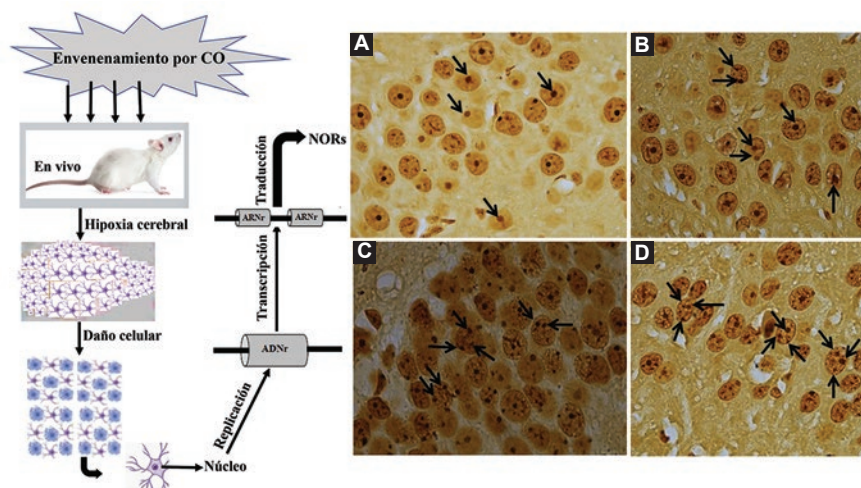


Figura 2. Demostración experimental de la toxicidad por monóxido de carbono (CO) in vivo. La hipoxia cerebral causada por la intoxicación por monóxido de carbono provoca daño celular y se produce una respuesta en el núcleo. Los genes de ADN ribosómico (ADNr) se replican a partir del núcleo, los ARN ribosómico (ARNr) se transcriben a partir de ADNr y las regiones organizadoras nucleolares (NOR) se traducen a partir de ARNr. NOR teñidas con plata en células cerebrales expuestas a diferentes niveles de CO. A: control; B: 1,000 ppm; C: 3,000 ppm; D: 5,000 ppm para células cerebrales (aumento X100).

Tabla 4. Resumen del modelo y estimaciones de los parámetros para los niveles de carboxihemoglobina (COHb) y los números medios de regiones organizadoras nucleolares argirófilas (AgNOR), relación área total de AgNOR/área nuclear total (TAA/TNA)

Variable	Ecuación	Resumen modelo					Estimaciones de parámetros			
		R ²	F	df1	df2	sig.	Constante	b1	b2	b3
M-AgNOR-N y COHb	Lineal	0.567	23.544	1	18	0.000	-30.679	26.982		
	Logarítmico	0.615	28.803	1	18	0.000	-17.556	60.703		
	Cúbico	0.665	16.843	2	17	0.000	-144.662	134.271	-23.926	0.000
TAA/TNA y COHb	Lineal	0.831	88.719	1	18	0.000	-36.059	691.112		
	Logarítmico	0.874	124.603	1	18	0.000	184.976	65.081		
	Cúbico	0.885	65.595	2	17	0.000	-96.421	2019.695	-6856.583	0.000

M-AgNOR-N: número medio de AgNOR

realizado diversos estudios sobre diferentes células como células de la raíz del cabello humano⁶, células epiteliales bucales del síndrome de Down⁷ y humanos sanos⁸, células tiroideas benignas y malignas⁹⁻¹², diferentes tipos de células cancerosas¹³⁻¹⁵ e hipoxia provocada por intoxicación por CO en diferentes células^{2,3,16-18}. Según nuestros resultados, en el primer estudio en la literatura sobre el cerebro expuesto a intoxicación por CO, se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos tanto para la relación TAA/TNA como para el número medio de AgNOR. Según la doble comparación de grupos, las diferencias entre control y 1,000 ppm, entre control y 3,000 ppm, entre control y 5,000 ppm y entre 1,000 y 5,000 ppm fueron estadísticamente significativas para la relación TAA/TNA. Además, se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el control y 1,000 ppm, entre el control y 3,000 ppm, entre el control y 5,000 ppm y entre 1,000 y 3,000 ppm para el número de AgNOR medio.

Anteriormente informamos de que el nivel de las proteínas AgNOR aumentaba dependiendo de la duración y los niveles de exposición al CO en pulmón², miocitos^{3,16} y células musculares^{17,18}. En nuestro estudio actual, los niveles de las proteínas AgNOR también aumentaron significativamente dependiendo de los niveles de exposición al CO en las células cerebrales. Además, las relaciones entre los niveles de COHb y las cantidades de AgNOR (números medios de AgNOR y relación TAA/TNA) fueron estadísticamente significativas.

Todos los organismos vivos deben protegerse a sí mismos de agentes peligrosos externos e internos como la intoxicación por CO. ¿Se pueden sintetizar las proteínas AgNOR contra la intoxicación por CO con fines protectores o desencadenar la síntesis de

otras proteínas, que tienen un efecto protector sobre la regulación de las vías de transducción de señales y genes en la condición de intoxicación por CO? ¿Se pueden utilizar esas proteínas como agente terapéutico para prevenir los efectos peligrosos de la intoxicación por CO? La hipoxia y la asfixia son un importante problema de salud que enfrenta la humanidad y pueden causar graves daños a la vida del organismo. Por tanto, ¿puede la administración de estas proteínas a individuos con riesgo de nacimiento hipóxico y asfixiante, como B12 y folato por vía oral, reducir las secuelas? ¿Pueden reducirse las deficiencias de algunos órganos durante la morfogénesis embrionaria utilizando esas proteínas? Se necesitan estudios adicionales que incluyan grandes series para comprender este tema con mayor claridad.

Como conclusión, las AgNOR brindan información sobre la actividad metabólica, la proliferación y el potencial de autorrenovación de las células dañadas en eventos isquémicos. También se puede decir que las proteínas AgNOR pueden usarse para la detección temprana de la duración, intensidad y daño de la intoxicación por CO en las células cerebrales. Por lo tanto, se pueden desarrollar estrategias de tratamiento efectivas para la prevención de condiciones hipóxicas.

Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna subvención específica de agencias del sector público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Eichhorn L, Thudium M, Jüttner B. The diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:863-70.
- Colakoglu S, Saritas A, Eroz R, Oktay M, Yaykasli KO, Akoz A, et al. Is one-time carbon monoxide intoxication harmless? Evaluation by argyrophilic nucleolar-organizing regions staining method. *Hum Exp Toxicol.* 2015;34(1):24-31.
- Saritas A, Gunes H, Colakoglu S, Eroz R, Akoz A, Oktay M, et al. Are there any effects of chronic carbon monoxide exposure on argyrophilic nucleolar-organizing region-associated protein synthesis in rat myocardium? *Hum Exp Toxicol* 2016;35(9):921-8.
- Benn PA, Perle M. Técnicas de tinción y bandas de cromosomas En: Rooney DE, Czepulkowski BH, editores. *Citogenética humana, Análisis constitucional, enfoque práctico*, Vol. 1. Oxford: Oxford University Press; 1986. pp. 91-118.
- Lindner LE. Improvements in the silver-staining technique for nucleolar organizer regions (AgNOR). *J Histochem Cytochem.* 1993;41(3):439-45.
- Eroz R, Yilmaz S, Cucer N. Argyrophilic nucleolar organizing region associated protein synthesis in hair root cells of humans at different developmental stages and sex. *Biotech Histochem.* 2013;88:267-71.
- Eroz R, Okur M, Ozkan A, Berik O, Gunes C. Does higher NORs expression affect the developmental stages of Down syndrome infants? *Genet Couns.* 2012;23(2):249-53.
- Selvi B, Demirtas H, Eroz R, Imamoglu N. Reduction of the argyrophilic nucleolar organizing region associated protein synthesis with age in buccal epithelial cells of healthy individuals. *Aging Clin Exp Res.* 2015;27(2):201-8.
- Eroz R, Cucer N, Karaca Z, Unluhizarci K, Ozturk F. The evaluation of argyrophilic nucleolar organizing region proteins in fine-needle aspiration samples of thyroid. *Endocr Pathol.* 2011;22:74-8.
- Eroz R, Cucer N, Unluhizarci K, Ozturk F. Detection and comparison of cut-off values for total AgNOR area/nuclear area and AgNOR number/nucleus in benign thyroid nodules and normal thyroid tissue. *Cell Biol Int.* 2013;37(3):257-61.
- Eroz R, Unluhizarci K, Cucer N, Ozturk F. Value of argyrophilic nucleolar organizing region protein determinations in nondiagnostic fine needle aspiration samples (due to insufficient cell groups) of thyroid nodules. *Anal Quant Cytopathol Histopathol.* 2013;35:226-32.
- Oktay M, Eroz R, Oktay NA, Erdem H, Başar F, Akyol L, et al. Argyrophilic nucleolar organizing region associated protein synthesis for cytologic discrimination of follicular thyroid lesions. *Biotech Histochem.* 2015;90:179-83.
- Eroz R, Alpaz, M. Investigation of the effect of capsaicin on AgNOR protein synthesis using staining intensity degree in human colon adenocarcinoma. *Edorium J Cell Biol.* 2018;4:100007C06RE2018. doi: 10.5348/100007C06RE2018OA.
- Ertekin T, Bozkurt O, Eroz R, Nisari M, Bircan D, Nisari M, et al. May argyrophilic nucleolar organizing region-associated protein synthesis be used for selecting the most reliable dose of drugs such as rhamnetin in cancer treatments? *Bratisl Lek Listy.* 2016;117(11):653-8.
- Nisari M, Eroz R. Does capsaicin have therapeutic benefits in human colon adenocarcinoma? Selection of the most reliable dose via AgNOR. *Turk J Med Sci.* 2020;50(4):1076-81.
- Kandis H, Afacan MA, Eroz R, Colakoglu S, Bayramoglu A, Oktay M, et al. Can argyrophilic nucleolar organizing region-associated protein amount be used for the detection of cardiac damage? *Hum Exp Toxicol.* 2015;35:323-31.
- Eroz R, Saritas A, Colakoglu S, Oktay M, Kandis H. Evaluation of argyrophilic nucleolar organizing region-associated protein synthesis in femoral muscle cells of rats exposed 3000 ppm carbon monoxide gas. *Konuralp Med J.* 2016;8:9-13.
- Gunes H, Saritas A, Eroz R, Colakoglu S. Use of argyrophilic nucleolar-organizer region-associated protein synthesis in skeletal muscle cells for prediction of chronic carbon monoxide exposure. *Tox Rev.* 2020;39(4):349-54.

Elevada frecuencia de metilación del promotor de *MLH1* mediada por sexo y edad en tumores colorrectales de pacientes mexicanos

José M. Moreno-Ortiz¹, Josselyn Jiménez-García¹, Melva Gutiérrez-Angulo², Ma. de la Luz Ayala-Madrigal¹, Anahí González-Mercado¹, Christian O. González-Villaseñor¹, Beatriz A. Flores-López¹, Carlos Alvizo-Rodríguez¹, Jesús A. Hernández-Sandoval¹, Martha A. Fernández-Galindo¹, Víctor Maciel-Gutiérrez³, Helen Ramírez-Plascencia¹ y Ruth Ramírez-Ramírez^{4*}

¹Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; ²Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario Los Altos, Universidad de Guadalajara; ³Servicio de Colon y Recto, Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca; ⁴Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Jalisco, México

Resumen

Introducción: Varios genes determinan el desarrollo de cáncer colorrectal (CCR), como *MLH1*, el cual codifica una proteína que participa en la reparación del ADN. La hipermetilación de *MLH1* ha sido asociado con silenciamiento génico. **Objetivo:** Analizar la metilación de cinco regiones de la isla CpG de *MLH1* en tumores colorrectales de pacientes mexicanos. **Materiales y métodos:** Se obtuvieron 101 muestras de tejido tumoral de pacientes mexicanos con CCR, quienes proporcionaron su consentimiento informado. El ADN fue sometido a conversión por bisulfito. La metilación de las cinco regiones de la isla CpG fue evaluada utilizando PCR específica para metilación. **Resultados:** La frecuencia de metilación en pacientes mexicanos con CCR fue del 25%. La metilación de las regiones A y B fue el principal patrón observado (60%). Las pacientes de sexo femenino mostraron una mayor frecuencia de metilación (71%) (odds ratio: 3.085; intervalo de confianza; 1.85-8.03; $p = 0.02$); y del total de muestras metiladas, el 80% fueron individuos mayores de 45 años ($p < 0.05$). **Conclusión:** Calculamos una frecuencia de metilación para el gen *MLH1* del 25% en pacientes mexicanos con CCR, siendo el primer reporte para esta población. Pacientes de sexo femenino y pacientes mayores de 45 años mostraron una mayor frecuencia de metilación.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Metilación. Población mexicana. *MLH1*.

High frequency of *MLH1* promoter methylation mediated by gender and age in colorectal tumors from Mexican patients

Abstract

Background: Several genes determine the development of colorectal cancer (CRC), such as *MLH1*, which encodes a protein that participates in DNA repair. *MLH1* hypermethylation has been associated with gene silencing. **Objective:** To analyze the methylation of five regions of *MLH1* CpG island in colorectal tumors from Mexican patients. **Material and methods:** One hundred and one tumor tissue samples were obtained from Mexican patients with CRC who provided informed consent. DNA was subjected to bisulfite conversion. Methylation of all five regions of the CpG island was evaluated using methylation-specific PCR. **Results:** The frequency of methylation in Mexican patients with CRC was 25 %. Regions A and B methylation was

Correspondencia:

*Ruth Ramírez-Ramírez

E-mail: ruth.ramirez@academicos.udg.mx

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 13-05-2021

Fecha de aceptación: 22-07-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000293

Gac Med Mex. 2021;157:638-644

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

the main observed pattern (60%). Female patients showed a higher frequency of methylation (71%) ($p = 0.02$, OR 3.085, CI 1.85-8.03), and out of the of all the methylated samples 80% were from individuals older than 45 years ($p < 0.05$). **Conclusion:** We calculated a methylation frequency for the *MLH1* gene of 25 % in Mexican patients with CRC, with this being the first report for this population. Female patients and patients older than 45 years showed a higher frequency of methylation.

KEY WORDS: Colorectal cancer. Methylation. Mexican population. *MLH1*.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa de muerte relacionada con tumores en el mundo^{1,2}. Aproximadamente el 45% de los casos ocurren en regiones subdesarrolladas^{1,3}. El CCR suele ocurrir en adultos con una edad promedio de 67 años⁴. En México, en incidencia y mortalidad el CCR es el tercero más común en ambos sexos¹.

El CCR es una neoplasia en la que ocurren procesos epigenéticos como la hipermetilación de islas CpG, lo que lleva a una inactivación de genes y a la alteración en el crecimiento y funcionamiento normal celular⁵. La hipermetilación de *MLH1* se ha descrito como un marcador pronóstico para esta neoplasia⁶. La proteína *MLH1* forma parte de un complejo proteico que participa en el sistema de reparación por apareamiento erróneo⁷⁻⁹. El gen *MLH1* se localiza en 3p22.2 y contiene 19 exones¹⁰. Su expresión está regulada vía promotor, carece de caja TATA, pero contiene la secuencia CCAAT necesaria para la unión de factores de transcripción¹¹. *MLH1* tiene una isla CpG de 1128 pb, en la que se encuentran 93 sitios CpG (chr3: 37034229–37035356)¹². En CCR esporádico, *MLH1* está metilado del 10 al 15%⁵. En líneas celulares de carcinoma colorrectal han sido estudiadas cuatro regiones de la isla CpG: A (-711 a -577), B (-522 a -266), C (-248 a -178) y D (-109 a +5), correlacionando hipermetilación con inhibición de la expresión génica de *MLH1*^{13,14}. Por otro lado, en población japonesa se ha reportado el análisis de cinco regiones: A (-755 a -574), B (-597 a -393), C (-420 a -188), D (-286 a -53) y E (-73 a +86), correlacionando la metilación total y parcial con las características clínico-patológicas, expresión proteica e inestabilidad de microsatélites¹⁵.

Específicamente, no existe ningún reporte de metilación de *MLH1* en pacientes mexicanos con CCR. Debido a esto, el propósito del presente estudio fue analizar la frecuencia de metilación de cinco regiones de la isla CpG de *MLH1* en pacientes mexicanos con CCR.

Materiales y métodos

Muestras

Se colectaron 101 muestras de tejido tumoral de pacientes mexicanos diagnosticados clínica e histopatológicamente con CCR en el Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca (Guadalajara, Jalisco, México). Las muestras de tejido se obtuvieron al término de la cirugía. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado con base en la Declaración de Helsinki. Este estudio fue aprobado por el comité local de bioética (CI-01417).

Extracción de ADN y cuantificación

Se realizó la extracción de ADN de los tejidos tumorales (*High Pure PCR Template Preparation kit* [n.º de producto: 11796828001], Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). Posteriormente se cuantificó el DNA por espectrofotometría. Las muestras se almacenaron a -20 °C hasta su uso.

Conversión de ADN por bisulfito

Se utilizó una concentración de ADN de 100 µg/ml (18 µl) y posteriormente se trató con el kit *EZ DNA Methylation-Gold* (n.º de producto: D5006; ZYMO Research, EE.UU.). Se utilizó como control ADN de la línea celular HCT116 DKO (n.º de producto: D5014; ZYMO Research) la cual se usó durante el análisis de conversión y reacción en cadena de la polimerasa específica para metilación (MS-PCR).

Reacción en cadena de la polimerasa específica para metilación

La isla CpG se dividió en cinco regiones para el análisis de metilación: A (-539 a -677), B (-418 a -264), C (-162 a -62), D (+82 a +260) y E (+234 a +415). Se realizó MS-PCR para todas las regiones utilizando ADN convertido. Los iniciadores utilizados para ADN metilado y no metilado se describen en la tabla 1. La

Tabla 1. Iniciadores del gen *MLH1* utilizados para la amplificación del ADN metilado y no metilado de las regiones A, B, C, D, y E

Regiones de la isla CpG	M/U	Iniciadores	Tamaño del fragmento (pb)
A	M	F5' –CGGTAGAGTTCGAGGTTTGTAC –3'	134
		R5' –CACGAATACTACGAACGATATATAACG –3'	
	U	F5' GTGGTAGAGTTTGAGGTTTGTATGA –3'	138
		R5' –AAACACAAATACTACAAACAATATATAACA –3'	
B	M	F5' – GTCGAAAATTAGAGTTTCGTC –3'	151
		R5' –GCAAAACGAAAAAATACTTAACG –3'	
	U	F5' – GGTTGAAAATTAGAGTTTGTGA –3'	154
		R5' –ACAAAACAAAAAATACTTAACACA –3'	
C	M	F5' –GATAGCGATTTTAAACGC –3'	93
		R5' –TCTATAAATTACTAAATCTCTCG –3'	
	U	F5' –AGAGTGGATAGTGATTTTAATGT –3'	100
		R5' –ACTCTATAAATTACTAAATCTCTCA –3'	
D	M	F5' –GTTTTTTTGGCGTAAAAATGTC –3'	166
		R5' – CCTTAAATAAACCCGACTCGAC –3'	
	U	F5' –TTGGTTTTTTGGTGTTAAATGTT –3'	172
		R5' –AACCCCTAAATAAACCACTCAAC –3'	
E	M	F5' –GAGTCGGGTTTATTTAAGGGTTAC –3'	177
		R5' –GATAAAAAACACACGATCTACGAA –3'	
	U	F5' –AGTTGGGTTTATTTAAGGGTTATGA –3'	176
		R5' – AATAAAAAACACACAATCTACAAA –3'	

M: metilado; U: no metilado; pb: pares de bases; F: forward; R: reverse.

MS-PCR para todas las regiones se realizó a 30 ciclos, en un volumen de 12 µl, el cual contenía 100 ng/µl DNA, 1× *buffer* (500 mM KCl, 100 mM Tris-HCl y 0.1% Triton™ X-100), 1.5 mM MgCl₂, 2 mM dNTP, 10 pM de cada iniciador y 2 U de Taq DNA polimerasa Platinum. La desnaturalización inicial se llevó a 95 °C por 5 min, seguido de 94 °C por 45 s, alineamiento a 57 °C por 45 s y elongación a 72 °C por 1 min. Los productos de PCR se visualizaron en geles de poliacrilamida teñidos con nitrato de plata al 6%.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usó el *software* SPSS v25 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Las pruebas exacta de Fisher, χ^2 y *odds ratio* (OR), fueron utilizadas para el análisis de metilación. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron 101 muestras de tejido tumoral de pacientes mexicanos con CCR, la edad promedio fue de 59 años. Las características analizadas fueron sexo (52% hombres), actividad física (53%), diabetes *mellitus* tipo II (21%), consumo de tabaco, alcohol, carne roja, frutas y verduras (42, 49, 81 y 75%, respectivamente), metástasis (42%), presencia de pólipos (17%), recaídas (4%) y localización del tumor (colon, 60%).

Análisis de metilación

La frecuencia de metilación de *MLH1* en pacientes mexicanos con CCR fue del 25%. Sin embargo, del total de muestras metiladas, la frecuencia de metilación fue del 60% en regiones A y B (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis de metilación de la regiones de la isla CpG en el gen *MLH1* de tejido tumoral de pacientes con cáncer colorrectal

Región metilada	Total de muestras metiladas
	n = 25 (%)
A	15 (60)
B	15 (60)
C	7 (28)
D	8 (32)
E	7 (28)

Se comparó la frecuencia de metilación con las características clínico-patológicas y de estilo de vida, encontrándose diferencias significativas con el sexo y la edad ($p < 0.05$) (Tabla 3). Del total de muestras metiladas, el 68% correspondieron a pacientes de sexo femenino. Además, se establecieron dos rangos de edad (< 45 y > 45 años de edad); del total de muestras metiladas, el 80% presentó metilación a una edad mayor de 45 años.

Se comparó la frecuencia de metilación (25%) con las frecuencias reportadas en otras poblaciones, encontrándose diferencias significativas (Tabla 4).

Discusión

Análisis de metilación

En el presente estudio se analizaron cinco regiones de la isla CpG. Cabe mencionar que las regiones D y E no habían sido previamente analizadas por otros autores (Tabla 5). Las cinco regiones analizadas cubren un total de 63 sitios de la isla CpG.

Estudios previos analizaron cuatro regiones ricas en sitios CpG mediante secuenciación; sin embargo, fueron utilizadas líneas celulares, cubriendo 43 sitios CpG. Particularmente, estos estudios mostraron una correlación entre la metilación de la región C o D con la inhibición de la expresión génica debido a la presencia de la secuencia CCAAT, la metilación de esta secuencia inhibe la unión del factor de transcripción CBF (*core binding factor*). De acuerdo con estos estudios, la hipermetilación en las regiones C y D del promotor *MLH1* provoca la inactivación y deficiencia de la proteína^{13,14}. En nuestro estudio, el 28% de las muestras se encontraron metiladas en la región C y el 32% metiladas en la región D. Estas regiones se

encuentran alrededor del sitio de inicio de la transcripción, pero siempre tienen una frecuencia de metilación más baja que las otras regiones²². Por ejemplo, las regiones A y B son las más frecuentemente metiladas²³, sin embargo, el efecto funcional de estas regiones no se ha descrito directamente. Al respecto, en el presente estudio se observó una mayor frecuencia de metilación en las regiones A y B (60%). Otro reporte reveló que la región A puede ser el primer sitio que se metile durante la progresión a un estado de metilación¹⁵. Estas regiones (A, B) son las más alejadas del inicio del sitio de transcripción. Por otro lado, todos los tumores metilados en la región C mostraron metilación en las regiones A y B, lo cual fue una constante en nuestro estudio, pero los autores mostraron casos de metilación solo en las regiones A y B, y no en la región C¹³.

La frecuencia de la metilación fue del 25% para *MLH1*. Se conoce que la metilación del ADN puede afectar sitios de unión de factores de transcripción, elementos reguladores y la conformación de la cromatina, lo que da como resultado múltiples niveles de control de la expresión²⁴. Esta frecuencia es mayor que la propuesta por otros autores, quienes mencionan una frecuencia de metilación para *MLH1* entre el 10-15% en casos de CCR esporádico⁵. Incluso nuestro porcentaje también fue mayor que el reportado en otras poblaciones^{7,16-21}.

Metilación mediada por sexo

El CCR es una enfermedad compleja que involucra varios factores²⁵⁻²⁸. En el presente estudio se examinó la correlación de algunos de estos con la metilación. Sin embargo, solo se presentaron diferencias significativas con sexo y edad. Específicamente, la metilación de *MLH1* se ha asociado con variables clínico-patológicas, incluido el sexo femenino²⁹. En el presente estudio, la frecuencia de metilación fue mayor en mujeres (OR: 3.085; intervalo de confianza [IC: 1.85-8.03; $p = 0.02$); estos hallazgos son similares a los reportados en diferentes estudios^{16,18}. Un reporte que incluyó 210 muestras de pacientes con CCR reveló una metilación más elevada en las mujeres ($p = 0.007$). Además, se propuso que la presencia de la variante *MLH1* c.-93G>A (rs1800734) conduce a un mayor riesgo de metilación en mujeres²¹. Es interesante mencionar que en este trabajo las mujeres que tuvieron alguna región metilada tuvieron en común la presencia de sobrepeso u obesidad, y en alguna etapa de su vida habían consumido tabaco y alcohol.

Tabla 3. Comparación en la frecuencia de metilación de las regiones de la isla CpG en el gen *MLH1* por sexo

Regiones	Pacientes CCR (n = 101)				p	OR (IC)
	Sexo masculino (n = 53)		Sexo femenino (n = 48)			
	M	U	M	U		
Cualquier región*	8 (15.1%)	45 (84.9%)	17 (35.4%)	31 (64.6%)	0.018	3.085 (1.9 –8.0)
A	3 (5.7%)	50 (94.3%)	12 (25.0%)	36 (75.0%)	0.01	5.556 (1.5 –21.1)
B	4 (7.5%)	49 (92.5%)	11 (22.9%)	37 (77.1%)	0.048	3.642 (1.1 –12.4)
A + B	2 (3.8%)	51 (96.2%)	9 (18.8%)	39 (81.3%)	0.023	5.885 (1.2 –28.8)

*Muestras metiladas en cualquier región analizada (A, B, C, D, E).

CCR: cáncer colorrectal; M: metilado; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; U: no metilado.**Tabla 4.** Frecuencia de metilación del gen *MLH1* entre diferentes poblaciones de pacientes con cáncer colorrectal

Población	n	Tejido tumoral analizado	M (%)	p	Referencia
Australiana	946	Tejido fresco	10.1	0.0001	Wong, et al., 2011 ¹⁶
Japonesa	104	Tejido fresco	9.6	0.0039	Hokazono, et al., 2014 ¹⁷
Japonesa	210	Tejido fresco	28.5	0.4935	Miyakura, et al., 2014 ¹⁸
China	301	Tejido fresco	14.6	0.0188	Wang, et al., 2014 ¹⁹
Española	326	Tejido fresco	5.2	0.0001	Veganzones, et al., 2015 ²⁰
Coreana	132	Tejido fresco	6	0.0001	Lee, et al., 2019 ²¹
Eslovaca	300	Tejido parafinado	7.6	0.0001	Kašubová, et al., 2019 ⁷
Mexicana	101	Tejido fresco	25	–	Presente estudio

M: porcentaje de alelos metilados.

Tabla 5. Comparación entre diferentes regiones de la isla CpG del gen *MLH1* reportado por Deng, et al. (2001), Miyakura, et al. (2014) y el presente estudio

Región	Deng, et al., 2001 ¹⁴	Miyakura, et al., 2001 ¹⁵ Miyakura, et al., 2014 ¹⁸	Este estudio
A	–711 a –577	–755 a –574	–677 a –539
B	–552 a –266	–597 a –393	–418 a –264
C	–248 a –178	–420 a –188	–162 a –62
D	–109 a +5	–286 a –53	+82 a +260
E		–73 a +86	+234 a +415

individuos mayores de 45 años (80%). Sin embargo, el efecto de la edad sobre el estado de metilación sigue sin ser claro. El único estudio en *MLH1* que asoció el envejecimiento con la metilación aberrante mostró que la metilación aumentó con la edad (frecuencia por 10 años de edad = 2.1%; $p < 0.001$)³³. Además, se encontró que la metilación de *MLH1* en muestras de tumor ocurrieron con mayor frecuencia en mayores de 50 años²⁹. En nuestro estudio, los niveles elevados de metilación fueron más frecuentes en mujeres mayores de 45 años.

Análisis poblacional de metilación

Al respecto existe suficiente evidencia de la influencia de estos factores en la metilación del ADN^{30–32}.

Metilación mediada por la edad

Asimismo, el análisis de la frecuencia de metilación por rango de edad reveló una mayor metilación en

El análisis poblacional mostró que la frecuencia de metilación en pacientes con CCR en población mexicana fue significativamente diferente a otras poblaciones: australiana, japonesa, china, española, coreana y eslovaca^{7,16–21}. Estas diferencias probablemente se deben a la variabilidad en el número de muestras

utilizadas en cada estudio, las diferentes regiones analizadas por cada autor, el estilo de vida y la estructura genética característica de los mexicanos. Sin embargo, en el presente estudio no se encontraron datos significativos cuando se analizó la asociación de la metilación con aspectos relacionados con el estilo de vida.

Conclusión

El presente análisis mostró una frecuencia de metilación de *MLH1* del 25%. Este valor es superior al reportado en otras poblaciones y constituye el primer reporte en pacientes mexicanos con CCR. El análisis por región reveló que las regiones A y B tuvieron una mayor frecuencia de metilación (60%). Finalmente, el 80% de las muestras metiladas correspondieron a pacientes mayores de 45 años y se encontró una elevada metilación en pacientes del sexo femenino, lo que nos indica un papel relevante de estos dos factores en la metilación del ADN.

Agradecimientos

El estudio fue financiado por PRODEP. Christian Octavio González-Villaseñor, Beatriz Armida López-Flores, Carlos Alvizo-Rodríguez, Jesús Arturo Hernández-Sandoval, Martha Alejandra Fernández Galindo y Helen Ramírez-Plascencia recibieron beca doctoral por parte del CONACyT.

Financiamiento

El estudio fue financiado por PRODEP UDG-PTC-1456.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de sujetos humanos y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos fueron de acuerdo con las regulaciones del comité de ética de investigación y con el Código de ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran haber seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado por escrito de los pacientes o sujetos mencionados en el artículo. El autor correspondiente está en posesión de este documento.

Bibliografía

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
2. Han S, Gao J, Zhou Q, Liu S, Wen S, Yang X. Role of intestinal flora in colorectal cancer from the metabolite perspective: a systematic review. *Cancer Manag Res*. 2018;31:199-206.
3. Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal cancer: Epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15:195-203.
4. Weinberg BA, Marshall JL. Colon cancer in young adults: Trends and their implications. *Curr Oncol Rep*. 2019;21:3.
5. Tse JW, Jenkins LJ, Chionh F, Mariadason JM. Aberrant DNA methylation in colorectal cancer: What should we target? *Trends Cancer*. 2017;3:698-712.
6. Xicola RM, Llor X. DNA methylation defects in sporadic and hereditary colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:480-7.
7. Kašubová I, Kalman M, Jašek K, Burjanivová T, Malicherová B, Vaňochová A, et al. Stratification of patients with colorectal cancer without the recorded family history. *Oncol Lett*. 2019;17:3649-56.
8. Sacho EJ, Kadyrov FA, Modrich PTA, Erie DA. Direct visualization of asymmetric adenine nucleotide-induced conformational changes in Mut-L α . *Mol Cel*. 2008;29:1-20.
9. Kobayashi H, Ohno S, Sasaki Y, Matsuura M. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes. *Oncol Rep*. 2013;30:1019-29.
10. Baert-Desurmont S, Buisine MP, Bessenay E, Frerot S, Lovecchio T, Martin C, et al. Partial duplications of the MSH2 and MLH1 genes in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Eur J Hum Genet*. 2007;15:383-6.
11. Ito E, Yanagisawa Y, Iwahashi Y, Suzuki Y, Nagasaki H, Akiyama Y, et al. A core promoter and a frequent single-nucleotide polymorphism of the mismatch repair gene hMLH1. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;256:488-94.
12. Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, Roskin KM, Pringle TH, Zahler AM, et al. The human genome browser at UCSC. *Genome Res*. 2002;12:996-1006.
13. Deng G, Chen A, Hong J, Chae HS, Kim YS. Methylation of CpG in a small region of the hMLH1 promoter invariably correlates with the absence of gene expression. *Cancer Res*. 1999;59:2029-33.
14. Deng G, Chen A, Pong E, Kim YS. Methylation in hMLH1 promoter interferes with its binding to transcription factor CBF and inhibits gene expression. *Oncogene*. 2001;20:7120-7.
15. Miyakura Y, Sugano K, Konishi F, Ichikawa A, Maekawa M, Shitoh K, et al. Extensive methylation of hMLH1 promoter region predominates in proximal colon cancer with microsatellite instability. *Gastroenterology*. 2001;121:1300-9.
16. Wong JJ, Hawkins NJ, Ward RL, Hitchins MP. Methylation of the 3p22 region encompassing *MLH1* is representative of the CpG island methylation phenotype in colorectal cancer. *Mod Pathol*. 2011;24:396-411.
17. Hokazono K, Ueki T, Nagayoshi K, Nishioka Y, Hatae T, Koga Y, et al. A CpG island methylator phenotype of colorectal cancer that is contiguous with conventional adenomas, but not serrated polyps. *Oncol Lett*. 2014;8:1937-44.
18. Miyakura Y, Tahara M, Lefor AT, Yasuda Y, Sugano K. Haplotype defined by the *MLH1*-93G/A polymorphism is associated with *MLH1* promoter hypermethylation in sporadic colorectal cancers. *BMC Res Notes*. 2014;7:1-11.
19. Wang Y, Li D, Li X, Teng C, Zhu L, Cui B, et al. Prognostic significance of *hMLH1/hMSH2* gene mutations and *hMLH1* promoter methylation in sporadic colorectal cancer. *Med Oncol*. 2014;31:1-8.
20. Veganzones S, Maestro ML, Rafael S, de la Orden V, Vidaurreta M, Mediero B, et al. Combined methylation of p16 and hMLH1 (CMETH2) discriminates a subpopulation with better prognosis in colorectal cancer patients with microsatellite instability tumors. *Tumor Biol*. 2015;36:3853-61.
21. Lee JA, Park HE, Yoo SY, Matsuura M. CpG island methylation in sessile serrated adenoma/polyp of the colorectum: Implications for differential diagnosis of molecularly high-risk lesions among non-dysplastic sessile serrated adenomas/polyps. *J Pathol Transl Med*. 2019;53:225-35.
22. Van IJ, Niessen HE, Derks S, Baldewijns MM, van Criekinge W, Herman JG, et al. Analysis of promoter CpG island hypermethylation in cancer. Location, location, and location! *Clin Cancer Res*. 2011;17:4225-31.

23. Li X, Yao X, Wang Y, Hu F, Wang F, Jiang L, et al. MLH1 promoter methylation frequency in colorectal cancer patients and related clinicopathological and molecular features. *PLoS One*. 2013;8:e59064.
24. Jones MJ, Goodman SJ, Kobor MS. DNA methylation and healthy human aging. *Aging Cell*. 2015;14:924-32.
25. Derry MM, Raina KC, Agarwal R. Identifying molecular targets of lifestyle modifications in colon cancer prevention. *Front Oncol*. 2013;3:1-20.
26. Jung SE, Shin KJ, Lee HY. DNA methylation-based age prediction from various tissues and body fluids. *BMB Rep*. 2017;50:546-53.
27. Hadjipetrou A, Anyfantakis D, Galanakis CG, Kastanakis M, Kastanakis S. Colorectal cancer, screening and primary care: A mini literature review. *World J Gastroenterol*. 2017;23:6049-58.
28. Dolatkhah R, Somi MH, Shabanloei R, Farassati F, Fakhari A, Dastgiri S. Main risk factors association with proto-oncogene mutations in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19:2183-90.
29. Levine AJ, Phipps AI, Baron JA, Buchanan DD, Ahnen DJ, Cohen SA, et al. Clinicopathologic risk factor distributions for MLH1 promoter region methylation in CIMP-positive tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25:68-75.
30. Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res*. 2013;35:25-35.
31. Jin F, Thaiparambil J, Donepudi SR, Vantaku V, Piyaarathna DWB, Maity S, et al. Tobacco-specific carcinogens induce hypermethylation, DNA adducts, and DNA damage in bladder cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017;10:588-97.
32. Parrillo L, Spinelli R, Nicolò A, Longo M, Mirra P, Raciti GA, et al. Nutritional factors, DNA methylation, and risk of type 2 diabetes and obesity: Perspectives and challenges. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2983.
33. Noreen F, Rööslä M, Gaj P, Pietrzak J, Weis S, Urfer P, et al. Modulation of age- and cancer-associated DNA methylation change in the healthy colon by aspirin and lifestyle. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:dju161.

Asociación entre comorbilidades cardiometabólicas y enfermedad de Parkinson en población mexicana

Amin Cervantes-Arriaga^{1,2}, Óscar Esquivel-Zapata², Emmanuel Escobar-Valdivia¹, David García-Romero², Ángel Alcocer-Salas² y Mayela Rodríguez-Violante^{1,2*}

¹Clinica de Trastornos del Movimiento; ²Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La prevalencia de la enfermedad de Parkinson (EP) aumenta a medida que la población envejece. Los estudios han demostrado que algunas comorbilidades cardiometabólicas pudieran estar asociadas con el riesgo o la protección de desarrollar la EP. Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles para analizar la relación entre la EP y las comorbilidades cardiometabólicas. **Material y métodos:** Se reclutaron sujetos con EP y controles sin EP de forma consecutiva. Se recolectaron datos sobre diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica (HTA), dislipidemia e índice de masa corporal. Se llevó a cabo análisis de regresión logística. **Resultados:** Se incluyeron un total de 781 personas con EP (56,5% hombres) y 1,000 controles (44,4% hombres). Después de ajustar por edad y sexo, la HTA se encontró como factor de riesgo independiente (OR 1.32, IC 95% 1.05-1.67, $p = 0.02$) y la obesidad como factor protector (OR 0.72, IC 95% 0.56-0.93, $p = 0.01$). **Conclusiones:** Los sujetos con HTA tienen un mayor riesgo de tener EP; mientras que los sujetos obesos tienen un menor riesgo de tener EP. La relación entre la enfermedad cardiometabólica, su tratamiento y etiopatogenia de la EP parece ser extremadamente compleja dada la cantidad de datos contradictorios.

PALABRAS CLAVE: Índice de masa corporal. Diabetes mellitus. Dislipidemia. Hipertensión. Enfermedad de Parkinson. Riesgo

Association between cardiometabolic comorbidities and Parkinson's disease in a Mexican population

Abstract

Background: The prevalence of Parkinson's disease (PD) increases as the population ages. Studies have shown that some cardiometabolic comorbidities could be associated with risk or protection against developing PD. A retrospective case-control study was carried out to analyze the relationship between PD and cardiometabolic comorbidities. **Material and methods:** Subjects with PD and controls without PD were consecutively recruited. Data on type 2 diabetes mellitus, systemic arterial hypertension (SAH), dyslipidemia and body mass index were collected. Logistic regression analyses were carried out. **Results:** A total of 781 subjects with PD (56.5% male) and 1,000 controls (44.4% males) were included. After adjusting for age and gender, SAH was found as an independent risk factor (OR 1.32, CI 95% 1.05-1.67, $p=0.02$), and obesity a protective factor (OR 0.72, CI 95% 0.56-0.93, $p=0.01$). **Conclusion:** Subjects with SAH had an higher risk of having PD. while obese subjects had a lower risk of having PD. The relationship between cardiometabolic disease, its treatment, and PD etiopathogenesis appears to be extremely complex given the amount of contradictory data.

KEY WORDS: Body mass index. Diabetes mellitus. Dyslipidemia. Hypertension. Parkinson's disease. Risk.

Correspondencia:

*Mayela Rodríguez-Violante

E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 13-05-2021

Fecha de aceptación: 11-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000294

Gac Med Mex. 2021;157:645-650

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La prevalencia de la enfermedad de Parkinson (EP) aumenta a medida que la población envejece. En México, la densidad de incidencia notificada entre 2014 y 2017 fue de 9.48 por 100,000 personas-año, lo que resulta en un problema de salud pública¹. Los mecanismos fisiopatológicos de la EP no se comprenden completamente. Se ha sugerido que las vías superpuestas, incluidas alteraciones mitocondriales, la neuroinflamación y la agregación de proteínas, interactúan en la patogénesis y el desarrollo de la enfermedad².

La interacción entre diferentes factores ambientales y genéticos podría contribuir de manera importante al desarrollo de la EP³. Existe evidencia actual que sugiere que algunas comorbilidades pudieran estar asociadas con el riesgo o con la protección para el desarrollo de la EP^{4,5}. Entre estos, los factores de riesgo cardiometabólico principales han despertado gran interés.

Los factores que favorecen un estado proinflamatorio y el metabolismo alterado de los radicales libres convergen en la disfunción mitocondrial, vinculando la neurodegeneración con la resistencia a la insulina en una vía común⁶.

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) se ha relacionado no solo con el riesgo de desarrollar EP, sino también como un factor modificador en la progresión y la historia natural de la enfermedad^{7,8}. Además, la mayoría de los estudios epidemiológicos, aunque no todos, han reportado una asociación entre la DM2 y un mayor riesgo de EP⁹⁻¹¹.

Los estudios epidemiológicos que abordan la asociación entre la hipertensión arterial (HTA) y la EP han sido contradictorios, con algunos estudios identificando a la HTA como un riesgo y otros como un factor protector^{12,13}. De manera similar, la dislipidemia ha sido un tema controvertido en cuanto a si es un factor de riesgo o de protección para la EP^{13,14}. Finalmente, la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y la EP tampoco ha sido concluyente. Algunos estudios sugieren que no existe una relación significativa entre el IMC y el desarrollo de la EP^{15,16}. Por otro lado, otros estudios que incluyen metaanálisis mostraron que tanto el sobrepeso como el bajo IMC podrían ser un factor de riesgo relevante¹⁷⁻¹⁹.

Establecer la interacción de patologías es un punto de partida relevante para identificar posibles áreas de intervención. Con el envejecimiento de la población,

aumentará la prevalencia de patologías cardiometabólicas y neurodegenerativas.

El objetivo de este estudio de casos y controles es evaluar la relación entre la EP y las principales comorbilidades cardiometabólicas en una muestra de América Latina para enriquecer el conocimiento actual.

Materiales y métodos

Se incluyeron pacientes consecutivos diagnosticados con EP utilizando los Criterios de diagnóstico clínico para la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento²⁰ en la Clínica de Trastornos del Movimiento del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (Ciudad de México, México) entre 2016 y 2019. Se excluyeron los sujetos con hipertensión secundaria, enfermedad pancreática, hipotiroidismo o hipertiroidismo, o cualquier tipo de enfermedad renal.

Los controles, de 50 años de edad o más, se reclutaron en la sala de espera de la consulta externa. Todos los sujetos aceptaron participar y otorgaron su consentimiento firmado. Los mismos criterios de exclusión fueron considerados para el grupo de control. Además, los antecedentes personales o de familiares en primer grado de enfermedad neurológica o neuropsiquiátrica también fueron considerados como criterios de exclusión para este grupo.

La evaluación de la historia cardiometabólica se recogió mediante un cuestionario semiestructurado que constaba de varias partes. En primer lugar, se recopilaron variables sociodemográficas que incluían edad y sexo. A todos los sujetos se les interrogó sobre el diagnóstico conocido de DM2, duración de la enfermedad y cualquier tratamiento hipoglucemiante. La segunda parte evaluó la presencia del diagnóstico de HTA, la duración de la enfermedad y cualquier tratamiento antihipertensivo. En la siguiente parte, se evaluó el diagnóstico de dislipidemia incluyendo la duración de la enfermedad y el uso de fármacos hipolipemiantes. Si los sujetos tomaban un fármaco hipoglucemiante, antihipertensivo o hipolipemiante sin una indicación conocida, se profundizó en la historia clínica para conocer la indicación. Se excluyó a los sujetos que tomaban cualquiera de estos fármacos sin un motivo conocido. En caso necesario, se proporcionó a los sujetos una lista completa de medicamentos para ayudarlos a recordar el nombre.

La última parte evaluó las variables antropométricas, incluida la altura (en metros) y el peso (en

kilogramos) para el cálculo del IMC. Los sujetos fueron categorizados según su IMC en bajo peso, normal, sobrepeso y obesidad según los estándares internacionales.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética local (121/19) y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff para probar la normalidad. Todas las variables de interés tuvieron una distribución no paramétrica. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se evaluaron mediante la prueba de chi cuadrada. Las variables con diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivalente se incluyeron en el análisis multivariante.

Para los análisis de regresión logística, la presencia de EP se definió como variable dependiente. Se utilizó la regresión logística simple para estimar las razones de momios (OR) de cada variable independiente, seguida de una regresión logística multivariante por pasos. Se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow para determinar la bondad de ajuste. Se estableció un valor de $p < 0.05$ para significancia estadística. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS, versión 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

Se incluyeron un total de 781 personas con EP (56.5% hombres) y 1,000 controles (44.4% hombres). La tabla 1 muestra la comparación completa de las principales variables entre ambos grupos.

La HTA y la dislipidemia fueron más frecuentes en el grupo de EP en comparación con los controles. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de DM2 entre grupos, aunque la DM2 fue algo más frecuente y con tendencia a la significancia estadística en el grupo de EP. Finalmente, los sujetos con EP tenían un IMC más bajo en comparación con los controles. En el grupo de EP, el peso normal fue más frecuente en comparación con los controles. Por otro lado, la obesidad fue más frecuente en los controles que en el grupo de EP.

En el análisis bivalente, mediante regresión logística simple, la HTA (OR: 1.62; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.31-2.01; $p < 0.001$) y la dislipidemia (OR: 1.31; IC 95%: 1.01-1.70; $p = 0.03$) se

Tabla 1. Comparación de las principales variables entre controles y los sujetos con enfermedad de Parkinson (EP)

	Controles (n = 1,000)	EP (n = 781)	p
Sexo			
Masculino n (%)	444 (44.4)	442 (56.6)	< 0.001*
Femenino n (%)	556 (55.6)	339 (43.4)	< 0.001*
Edad			
Media±DE	57.8 ± 15.4	62.9 ± 13.2	< 0.001†
Diagnósticos			
Diabetes mellitus	132 (13.2%)	128 (16.4%)	0.06*
Hipertensión	225 (22.5%)	250 (32%)	< 0.01 –
Dislipidemia	141 (14.1%)	139 (17.8%)	0.03 –
IMC			
Media±DE	27.1 ± 4.8	26.5 ± 4.8	< 0.01†
Normal (%)	325 (32.5%)	292 (37.4%)	0.03*
Bajo peso (%)	16 (1.6%)	20 (2.6%)	0.15*
Sobrepeso (%)	401 (40.1%)	302 (38.7%)	0.54*
Obesidad (%)	258 (25.8%)	167 (21.4%)	0.03*

*Prueba de chi cuadrada.

†Prueba U de Mann-Whitney.

IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar.

encontraron como factores de riesgo para la EP. Por otro lado, la presencia de obesidad mostró ser un factor protector para la EP (OR: 0.72; IC 95%: 0.56-0.93; $p = 0.01$). Además, el sexo femenino también demostró ser un factor protector (OR: 0.61; IC 95%: 0.51-0.74; $p < 0.001$).

Posterior a ajustar por edad y sexo en el análisis multivariante, solo la HTA persistió como factor de riesgo independiente (OR: 1.32; IC 95%: 1.05-1.67; $p = 0.02$) y la obesidad permaneció como factor protector (OR: 0.72; IC 95%: 0.56-0.93; $p = 0.01$). En la tabla 2 se muestra una descripción completa del modelo. La presencia de DM2 se incluyó en el modelo debido a fundamentos teóricos, aunque no se alcanzó una significación estadística en el análisis bivalente.

Discusión

Este es el primer estudio de casos y controles mexicano que evalúa la asociación de las principales comorbilidades cardiometabólicas y la EP. Nuestro estudio no encontró una proporción diferente de DM2 en los pacientes con EP en comparación con los controles, aunque se observó una tendencia. Por otro lado, encontramos que el grupo de EP tenía un perfil diferente, leve pero significativo, en otros factores de riesgo cardiometabólico en comparación con la población general. El grupo de EP tuvo mayor frecuencia

Tabla 2. Modelo de regresión logística utilizando a la enfermedad de Parkinson como variable dependiente

Modelo		B	Exp (B)	IC 95%		p
1	Edad	0.024	1.024	1.024	1.018	< 0.001
	Sexo femenino	-0.483	0.617	0.617	0.509	< 0.001
2	Edad	0.022	1.022	1.015	1.029	< 0.001
	Sexo femenino	-0.487	0.615	0.507	0.745	< 0.001
3	HTA	0.281	1.324	1.058	1.657	0.014
	Edad	0.021	1.022	1.014	1.029	< 0.001
	Sexo femenino	-0.486	0.615	0.508	0.745	< 0.001
	HTA	0.272	1.313	1.047	1.645	0.018
	DM2	0.092	1.097	0.835	1.441	0.507
4	Edad	0.021	1.021	1.014	1.029	< 0.001
	Sexo femenino	-0.491	0.612	0.505	0.741	< 0.001
	HTA	0.254	1.289	1.026	1.62	0.029
	DM2	0.088	1.092	0.831	1.435	0.529
	Dislipidemia	0.143	1.154	0.884	1.506	0.293
5	Edad	0.02	1.02	1.013	1.028	< 0.001
	Sexo femenino	-0.491	0.612	0.505	0.742	< 0.001
	HTA	0.281	1.324	1.052	1.666	0.017
	DM2	0.102	1.108	0.841	1.458	0.466
	Dislipidemia	0.17	1.186	0.907	1.551	0.213
	IMC					0.033
	Bajo peso	0.376	1.457	0.728	2.917	0.288
	Sobrepeso	-0.184	0.832	0.665	1.04	0.106
	Obesidad	-0.329	0.72	0.555	0.933	0.013

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; HTA: hipertensión arterial sistémica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal.

de HTA y dislipidemia, y menor frecuencia de obesidad.

Al respecto, nuestro estudio contrasta con algunos datos epidemiológicos publicados basados en estudios prospectivos que han reportado un mayor riesgo de EP en pacientes con DM2. En este sentido, un metaanálisis publicado por Yue, et al. mostró que los estudios prospectivos realizados en diferentes poblaciones pueden variar significativamente⁹. Por ejemplo, un estudio retrospectivo de Taiwán y estudios prospectivos de EE.UU. y Finlandia reportaron un aumento del riesgo. Por otro lado, otros estudios prospectivos de España y EE.UU. no lograron replicar estos resultados. Además, un estudio japonés retrospectivo

mostró un efecto protector de 0.38 para la DM2¹³. En general, esta evidencia sugiere que la etnia puede jugar un papel importante. El diseño del estudio también parece tener un papel importante. Un metaanálisis más reciente mostró que los estudios de cohorte proporcionaron pruebas sólidas de que la DM2 (OR: 1.29) se asociaba con un mayor riesgo de EP; por otro lado, los estudios de casos y controles mostraron una asociación inversa entre la DM2 y la EP (OR: 0.51)⁸. En nuestro estudio, la DM2 fue algo más frecuente en el grupo de EP pero sin alcanzar significación estadística a pesar de ser un estudio de casos y controles. A nuestro saber y entender, este es el primer informe sobre la población latinoamericana y merece una mayor investigación.

Hay pocos estudios epidemiológicos que aborden la asociación entre la HTA y la EP con resultados que van desde la ausencia de asociación¹⁰ hasta un factor protector¹³. Un metaanálisis reciente de Hou, et al. reportó una asociación de HTA preexistente con un mayor riesgo de desarrollo de EP¹². Curiosamente, el subanálisis basado en características étnicas mostró que la mayor parte del efecto de riesgo fue el resultado de estudios asiáticos, mientras que una asociación baja o nula fue más común en estudios de población caucásica. Al respecto, nuestro estudio se suma al conocimiento actual al incluir la HTA como factor de riesgo independiente en una muestra latinoamericana.

Es posible que la relación entre la HTA y la EP no sea directa. El uso de propranolol se ha asociado con un mayor riesgo de EP^{21,22}. Curiosamente, un estudio reciente informó un efecto protector de los betabloqueadores en la aparición de EP en pacientes no diabéticos, pero lo contrario en pacientes diabéticos con EP²³.

En cuanto a la dislipidemia, nuestro estudio no encontró riesgo estadísticamente significativo después de ajustar por otras variables. Nuestros hallazgos están en línea con el estudio retrospectivo realizado por Yang, et al.¹⁰. Como en el caso de la HTA y los betabloqueadores, la asociación con dislipidemia podría estar más relacionada con el uso de estatinas que con los niveles de lípidos en sangre. Jeong, et al. reportaron que el uso de estatinas se asoció con un mayor riesgo de EP¹⁹. Por otro lado, un metaanálisis reciente mostró que la atorvastatina parece reducir el riesgo de EP²⁴. Las interacciones entre las comorbilidades cardiometabólicas, los fármacos hipoglucemiantes, las estatinas y los hipoglucemiantes siguen siendo un tema difícil de dilucidar.

Por último, la asociación del IMC con la EP tampoco fue concluyente. Los estudios longitudinales no sugieren una relación significativa entre el IMC y el desarrollo de la EP^{19,20}. Los metaanálisis han sido contradictorios reportando tanto al sobrepeso como al bajo IMC como factor de riesgo^{15,16}. La salvedad más notable de estos estudios es que las personas con peso normal y bajo peso se agruparon, por lo que no fue posible evaluar el bajo peso como un posible factor de riesgo independiente. Un estudio sobre este tema que utilizó una base de datos nacional coreana encontró un riesgo de 1.28 para la EP en el grupo con bajo peso, en comparación con sujetos con IMC normal²³. Por otro lado, el mismo estudio informó un posible efecto protector para el grupo con sobrepeso, similar a nuestros hallazgos.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, los sujetos del grupo de EP eran mayores. No solo la edad es el factor de riesgo más importante para la EP, sino que también puede ser cierto para todas las comorbilidades cardiometabólicas. Además, se encontró una diferencia en cuanto al sexo con menos mujeres en el grupo de EP. Si bien esto está en línea con los estudios epidemiológicos que informan una mayor prevalencia de EP en los hombres, especialmente en el grupo de 50 a 59 años²⁵, no podemos descartar un sesgo de selección con mujeres más propensas a participar en el grupo de control. Debido a la gran muestra, el estudio de control pareado por sexo y edad habría sido difícil de lograr. No obstante, el modelo de regresión se ajustó para estas dos variables y tanto la HTA como la obesidad mantuvieron la significancia estadística. En segundo lugar, no se evaluó la relación temporal entre la aparición de comorbilidades y la aparición de la EP. A este respecto se puede argumentar que el momento del diagnóstico puede no ser realmente el momento de aparición de cualquiera de estas enfermedades evaluadas. La fase prodrómica de la EP puede durar hasta una década²⁶, pero también la DM2, la HTA y la dislipidemia pueden permanecer sin diagnosticarse durante años, aunque estén presentes el estrés oxidativo y la inflamación crónica. Identificar el inicio real de la enfermedad, no el diagnóstico, requiere el uso de biomarcadores específicos a lo largo del tiempo. En tercer lugar, se utilizó un diagnóstico autoinformado y definiciones operativas amplias para definir la presencia o ausencia de todas las comorbilidades que están sujetas a un sesgo de recuerdo. Además, no se realizaron análisis de sangre; por tanto, no se pudo evaluar el control del riesgo cardiometabólico.

Conclusiones

Los sujetos con HTA tenían un mayor riesgo de tener EP, mientras que la obesidad proporcionó un menor riesgo de tener EP. La relación entre la enfermedad cardiometabólica, su tratamiento y la etiopatogenia de la EP parece ser extremadamente compleja dada la cantidad de datos contradictorios. Se requiere un estudio de cohorte prospectivo que evalúe los biomarcadores preclínicos tanto para la enfermedad cardiometabólica como para la EP para confirmar nuestros hallazgos.

Financiamiento

No se requirió financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Rodríguez-Violante M, Velásquez-Pérez L, Cervantes-Arriaga A. Incidence rates of Parkinson's disease in Mexico: Analysis of 2014-2017 statistics. *Rev Mex Neuroci.* 2019;20:136-40.
- Aviles-Olmos I, Limousin P, Lees A, Foltynie T. Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain.* 2012;136:374-84.
- Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:1049-55.
- Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124:901-5.
- Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15:1257-72.
- Athauda D, Foltynie T. Insulin resistance and Parkinson's disease: A new target for disease modification? *Prog Neurobiol.* 2016;145-146:98-120.
- Ong M, Foo H, Chander RJ, Wen MC, Au WL, Sitoh YY, et al. Influence of diabetes mellitus on longitudinal atrophy and cognition in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;377:122-6.

8. Chohan H, Senkevich K, Patel RK, Bestwick JP, Jacobs BM, Bandres Ciga S, et al. Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. *Mov Disord.* 2021;36(6):1420-9.
9. Yue X, Li H, Yan H, Zhang P, Chang L, Li T. Risk of Parkinson disease in diabetes mellitus: An updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3549.
10. Yang YW, Hsieh TF, Li CI, Liu CS, Lin WY, Chiang JH, et al. Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e5921.
11. De Pablo-Fernandez E, Goldacre R, Pakpoor J, Noyce AJ, Warner TT. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease: A record-linkage cohort study. *Neurology.* 2018;91:e139-e142.
12. Hou L, Li Q, Jiang L, Qiu H, Geng C, Hong JS, et al. Hypertension and diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis of cohort studies. *Front Neurol.* 2018;9:162.
13. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *J Neurol Sci.* 2010;293:82-6.
14. Jeong SM, Jang W, Shin DW. Association of statin use with Parkinson's disease: Dose-response relationship. *Mov Disord.* 2019;34:1014-21.
15. Roos E, Grotta A, Yang F, Bellocchio R, Ye W, Adami HO, et al. Body mass index, sitting time, and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2018;90:e1413-e1417.
16. Palacios N, Gao X, McCullough ML, Jacobs EJ, Patel AV, Mayo T, et al. Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:2253-9.
17. Chen J, Guan Z, Wang L, Song G, Ma B, Wang Y. Meta-analysis: overweight, obesity, and Parkinson's disease. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:203930.
18. Wang Y, Wang Y, Li J, Zhang Y, Yin H, Han B. Body mass index and risk of Parkinson's disease: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2015;10:e0131778.
19. Jeong S, Han K, Kim D, Rhee S, Jang W, Shin D. Body mass index, diabetes, and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;35:236-44.
20. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1591-601.
21. Gronich N, Abernethy D, Auriel E, Lavi I, Rennert G, Saliba W. β 2-adrenoceptor agonists and antagonists and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33:1465-71.
22. Koren G, Norton G, Radinsky K, Shalev V. Chronic use of β -blockers and the risk of Parkinson's disease. *Clin Drug Investig.* 2019;39:463-8.
23. de Garmay S, Conte C, Rascol O, Montastruc J, Lapeyre-Mestre M. β -adrenoceptor drugs and Parkinson's disease: A nationwide nested case-control study. *CNS Drugs.* 2020;34:763-72.
24. Yan J, Qiao L, Tian J, Liu A, Wu J, Huang J, et al. Effect of statins on Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e14852.
25. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29:1583-90.
26. Postuma RB, Berg D. Prodromal Parkinson's disease: The decade past, the decade to come. *Mov Disord.* 2019;34:665-75.

Vacunación universal contra el virus de la influenza: consenso de expertos en México

Guillermo M. Ruiz-Palacios y Santos¹, Miguel Betancourt-Cravioto², Francisco J. Espinosa-Rosales³, Rodolfo Rivas-Ruiz^{4*}, Martha C. Guerrero-Almeida⁵, Ma. de Lourdes Guerrero-Almeida¹, Marte Hernández-Porras⁶, Alejandro E. Macías-Hernández⁷, Mercedes Macías-Parra⁶, Sarbelio Moreno-Espinosa⁸, Mussaret Bano-Zaid⁹, Daniel E. Noyola¹⁰, José Ramos-Castañeda¹¹, Norberto Reyes-Paredes¹², Romeo S. Rodríguez-Suárez¹³, Fortino Solórzano-Santos¹⁴ y Heladio G.V. Vargas-Ramírez¹⁵

¹Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ²Sociedad Mexicana de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos; ³Fundación Mexicana para Niños y Niños con Inmunodeficiencias Primarias, AC (FUMENI), Ciudad de México; ⁴Centro de Adiestramiento e Investigación Clínica, División e Investigación Clínica, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ⁵Centro de Vacunación Prevenire, Morelia, Michoacán; ⁶Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ⁷Departamento de Infectología, Universidad de Guanajuato, Guanajuato; ⁸Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ⁹Unidad de Investigación de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Dr. Agustín O'Horán, Mérida, Yucatán; ¹⁰Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí; ¹¹Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos; ¹²Servicio de Ginecología y Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México; ¹³Fundación IMSS AC, Ciudad de México; ¹⁴Unidad de Investigación en Medicina basada en Evidencias, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ¹⁵Departamento de Pediatría, Hospital General de Zacatecas, Zacatecas. México

Resumen

La influenza es una enfermedad costosa para la población. Es causa de morbilidad estacional, epidemias y pandemias o sindemias. Debido a la variabilidad del virus, se implementan sistemas de vigilancia para actualizar las cepas e incluirlas en la vacuna antiinfluenza anual. Actualmente se recomienda esta vacuna en algunos grupos de alto riesgo. Sin embargo, la vacunación universal es aún controvertida. **Objetivo:** Evaluar la evidencia y describir la posición de un panel de expertos sobre la pertinencia de la vacunación universal contra el virus de influenza. **Material y métodos:** Se realizaron cinco preguntas clínicas, con las que se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en fuentes electrónicas y un panel Delphi. Se analizó la evidencia y se emitieron recomendaciones por los expertos. **Resultados:** El grupo de expertos recomienda vacunar a la población desde los seis meses de edad e incluir a personas que viven con alergia a la proteína del huevo, con comorbilidades (diabetes, obesidad, cáncer), trabajadores de la salud y embarazadas. **Conclusiones:** La vacunación, iniciando con los grupos vulnerables, es una estrategia necesaria, ética y costo-efectiva. Sin embargo, extender la cobertura para lograr la vacunación universal podría disminuir la transmisión de la enfermedad y sus consecuencias en la población.

PALABRAS CLAVE: Influenza. Vacunación. Grupos de riesgo. Embarazo. Profesionales de la salud.

Universal influenza vaccination: a Mexican Expert Position Paper

Abstract

Influenza is a costly disease for the population. It is a cause of seasonal morbidity and mortality, epidemics and pandemics or syndemics. Given the variability of the virus, surveillance systems are implemented in order to update the strains and include them in the annual influenza vaccine. This vaccine is currently recommended in some high-risk groups. However, universal

Correspondencia:

*Rodolfo Rivas-Ruiz

E-mail: rivasrodolfo@gmail.com

Fecha de recepción: 15-06-2021

Fecha de aceptación: 11-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000378

Gac Med Mex. 2021;157:651-656

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

vaccination remains controversial. **Objective:** To evaluate the evidence and describe the position of a panel of experts on the relevance of universal vaccination against influenza virus. **Material and methods:** Five clinical questions were asked, whereby a systematic search of the literature in electronic sources and a Delphi panel was carried out. The evidence was analyzed and recommendations were issued by the experts. **Results:** The group of experts recommends vaccinating the population starting at six months of age include people who live with egg protein allergy; with comorbidities (diabetes, obesity, cancer) health workers and pregnant women. **Conclusions:** Vaccination, starting with vulnerable groups, is a necessary, ethical and cost-effective strategy. However, extending coverage to achieve universal vaccination could reduce the transmission of the disease and its consequences in the population.

KEY WORDS: Influenza. Vaccination. Risk groups. Pregnancy. Health professionals.

Introducción

Las infecciones causadas por el virus de la influenza afectan al 5-30% de la población, lo que supone de 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave y 290,000 a 650,000 muertes en el mundo¹. La vacunación es la forma más efectiva para prevenir la enfermedad y sus consecuencias^{1,2}.

La vacuna ha demostrado la disminución de la enfermedad moderada a grave, las hospitalizaciones y su transmisión. Se ha determinado que la eficacia de la vacuna es del 59% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 52-72%) en los niños y del 65% (IC 95%: 54-73) en los adultos > 65 años de edad^{3,4}.

Con la llegada de la pandemia producida por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) se hizo patente la sindemia que corresponde a la interacción entre dos o más epidemias/pandemias presentes al mismo tiempo en una población⁵. En nuestro país esta sindemia corresponde a la interacción provocada por la pandemia por el SARS-CoV-2, la epidemia de obesidad, diabetes y otras comorbilidades, así como la constante presencia de la influenza. El combate de esta sindemia requiere de la mayor cantidad de acciones simultáneas, entre las que se encuentra la vacunación universal contra la influenza.

En México, la estrategia de vacunación contra influenza está centrada en grupos considerados de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones. Sin embargo, aún es controvertido el ampliar la cobertura a otros grupos poblacionales, por lo que se convocó a expertos en el tema para evaluar la evidencia y emitir un consenso sobre la pertinencia de la vacunación universal.

Metodología

Se convocó a un grupo multidisciplinario de expertos en vacunación de influenza en México. Utilizando

la metodología Delphi, se diseñó un cuestionario que fue enviado al grupo de expertos para obtener un preconsenso acerca de los aspectos que discutir sobre la vacunación universal.

Durante la reunión presencial se mostró al grupo el resultado del cuestionario Delphi. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en bases de datos electrónicas (PubMed, Bireme y Google Scholar) por cada uno de los temas usando el acrónimo PICO (pacientes, intervención/comparación y resultados [outcomes]). Cada equipo revisó todos los artículos obtenidos. Los equipos presentaron al pleno el resultado de su trabajo, en el cual se tomó en cuenta la metodología y las medidas de relevancia clínica. En 15 de 27 temas (56%) se alcanzó consenso, por lo que en la discusión se enfatizaron los temas en los que no se logró llegar a un acuerdo. En esos casos, los temas fueron revisadas hasta llegar a un consenso. Después de la reunión, el editor encargado reunió los textos de cada equipo para conformar una primera versión del documento, mismo que fue discutido en pleno en una segunda reunión para obtener la versión final.

Resultados

Ampliar del esquema de vacunación a los niños entre 5 y 12 años

RECOMENDACIÓN

La vacuna contra la influenza debe abarcar el grupo de edad de los 6 meses hasta los 12 años, con o sin factores de riesgo.

FUNDAMENTO

La recomendación de ampliar los grupos de edad para incluir al grupo de niños entre 5 y 12 años tiene

como base que entre ellos se generan los niveles más altos de transmisión de la influenza⁶. Cuando se logra reducir la tasa de infección en los niños de edad escolar, mediante un incremento de la cobertura, no solo disminuye el riesgo de contagios (razón de momios [RM]: 0.7; IC 95%: 0.62-0.89), sino que también baja la carga de enfermedad en otras poblaciones no contempladas en el esquema de vacunación³. La inmunización de los escolares podría reducir la frecuencia de casos de influenza entre los contactos intradomiciliarios.

Vacunación en población con antecedente de alergia a la proteína del huevo

RECOMENDACIÓN

Los niños con alergia a la proteína del huevo (APH) deben ser vacunados en una unidad de salud que cuente con capacidad de respuesta para el manejo de una posible reacción anafiláctica y que siga las guías internacionales de vacunación. La vacuna solo está contraindicada en sujetos con antecedente de reacción anafiláctica previa.

FUNDAMENTO

La prevalencia actual de la APH en México (0.4% de la población) es baja⁷. La frecuencia reportada de anafilaxia es de 1.3 casos/1,000,000. La mayoría de estos eventos ocurrió en pacientes con historia documentada de reacciones alérgicas graves al huevo⁸. Las reacciones anafilácticas relacionadas con las vacunas son raras debido al bajo contenido de ovoalbúmina (< 1 mg/dosis)⁹. Sin embargo, se recomienda que se administre la vacuna en hospitales¹⁰.

Vacunación contra influenza durante el embarazo

RECOMENDACIÓN

- La vacuna inactivada debe aplicarse en todas las mujeres embarazadas, independientemente del trimestre de gestación.
- Las mujeres que no se vacunaron durante el embarazo deben recibir una dosis en el periodo posparto o durante la lactancia.

FUNDAMENTOS

La vacuna inactivada contra la influenza ha mostrado ser segura para la madre y el feto. La vacuna contra la influenza no incrementa la muerte fetal, malformaciones congénitas o abortos espontáneos¹¹. Es importante hacer notar que la administración de vacunas de virus vivos está contraindicada durante el embarazo¹².

Debido a que la vacuna contra influenza no se recomienda para < 6 meses de edad, la vacuna debe aplicarse al menos cuatro semanas antes del nacimiento¹². Ensayos clínicos controlados han ratificado la eficacia de la vacunación en embarazadas del 27 al 63% para prevenir la influenza confirmada por laboratorio y del 29% para enfermedad respiratoria aguda en el recién nacido y lactantes, como previamente lo sugerían estudios no aleatorizados^{13,14}. De acuerdo con modelos predictivos de nuestro país, para disminuir la mortalidad materno-fetal se sugiere una cobertura con vacuna de influenza mínima del 80% de las embarazadas y vacunación individual de mujeres en edad fértil¹².

Vacunación del personal de salud en unidades de atención médica

RECOMENDACIÓN

Todos los trabajadores de la salud deben recibir la vacuna, de forma universal y anualmente.

FUNDAMENTO

Los brotes de influenza nosocomial son frecuentes y alcanzan una tasa de ataque que oscila entre el 12 y 60%¹⁵.

Entre los factores más importantes que contribuyen a los brotes nosocomiales de influenza destacan una baja tasa de vacunación y poco apego entre los trabajadores de la salud a las medidas de higiene¹⁶. Aunado al efecto de la pandemia que provocó una disminución del 4.2% en la vacunación del personal de salud¹⁷. En México la adherencia a la vacunación contra la influenza es del 63.5% en los trabajadores sanitarios, la cual es considerada subóptima¹⁸. Lo anterior debido a que se ha demostrado la eficacia de la vacuna (70 al 90.4%) para reducir el número de infecciones por influenza en trabajadores de salud vacunados contra la influenza A(H1N1)^{19,20}.

Aún se debate acerca de las políticas obligatorias de vacunación contra la influenza para aumentar las tasas de vacunación entre el personal de salud y se hacen esfuerzos para poder implementarlas en los hospitales²¹. El beneficio de la vacunación en el personal de salud se extiende a una disminución en las tasas de infección, en los días de ausentismo y en los costos de atención²².

Influenza y comorbilidades

RECOMENDACIÓN

Todos los pacientes con comorbilidades, en especial diabetes *mellitus* (DM), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal, sobrepeso y obesidad, enfermedades cardiovasculares e inmunocomprometidos deben recibir la vacuna contra influenza anualmente.

FUNDAMENTOS

Al ser una enfermedad inflamatoria, la infección por influenza en pacientes con comorbilidades incrementa el riesgo de hospitalización y muerte²³. Las personas que viven con diabetes se benefician de la vacunación para prevenir la hospitalización y la neumonía causadas por el virus de la influenza y esta enfermedad, independientemente de la edad y del estado de control metabólico que tengan²⁴.

Así mismo, el riesgo de hospitalización por influenza es mayor en los pacientes con enfermedad cardiovascular (RM: 1.63; IC 95%: 1.33-2.02)²⁵, asma (RM: 2.25; IC 95%: 1.67-3.03)²⁶, cáncer (RM: 2.25; IC 95%: 1.23-4.11)²⁷, enfermedad renal (RM: 2.11; IC 95%: 1.48-3.01)²⁸, obesidad (IMC > 30; RM: 3.28; IC 95%: 1.73-5.91), como en las personas que padecen obesidad mórbida (RM: 18.4; IC 95%: 7.83-47.4)²⁹. Los pacientes obesos tienen mayor susceptibilidad y peor pronóstico tanto en la infección por influenza como por SARS-CoV-2^{30,31}.

Además de prevenir la muerte, la vacuna previene el riesgo de infarto de miocardio agudo entre un 15 y 45% en población general³². En pacientes con enfermedad coronaria, la vacuna redujo la mortalidad cardiovascular (riesgo relativo [RR]: 0.45; IC 95%: 0.26-0.76)^{33,34}.

No hay información contundente sobre el beneficio de la vacuna de influenza en pacientes con EPOC y asma. Sin embargo, su uso se ha asociado a una disminución de exacerbaciones y hospitalizaciones³⁵.

Tabla 1. Población con comorbilidades que requiere ser vacunada contra influenza

- Asma^{26,38,40}
- Enfermedad cardiovascular (hipertensión)^{25,32,33}
- Enfermedad pulmonar crónica (EPOC)^{36,37}
- Inmunosupresión (incluidas las personas que viven con VIH, trasplantados, pacientes con cáncer)^{27,28,33,34}
- Enfermedad metabólica (incluida diabetes *mellitus*)²⁴
- Enfermedad neuromuscular¹²
- Sobrepeso y cualquier grado de obesidad^{29,31}
- Enfermedad renal²⁸

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Si bien la información no es suficiente, los pacientes con EPOC vacunados contra influenza tienen un 37% menos exacerbaciones que los no vacunados. El riesgo estimado es de 0.82 (IC 95%: 0.79-0.96) para evitar la insuficiencia respiratoria en pacientes con EPOC vacunados contra la influenza³⁶, esto resulta en una disminución del 90% del costo de la atención de las exacerbaciones de EPOC asociadas a hospitalización, por lo que la vacuna es costo-benéfica³⁷.

En los pacientes con asma se ha observado que las hospitalizaciones por exacerbaciones de asma aumentan durante la estación de influenza³⁸. Se ha considerado que la vacunación para prevenir la influenza puede ser un factor protector en asmáticos, aunque los resultados no son concluyentes. En la práctica, la mejor evolución de los asmáticos vacunados que fueron hospitalizados por exacerbación sugiere que la vacunación brinda cierta protección (Tabla 1)^{39,40}.

Vacunación en pacientes que viven con cáncer

RECOMENDACIÓN

Todos los pacientes con cáncer, independientemente de la etapa de tratamiento en que se encuentren, deben recibir la vacuna contra influenza.

FUNDAMENTOS

Se ha demostrado beneficio de la vacunación contra influenza en pacientes con neoplasias independientemente del tipo de cáncer y tratamiento.

Se ha demostrado su beneficio en pacientes con cáncer de colon y recto (RR: 0.5; $p < 0.001$) y en pulmón (RR: 0.428; $p = 0.002$)⁴¹. En pacientes con

tumores sólidos que reciben quimioterapia se ha demostrado disminución de la mortalidad (RM: 0.88; IC 95%: 0.77-0.99)⁴². Además, reduce el número de interrupciones del tratamiento oncológico, independientemente del momento del ciclo de quimioterapia en el que se aplicó la vacuna⁴³.

Discusión

Hemos discutido la evidencia actual y consideramos que las recomendaciones arriba realizadas son sólidas y podría traer beneficios en general a la población mexicana.

Además, la vacuna de influenza ha demostrado ser costo-efectiva al disminuir la mortalidad, los ingresos a hospitalización y la calidad de vida.

Se estimó que, en 2018, los costos médicos directos se estimaron en \$ 3.2 mil millones (\$ 1.5- \$ 11.7 mil millones) y los costos indirectos en \$ 8.0 mil millones (\$ 4.8- \$ 13.6 mil millones)⁴⁴.

En nuestro país un estudio transversal de costo-efectividad mostró que lograr la cobertura de vacunación universal podría prevenir 154,143 ingresos a las salas de emergencias y 97,637 hospitalizaciones, con un ahorro anual de 3,90 a 111,99 millones de USD⁴⁵.

El consenso de los expertos determinó que es recomendable la ampliación de la vacunación en los niños escolares y adolescentes. Esto es similar a lo que se ha recomendado en otros países como Japón⁶. En México se demostró que la ampliación de la vacunación a este grupo de niños es una acción costo-efectiva que podría ahorrar hasta 111.9 millones de dólares⁴⁶.

Es importante reconocer que por cuestiones económicas se deben considerar factores específicos para priorizar la inclusión paulatina de toda la población. El grupo de expertos se adhiere a la recomendación universal propuesta por las agencias de salud internacionales y en el caso del Sector Público en México, solicita que en la medida de lo posible se cuente con un presupuesto que permita cuando menos cumplir el objetivo de ampliar la vacunación contra influenza de los 6 meses a los 12 años de vida y a los grupos con comorbilidades en mayor riesgo.

Finalmente, este grupo de expertos acentúa la necesidad de la vacunación contra influenza previa a la próxima estación 2022-2023, ya que durante la pandemia producida por el SARS-CoV-2, la prevalencia de la mayoría de los virus respiratorios que comúnmente circulan y causan enfermedad respiratoria

Tabla 2. Grupos recomendados que deben recibir la vacuna contra influenza

- Niños entre 6 meses y 5 años 11 meses¹²
- Niños en edad escolar (de 6 a 11 años 11 meses)^{3,6}
- Pacientes que viven con comorbilidades: pacientes con asma⁴⁰, EPOC³⁷, enfermedad cardiovascular (incluida la hipertensión)³⁴, padecimientos que condicionan inmunosupresión (cáncer, trasplantes y VIH), enfermedades metabólicas (particularmente DM, enfermedad renal crónica, sobrepeso y obesidad)^{24,27,28,33}
- Pacientes con alergia a la proteína del huevo^{9,10}
- Adultos mayores de 50 años¹²
- Mujeres embarazadas en cualquier trimestre o semana de gestación¹¹
- Mujeres en el periodo del posparto, incluso lactando¹
- Residentes de asilos y sus cuidadores¹²
- Trabajadores de la salud^{15,17}

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; DM: diabetes mellitus.

aguda ha sido mínima o nula y no se sabe cuál será el curso de la reemergencia de influenza en un futuro cercano y sus consecuencias en una población cuyas defensas contra la influenza muy probablemente han disminuido.

Con base en las evidencias científicas actuales, los grupos recomendados como prioritarios que deberían recibir la vacuna contra influenza se describen en la tabla 2.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los participantes en este panel, que ayudaron en cada una de las etapas del Panel Delphi y a los bibliotecarios que ayudaron con la bibliografía.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por Sanofi Pasteur, México. El patrocinador no tuvo ningún papel en el diseño del manuscrito, ni en la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos, ni en la redacción del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Qualls N, Levitt A, Kanade N, Wright-Jegede N, Dopson S, Biggerstaff M, et al. Community Mitigation Guidelines to Prevent Pandemic Influenza - United States, 2017. *MMWR Recomm Reports*. 2017;66(1):1-34.
- Grohskopf LA, Sokolow L, Broder K, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Reports*. 2018;67(03):1-20.
- Sánchez-Ramos EL, Monárrez-Espino J, Noyola DE. Impact of vaccination on influenza mortality in children. *Vaccine*. 2017;35(9):1287-92.
- Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11:153.
- Antonio-Arques V, Franch-Nadal J, Caylà JA. Diabetes and tuberculosis: a syndemic complicated by COVID-19. *Med Clin (Barc)*. 2021;S0025-7753(21)00208-6.
- Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese Experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001;344(12):889-96.
- Góngora-Meléndez MA, Magaña-Cobos A, Montiel-Herrera JM, Pantoja-Minguela CL, Pineda-Maldonado ML, Piñeyro-Beltrán EE. Alergia a las proteínas del huevo en edad pediátrica. *Rev Alerg Mex*. 2015;62(3):234-50.
- Moro PL, Woo EJ, Marquez P, Cano M. Monitoring the safety of high-dose, trivalent inactivated influenza vaccine in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2011 - 2019. *Vaccine*. 2020;38(37):5923-6.
- Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, Lemire C, Bégin P, et al.; PCIRN (Public Health Agency of Canada/Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network). Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1213-6.
- Greenhawt M, Turner PJ, Kelso JM. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: A practice parameter update 2017. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):49-52.
- Macias AE, Precioso AR, Falsey AR, Global Influenza Initiative. The Global Influenza Initiative recommendations for the vaccination of pregnant women against seasonal influenza. *Influenza Other Respi Viruses*. 2015;9(Suppl 1):31-7.
- Secretaría de Salud. Conoce los grupos prioritarios para vacunarse contra la influenza [Internet]. Gobierno de México, Secretaría de Salud [citado: enero 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/conoce-los-grupos-prioritarios-para-vacunarse-contra-la-influenza>.
- Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, Téguet I, Pasetti MF, Kodio M, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(9):1026-35.
- Steinboff MC, Katz J, Englund JA, Khatry SK, Shrestha L, Kuypers J, et al. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):981-9.
- Javadi W, Ehni J, Gonzalez-Reiche AS, Carreño JM, Hirsch E, Tan J, et al. Real-time investigation of a large nosocomial influenza A outbreak informed by genomic epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2020;30:ciaa1781.
- Vanhems P, Bénet T, Munier-Marion E. Nosocomial influenza: encouraging insights and future challenges. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(4):366-72.
- Kang M, Clark S, Mendoza S, Arocha D, Cutrell JB, Peri TM, et al. Influenza vaccination among healthcare personnel during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;9:1-2.
- Ochoa-Hein E, Gutiérrez-López EN, Torres-Erazo DS, Núñez-Caamal NJ, Martínez-Longoria CA, García-Bonilla LA, et al. Factors associated with influenza vaccination acceptance in Mexican healthcare workers: A multicenter cross-sectional study. *Prev Med*. 2021;148:106560.
- Dini G, Toletone A, Sticchi L, Orsi A, Bragazzi NL, Durando P. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):772-89.
- Maltezou HC, Theodoridou K, Ledda C, Rapisarda V, Theodoridou M. Vaccination of healthcare workers: is mandatory vaccination needed? *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(1):5-13.
- Stead M, Critchlow N, Eadie D, Sullivan F, Gravenhorst K, Dobbie F. Mandatory policies for influenza vaccination: Views of managers and healthcare workers in England. *Vaccine*. 2019;37(1):69-75.
- Laris González A, Villa Guillén M, López Martínez B, Gamíño Arroyo AE, Moreno Espinosa S, Jiménez Juárez RN, et al. Influenza-like illness in healthcare personnel at a paediatric referral hospital: Clinical picture and impact of the disease. *Influenza Other Respi Viruses*. 2018;12(4):475-81.
- Lansbury LE, Brown CS, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza in long-term care facilities. *Influenza Other Respi Viruses*. 2017;11(5):356-66.
- Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:53.
- Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD005050.
- Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD000364.
- Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD008983.
- Ma BM, Yap DYH, Yip TPS, Hung IFN, Tang SCW, Chan TM. Vaccination in patients with chronic kidney disease-Review of current recommendations and recent advances. *Nephrology (Carlton)*. 2021;26(1):5-11.
- Moser JS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Gu W, Hunsberger S, Galán-Herrera JF, et al.; La Red Ili 002 Study Group. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza Other Respi Viruses*. 2019;13(1):3-9.
- Murphy R, Fragaszy EB, Hayward AC, Warren-Gash C. Investigating obesity as a risk factor for influenza-like illness during the 2009 H1N1 influenza pandemic using the Health Survey for England. *Influenza Other Respi Viruses*. 2017;11(1):66-73.
- Guglielmi V, Colangeli L, D'Adamo M, Sbraccia P. Susceptibility and severity of viral infections in obesity: Lessons from influenza to COVID-19. Does leptin play a role? *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3183.
- MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart*. 2016;102(24):1953-6.
- Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD005050.
- Raffoul M, Lin KW. Influenza vaccination for the prevention of cardiovascular disease. *Am Fam Physician*. 2016;93(5):357-8.
- Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster J-M, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):79.
- Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002733.
- Huang HH, Chen SJ, Chao TF, Liu CJ, Chen TJ, Chou P, et al. Influenza vaccination and risk of respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based case-cohort study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(1):22-9.
- Gerke AK, Yang M, Tang F, Foster ED, Cavanaugh JE, Polgreen PM. Association of hospitalizations for asthma with seasonal and pandemic influenza. *Respirology*. 2014;19(1):116-21.
- Suárez-Varela MM, Llopis A, Fernandez-Fabrellas E, Sanz F, Perez-Lozano MJ, Martín V, et al. Asthma and influenza vaccination in elderly hospitalized patients: Matched case-control study in Spain. *J Asthma*. 2018;55(4):391-401.
- Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, El Ferh K, von Wissmann B, McMenamin J, et al. Effectiveness of influenza vaccines in asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;65(8):1388-95.
- Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(10):CD008983.
- Vollaard A, Schreuder I, Slok-Raijmakers L, Opstelten W, Rimmelzwaan G, Gelderblom H. Influenza vaccination in adult patients with solid tumours treated with chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2017;76:134-43.
- Lehrer S, Rosenzweig KE. Influenza vaccination in patients with cancer. *Cancer*. 2017;123(7):1272-3.
- Putri WCWS, Muscatello DJ, Stockwell MS, Newall AT. Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine*. 2018;36(27):3960-6.
- Tapia-Conyer R, Betancourt-Cravioto M, Montoya A, Falcón-Lezama JA, Alfaro-Cortes MM, Saucedo-Martínez R. A call for a reform of the influenza immunization program in Mexico: Epidemiologic and economic evidence for decision making. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):286.
- Falcón-Lezama JA, Saucedo-Martínez R, Betancourt-Cravioto M, Alfaro-Cortes MM, Bahena-González RI, Tapia-Conyer R. Influenza in the school-aged population in Mexico: burden of disease and cost-effectiveness of vaccination in children. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):240.

Parosmia agradable a materia fecal propia posterior a la infección por SARS-CoV-2

José Halabe-Cherem*, Jorge C. Salado-Burbano y Haiko Nellen-Hummel

Departamento de Medicina Interna, The American British Cowdray Medical Center, Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha tenido un impacto mundial trascendente por los millones de muertes que ha causado secundarias a insuficiencia respiratoria. Sin embargo, la enfermedad también se ha asociado a una amplia gama de manifestaciones en otros sistemas. Entre ellas, la presencia de anosmia, la cual ocurre en hasta mitad de los pacientes, se ha vuelto un nuevo dato de alarma para sospechar la infección. Aunque hasta el 90% de los pacientes afectados presentarán mejoría de sus alteraciones olfatorias dentro del mes posterior a su cuadro, la variedad y gravedad de alteraciones olfatorias claramente no pueden resumirse en la dicotomía de tener o no anosmia. Las parosmias son un tipo de alteración olfatoria caracterizadas por percepciones alteradas de los olores, las cuales pueden reflejar tanto daño a algún nivel del tracto olfatorio, así como la posibilidad de reversibilidad de dicho daño. En el presente manuscrito se describen las posibles alteraciones olfatorias asociadas a COVID-19, su fisiopatología, y potencial significancia clínica.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Trastornos olfatorios. Parosmia. Materia fecal.

Pleasant parosmia with regard to own stool after SARS-CoV-2 infection

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has had a significant global impact due to the millions of deaths it has caused secondary to respiratory failure. However, the disease has also been associated with a wide array of manifestations in other organ systems. Among them, the presence of anosmia, which occurs in up to half the patients, has become a new sign of alarm to suspect the infection. Although up to 90% of affected patients will experience an improvement of their olfactory alterations within a month after the infection, the variety and severity of olfactory disturbances clearly cannot be summarized by the dichotomy of having anosmia or not. Parosmias are a type of olfactory dysfunction characterized by altered perception of odors, which can reflect both damage at some level of the olfactory tract, as well as the possibility of reversibility of said damage. The present manuscript describes possible olfactory disturbances associated with COVID-19, their pathophysiology, and potential clinical significance.

KEY WORDS: COVID-19. Olfactory disorders. Parosmia. Fecal matter.

Correspondencia:

*José Halabe Cherem

E-mail: jhalabe@hotmail.com

Fecha de recepción: 29-09-2021

Fecha de aceptación: 07-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000624

Gac Med Mex. 2021;157:657-659

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Más de un año ha transcurrido desde que se reportaron los primeros casos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en Wuhan, China, en diciembre del 2019. Desde entonces una pandemia ha sobrepasado al mundo, afectado a billones de personas, y causando la muerte de millones. Aunque el alto impacto de la enfermedad se ha atribuido principalmente a sus manifestaciones pulmonares, se ha vuelto evidente que la COVID-19 es una enfermedad potencialmente multisistémica, capaz de causar trastornos musculoesqueléticos, pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinales, renales, neurológicos, cutáneos, endocrinos, hematológicos e inmunitarios¹.

Aproximadamente uno de cada dos pacientes con COVID-19 presentarán anosmia. Consecuentemente, una pérdida o cambio nuevo del sentido del olfato se ha vuelto un síntoma altamente sugestivo de la infección², causando el que los pacientes se realicen pruebas diagnósticas y se aislen de los demás. Hasta el 90% de los pacientes experimentarán una recuperación significativa del sentido del olfato dentro de las cuatro semanas posteriores a su infección.

El patógeno responsable de la COVID-19, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), utiliza proteínas *spike* presentes en su superficie para acoplarse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Dicho receptor se expresa en varios tejidos corporales, incluyendo los bulbos olfatorios, epitelio de la vía aérea, parénquima pulmonar, endotelio vascular, riñón, intestino delgado y sistema nervioso central (SNC)³.

Dentro del SNC, el receptor de ACE2 se expresa en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos; y se concentra en la sustancia negra, ventrículos, giro temporal medio y corteza cingulada posterior. Hay varios mecanismos plausibles por los cuales el virus puede lograr la neuroinvasión, incluyendo la entrada por el nervio olfatorio, transferencia sináptica a lo largo de neuronas infectadas, migración leucocitaria a través de la barrera hematoencefálica e infección del endotelio vascular³.

Aunque los síntomas olfatorios asociados con COVID-19 comúnmente han sido descritos como una pérdida súbita del olfato o gusto, existen una amplia gama de manifestaciones de disfunción quimiosensitiva. Estos incluyen al olfato ortonasal o retronasal alterado, gusto alterado, parosmia, parageusia y fantosmia. Además de los distintos tipos de alteraciones, también existen distintos niveles de gravedad, como la hiposmia, anosmia, hiperosmia, hipogeusia y ageusia⁴.

Aunque la mayoría de los pacientes que presentan disfunción olfatoria asociada a la infección por SARS-CoV-2 pueden identificar al síntoma fácilmente, los instrumentos para poder medir dicha afección de manera objetiva (p. ej., herramientas de valoración psicofísicas que valoran por lo menos uno de los siguientes: umbral, discriminación o identificación de olores) a menudo no están disponibles, al igual que los profesionales de la salud capacitados para poder realizar este tipo de pruebas. Adicionalmente, el potencial que tiene el virus para causar insuficiencia respiratoria y la dificultad añadida de tener que trabajar con equipo de protección personal a menudo limitan que tan detallada puede ser la exploración física o historia clínica de estos pacientes, pudiendo afectar que tanta información se recaba con respeto a alteraciones olfatorias⁴.

Tras atender más de tres mil pacientes con COVID-19, notamos una manifestación distintiva de la recuperación olfatoria. Más de 20 pacientes acudieron a citas de seguimiento reportando que los últimos olores que recuperaron la capacidad de poder apreciar fueron los de sus propios cuerpos, y en particular, de su materia fecal. Varios de estos pacientes también reportaron que estos olores incluso ya les parecían agradables.

Estos casos de disfunción olfatoria se considerarían parosmias, es decir, la percepción alterada de un olor. Otros términos relacionados que considerar incluyen disosmia/cacosmia (una percepción usualmente desagradable de un olor) y fantosmia (la percepción de un olor no existente). Se cree que las parosmias ocurren debido a disparos efápticos en neuronas desmielinizadas, es decir, cortocircuitos eléctricos no mediados por neurotransmisores. De manera paradójica, la presencia de estos síntomas a menudo sugiere daño a estructuras del tracto olfatorio, al igual que el potencial de estas estructuras para poder sanar. Dicho proceso puede tomar años, pero en algunos casos el daño puede ser irreversible dependiendo de la causa⁵.

Las parosmias agradables se consideran raras y se desconoce si conllevan una significancia distinta a las disosmias (desagradables) más comúnmente descritas. Otro factor interesante que considerar es que los pacientes refieren estas parosmias al oler su propia materia fecal. Más allá de considerarse un material de desperdicio genérico resultante del proceso digestivo, la materia fecal tiene el potencial de reflejar varios aspectos de la salud general de un individuo. La genética, dieta, proceso digestivo y microbioma de un

paciente pueden influir en varios aspectos de la homeostasis, incluyendo su metabolismo, salud del aparato digestivo, efectos neuronales e inflamación⁶. Considerando el interés reciente que se ha tenido por investigar los potenciales usos de los trasplantes de microbiota fecal, cada vez se vuelve más claro que la materia fecal no solo es un material de desperdicio, y que de hecho puede tener un rol tanto fisiológico como patológico en la vida de las personas. La razón para la especificidad de los síntomas de nuestros pacientes (p. ej., parosmias que ocurren con el olor de la materia fecal) no es clara, pero podría representar cambios en los elementos previamente mencionados relevantes para la composición fecal. Estas parosmias inusualmente agradables incluso podrían representar la habilidad para detectar dichos cambios.

Las alteraciones en el olfato tienden a volverse más frecuentes conforme las personas envejecen, pero también pueden asociarse a ciertas patologías como traumatismos craneoencefálicos, exposición a ciertos medicamentos o toxinas (incluyendo al consumo crónico de alcohol y tabaquismo), varios trastornos neurodegenerativos (incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal), esclerosis múltiple, migraña, epilepsia, diabetes *mellitus*, hipotiroidismo, enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica y deficiencia de vitamina B12 o folato⁷.

Todavía no se sabe con certeza por qué algunos pacientes desarrollan anosmia durante la infección por SARS-CoV-2 y otros no. Además, no se sabe si el haber presentado este síntoma pudiera asociarse a futuro con alguna de las comorbilidades previamente mencionadas. Las parosmias agradables a olores corporales propios descritas por nuestros pacientes durante su etapa de recuperación olfatoria no parecen haber sido previamente descritas y la significancia de dicho síntoma también continúa siendo un enigma.

Consideramos de interés el reportar este síntoma aparentemente no descrito para documentar su existencia y mantenerlo en mente junto con las otras

alteraciones olfatorias conforme se sigue brindando atención y dando seguimiento a los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Además, el darle mayor reconocimiento a estas parosmias agradables podría contribuir al estudio y entendimiento de otros trastornos olfatorios.

Financiamiento

No se contó con ningún financiamiento para la elaboración del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(6):315-32.
2. Walker A, Pottinger G, Scott A, Hopkins C. Anosmia and loss of smell in the era of covid-19. *BMJ*. 2020;370:m2808.
3. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018-27.
4. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19 - Diagnosis and Management. *JAMA*. 2020;323(24):2512-4.
5. Hawkes C. Parosmia: treatment, mechanism, and types. *BMJ*. 2020;371:m4739.
6. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(1):55-71.
7. DeVere R. Disorders of taste and smell. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(2):421-26.

Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños

Proposal for the management of COVID-19-associated coagulopathy in children

Susana Palomino-Nolasco^{1*}, Gerado M. Pacheco-González¹ y Claudia V. Saldaña-Díaz²

¹Facultad de Medicina, Universidad Privada San Juan Bautista; ²Unidad Funcional de Investigación Nacional Materno Perinatal. Lima, Perú

Estimado editor,

Luego de haber revisado el artículo escrito por Ávila, et al. «Propuestas para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños» consideramos resaltar en tres puntos las complicaciones trombóticas por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) asociada a síndrome de dificultad respiratoria aguda que requiere de una estrategia terapéutica anticoagulante.

- La inflamación pulmonar genera daño de la vasculatura pulmonar y desencadena una trombosis seguida de un estado de hipercoagulabilidad que se manifiesta con trombocitopenia y niveles elevados de fibrinógeno y dímero D¹.
- El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) activa el sistema fibrinolítico de forma anormal, ya que los depósitos de fibrina intrapulmonar se recambian a una fibrina anormal responsable de la coagulopatía².
- Es necesario una anticoagulación profiláctica con enoxaparina, ya que en niños y adolescentes

se ha descrito un síndrome semejante a la enfermedad de Kawasaki³.

Las complicaciones trombóticas y el daño pulmonar por la infección por SARS-CoV-2 se relacionan, por lo que se requiere un manejo profiláctico anticoagulante.

Financiamiento

Los autores declaran que no existió financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15-27.
2. Levi M, Thachil J. Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy—Either, Neither, or Both. *Semin Thromb Hemost*. octubre de 2020;46(07):781-4.
3. Cervera Ubierna A. Tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediátrica México*. 29 de junio de 2020;41(4S1):121.

Correspondencia:

*Susana Palomino-Nolasco

E-mail: Susan.palomino19@gmail.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 22-06-2021

Fecha de aceptación: 06-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000393

Gac Med Mex. 2021;157:660

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Anticoagulación profiláctica en pacientes hospitalizados durante la COVID-19: menos es mejor

Prophylactic anticoagulation in hospitalized patients with COVID-19: less is better

Mateo Porres-Aguilar^{1*}, Orlando R. Pérez-Nieto², Javier E. Anaya-Ayala³, Eder I. Zamarrón-López⁴, Thierry Hernández-Gilsou⁵ y Moisés Aurón⁶

¹Department of Internal Medicine, Division of Hospital Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso, Texas, EE.UU.;

²Departamento de Cuidados Intensivos y Medicina Crítica, Hospital San Juan del Río, Qro., México; ³Departamento de Cirugía, Sección de Cirugía Vascular y Terapia Endovascular; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, Méx., México; ⁴Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Crítica, Hospital CEMAIN-Tampico y Hospital IMSS n.º 6, Ciudad Madero, Tamps., México; ⁵Departamento de Medicina de Emergencias, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, Méx., México; ⁶Department of Hospital Medicine and Pediatric Hospital Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EE.UU.

Leímos con interés el artículo publicado por Ignacio-Ibarra, et al.¹. Los autores proponen anticoagulación terapéutica con heparinas y/o rivaroxabán para pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) sin mejoría clínica o con dímero D > 3,000 ng/ml. Queremos compartir lo siguiente: recientemente se publicó el estudio ACTION, que comparó tratamiento anticoagulante a dosis terapéuticas vs. profilácticas en 615 pacientes². El objetivo primario fue analizar jerárquicamente la mortalidad, tiempo hospitalario y suplemento de oxígeno a 30 días. El 90% de los pacientes con estrategia de anticoagulación terapéutica recibió rivaroxabán 20 mg vía oral al día. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al objetivo primario compuesto: estrategia terapéutica 34.8% vs. estrategia profiláctica 41.3% (*odds ratio* [OR]: 0.86; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.59-1.22; *p* = 0.40). Sin embargo, existió diferencia significativa entre ambos grupos relacionada con los objetivos de seguridad, hemorragia mayor o clínicamente relevante: estrategia terapéutica 8% vs. estrategia profiláctica 2% (OR: 3.6; IC 95%: 1.61-8.27, *p* = 0.001)². Estos resultados muestran que una estrategia de anticoagulación con dosis terapéutica no confirió beneficio en comparación a una estrategia de tromboprolifaxis convencional².

Consideramos que se debe mantener cautela en las estrategias de tromboprolifaxis COVID-19 debido al alto riesgo de eventos adversos, el cual puede superar

su beneficio en el contexto de escenarios clínicos difíciles. Se sugiere evitar dichas estrategias basadas solamente en niveles elevados de dímero D o falta de mejoría clínica. La anticoagulación terapéutica permanece reservada para eventos trombóticos agudos debidamente diagnosticados. Próximas publicaciones de resultados de ensayos multiplataforma, adaptativos, prospectivos, aleatorizados (REMA-CAP, ATTACC y ACTIV-4a) brindarán evidencia más sólida sobre estrategias tromboprolifácticas para estos pacientes³.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ignacio-Ibarra G, García-Lee MT, González-Ávila AI, García-Chávez J, Guzmán-Chores L, Cruz CL, et al. Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en adultos. *Gac Med Mex.* 2021;157:209-14.
2. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397:2253-63.
3. Porres-Aguilar M, Pérez-Nieto OR, Zamarrón-López ÉI, Namendys-Silva SA. Thromboprophylaxis strategies for COVID-19 patients. *Arch Med Res.* 2021; Jul 5: S0188-4409(21)00146-6. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.06.011. Online ahead of print.

Correspondencia:

*Mateo Porres-Aguilar

E-mail: mporres1980@gmail.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 26-07-2021

Fecha de aceptación: 11-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000467

Gac Med Mex. 2021;157:661

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com