Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

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

En este número:

- Tamizaje cardiaco neonatal en México
- Índice triglicérido-glucemia en la mortalidad por infarto agudo del miocardio
- Trasplante de corazón en México. Análisis de la productividad 2006-2019
- Eliminación de la hepatitis C en usuarios de drogas en México durante la pandemia de COVID-19

Volumen 158 - N.º 2 • Marzo - Abril 2022
ISSN: 0016-3813 • www.gacetamedicademexico.com

FUNDADA EN 1864

Gaceta Médica de México

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

Volumen 158 - N.º 2 | Marzo-Abril 2022 | 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 Vildosóla

EDITOR / *EDITOR IN CHIEF*

Alejandro Treviño Becerra

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
Pediatría

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
Radiologia 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 Rios
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
Cirugia 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 Permanyer 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

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

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

www.permanyer.com

TCF Impreso en papel totalmente libre de cloro

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

Edición impresa en México
ISSN: 0016-3813
Ref.: 6963AX212

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.

© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer.
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.

FUNDADA EN 1864

Gaceta Médica de México

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

Volumen 158 - N.° 2 | Marzo-Abril 2022 | ISSN: 0016-3813 | www.anmm.org.mx

Editorial

Tamizaje neonatal cardiaco en México, una herramienta para el diagnóstico temprano de cardiopatías críticas 67
Jesús De Rubens-Figueroa, Moisés Mier-Martínez, María G. Jiménez-Carbajal y Humberto García-Aguilar

Artículos originales

Caracterización clínica y sociodemográfica de mujeres embarazadas con COVID-19 hospitalizadas 72
Gaudencio Gutiérrez-Alba, José A. Muños-Hernández, Sealtiel Armenta-Arellano, Alejandro R. del Ángel-Aguilar, José B. Ramírez-Cabrera, Romana Gutiérrez-Polo y Patricia Pavón-León

Comportamiento de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en trabajadores de salud pre y posvacunación en un centro oncológico de Guatemala 81
César C. Carías-Alvarado, Francisco López-Hun, Fabiola Valvert, Juan C. Barrios-Menéndez, Alba Kihn-Alarcón, Vicky de Falla, Ximing Xu y Karla Escobar-Castro

Impacto del índice triglicéridos-glucemia en la mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo del miocardio. Resultados del registro multicéntrico RECUIMA 86
Geovedy Martínez-García, Miguel Rodríguez-Ramos, Maikel Santos-Medina, Lázaro A. Mata-Cuevas, Annia M. Carrero-Vázquez y Yanitsy Chipi-Rodríguez

Trasplante de corazón en México. Análisis de la productividad 2006-2019 y comparativa panamericana e ibérica 93
Rubén Argüero-Sánchez, Enrique M. Olivares-Durán y Omar Sánchez-Ramírez

Los receptores acoplados a proteínas G como blanco terapéutico 101
Rocío Alcántara-Hernández, David A. Hernández-Espinosa, Luz del C. Medina y Jesús A. García-Sáinz

Inmunorreactividad antineural sérica en pacientes con fibromialgia. Estudio preliminar 108
Dora L. de la Cruz-Aguilera, Danelia Mendieta-Cabrera, Citlali E. Rodríguez-Pérez, Francisco Martínez-Flores, María E. Hernández-Gutiérrez, Enrique Becerril-Villanueva, Gilberto Pérez-Sánchez, Lenin Pavón-Romero y Lucinda Aguirre-Cruz

Comunicación breve

Eliminación de la hepatitis C en usuarios de drogas inyectadas en México durante la pandemia de COVID-19 115
Lara K. Márquez, Annick Borquez, Clara Fleiz, Carlos Magis-Rodríguez, Gudelia Rangel, Steffanie A. Strathdee y Natasha K. Martin

Carta al editor

Afecciones de la salud mental debidas a la enfermedad del coronavirus 2019 119
Melecio B. Carlos-Reyes y Liliana R. Carlos-Gutierrez

SINCE 1864

Gaceta Médica de México

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

Volume 158 - No. 2 | March-April 2022 | ISSN: 0016-3813 | www.anmm.org.mx

Editorial

Neonatal cardiac screening in Mexico, a tool for critical heart disease early diagnosis 67
Jesús De Rubens-Figueroa, Moisés Mier-Martínez, María G. Jiménez-Carbajal, and Humberto García-Aguilar

Original articles

Clinical and sociodemographic characterization of pregnant women hospitalized with COVID-19 72
Gaudencio Gutiérrez-Alba, José A. Muños-Hernández, Sealtiel Armenta-Arellano, Alejandro R. del Ángel-Aguilar, José B. Ramírez-Cabrera, Romana Gutiérrez-Polo, and Patricia Pavón-León

Anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies pre- and post-vaccination behavior in health workers from a Guatemalan cancer center 81
César C. Carías-Alvarado, Francisco López-Hun, Fabiola Valvert, Juan C. Barrios-Menéndez, Alba Kihn-Alarcón, Vicky de Falla, Ximing Xu, and Karla Escobar-Castro

Triglycerides-glucose index impact on in-hospital mortality in acute myocardial infarction. Results from the RECUIMA multicenter registry 86
Geovedy Martínez-García, Miguel Rodríguez-Ramos, Maikel Santos-Medina, Lázaro A. Mata-Cuevas, Annia M. Carrero-Vázquez, and Yanitsy Chipi-Rodríguez

Heart transplantation in Mexico. 2006-2019 productivity analysis and Pan American and Iberian comparison 93
Rubén Argüero-Sánchez, Enrique M. Olivares-Durán, and Omar Sánchez-Ramírez

G protein-coupled receptors as therapeutic target 101
Rocío Alcántara-Hernández, David A. Hernández-Espinosa, Luz del C. Medina, and Jesús A. García-Sáinz

Serum anti-neural immunoreactivity in patients with fibromyalgia. Preliminary study 108
Dora L. de la Cruz-Aguilera, Danelia Mendieta-Cabrera, Citlali E. Rodríguez-Pérez, Francisco Martínez-Flores, María E. Hernández-Gutiérrez, Enrique Becerril-Villanueva, Gilberto Pérez-Sánchez, Lenin Pavón-Romero, and Lucinda Aguirre-Cruz

Brief communication

Hepatitis C elimination among people who inject drugs in Mexico during the COVID-19 pandemic 115
Lara K. Márquez, Annick Borquez, Clara Fleiz, Carlos Magis-Rodríguez, Gudelia Rangel, Steffanie A. Strathdee, and Natasha K. Martin

Letter to the editor

Mental health conditions due to coronavirus disease 2019 119
Melecio B. Carlos-Reyes and Liliana R. Carlos-Gutierrez

Check for updates

EDITORIAL

Tamizaje neonatal cardiaco en México, una herramienta para el diagnóstico temprano de cardiopatías críticas

Neonatal cardiac screening in Mexico, a tool for critical heart disease early diagnosis

Jesús De Rubens-Figueroa, Moisés Mier-Martínez, María G. Jiménez-Carbajal y Humberto García-Aguilar*

Comité de Tamiz Neonatal Cardiaco en México, Ciudad de México, México

El pasado 1 de junio de 2021, en el Diario Oficial de la Federación se publicó la reforma al artículo 61 de la Ley General de Salud, en la cual se establece la obligatoriedad en México de la realización del tamiz neonatal cardiaco (TNC) a todos los recién nacidos, a fin de diagnosticar en forma oportuna cardiopatías congénitas críticas (CCC) en las primeras horas del nacimiento. El objetivo del presente escrito es brindar la información científica y legal para la creación de la norma oficial mexicana relativa a esta prueba.

Uno de cada 33 recién nacidos presenta una malformación congénita, de las cuales las cardiopatías congénitas son las más frecuentes: su incidencia se estima en 1 % de los recién nacidos (18 000 a 20 000 casos al año en México) y de estos, 25 % se considera con enfermedad grave (4500 a 5000 niños al año),[1] que de no detectarse en forma temprana tiene un alto riesgo de ocasionar la muerte en los primeros días o semanas de vida. En México, durante las primeras 24 a 48 horas de su nacimiento la mayoría de los recién nacidos son egresados a su domicilio en aparente buen estado de salud; uno de cada tres recién nacidos con cardiopatía son dados de alta sin diagnóstico.[2] La intención del TNC es la detección de la cardiopatía grave antes del egreso hospitalario.

El TNC es un método no invasivo basado en la oximetría de pulso, efectivo para el diagnóstico temprano de CCC que pueden requerir cirugía o cateterismo de inmediato; reduce en 33 % las muertes infantiles, evita ingresos a la unidad de terapia intensiva y daño neurológico.[3,4] La oximetría de pulso y el índice de perfusión (IP) son técnicas no invasivas que miden la saturación de oxígeno (SaO_2), muy útiles para el diagnóstico de CCC. La SaO_2 es la relación porcentual entre la concentración de hemoglobina oxigenada y hemoglobina reducida; muestra la cantidad de oxígeno que pasa desde los alveolos a la sangre y se disuelve en los tejidos. El IP es la relación de fuerza pulsátil/no pulsátil; un índice bajo sugiere vasoconstricción periférica-hipovolemia grave y un índice alto, vasodilatación.[5] En los últimos años se han desarrollado nuevos equipos con tecnología de extracción de señal, la cual permite tener una saturación efectiva arterial sin considerar el "ruido o artefacto" que puede generar la sangre venosa, lo que permite el monitoreo más exacto en estados de hipoperfusión a diferencia de los oxímetros de pulsos convencionales.

En 2007 se determinó que el TNC tiene una sensibilidad de 63 % y una especificidad de 99.8 %. En el estudio se aclara que se encontró 0.2 % de resultados falsos-positivos.[6]

En 2009, en Dinamarca se identificó una alta contribución de la oximetría de pulso: con su realización no se presentaron fallecimientos, pero sin la oximetría fallecieron cinco pacientes.[4]

Desde 2011, la agencia Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, avalada por la Academia Americana de Pediatría, la Asociación Americana de Corazón y el Colegio Americano de Cardiología, logró la legislación para la realización del TNC, con campañas para el adiestramiento del personal.[7]

En 2012, en una revisión sistemática se corroboró la alta especificidad (99 %) y la tasa baja de resultados falsos-positivos (0.14 %) de los estudios de

Correspondencia:
*Jesús De Rubens-Figueroa
E-mail: derubens@hotmail.com

Fecha de recepción: 26-01-2022
Fecha de aceptación: 27-01-2022
DOI: 10.24875/GMM.22000026

Gac Med Mex. 2022;158:67-71
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 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/).

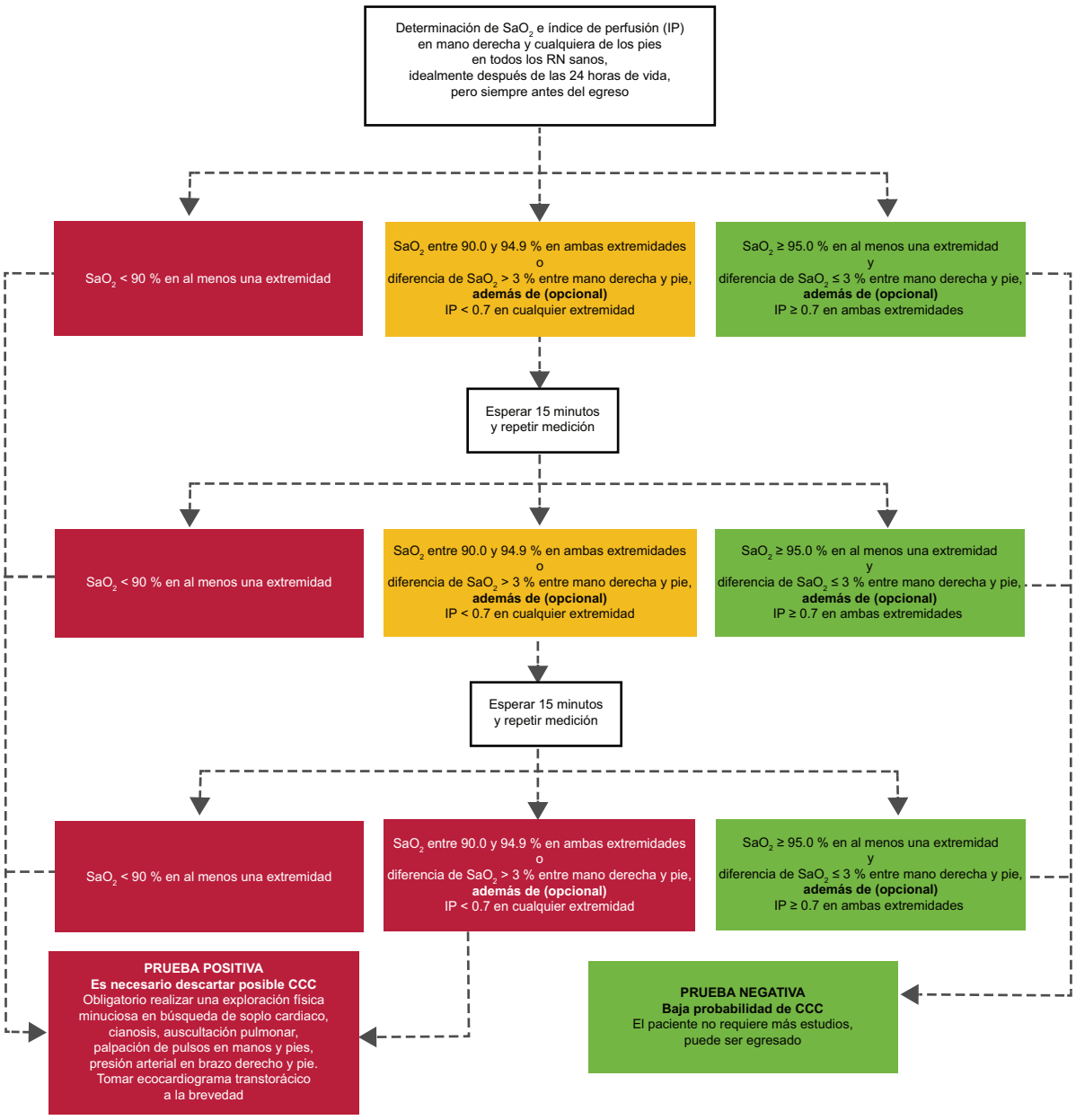

Figura 1. *Algoritmo del TNC en México en ciudades ubicadas a una altitud < 1500 m s. n. m.*

TNC, cuya realización no se recomienda antes de las 24 horas del nacimiento.[8]

Desde 2014, la Organización Panamericana para la Salud ha trabajado en el manejo de los defectos congénitos, entre ellos las cardiopatías congénitas. En ese mismo año, en la revista *Pediatrics*, de la Academia Americana de Pediatría, se mencionó como cambios normales una saturación de 96 % a nivel del mar, de 92 a 93 % a 1500 m s. n. m. y de 88 % por arriba de los 3000 m s. n. m.; también se indicó la menor saturación y sensibilidad a mayor altitud.[9] En 2017, en *JAMA* se indicó que las muertes tempranas por CCC disminuyeron a 33.4 % y que la muerte neonatal por otras causas también disminuyó a 21.4 % con la utilización del TNC.[10]

En una revisión publicada en 2018 y basada en el sistema de Cochrane, se encontró 0.14 % de resultados falsos-positivos en 436 758 neonatos, porcentaje que mejoró con el segundo muestreo. Se encontró que de 10 000 pacientes, seis tuvieron CCC.[11]

Hasta 2021 se ha mencionado la utilización del TNC en Europa y países de Asia, con el beneficio

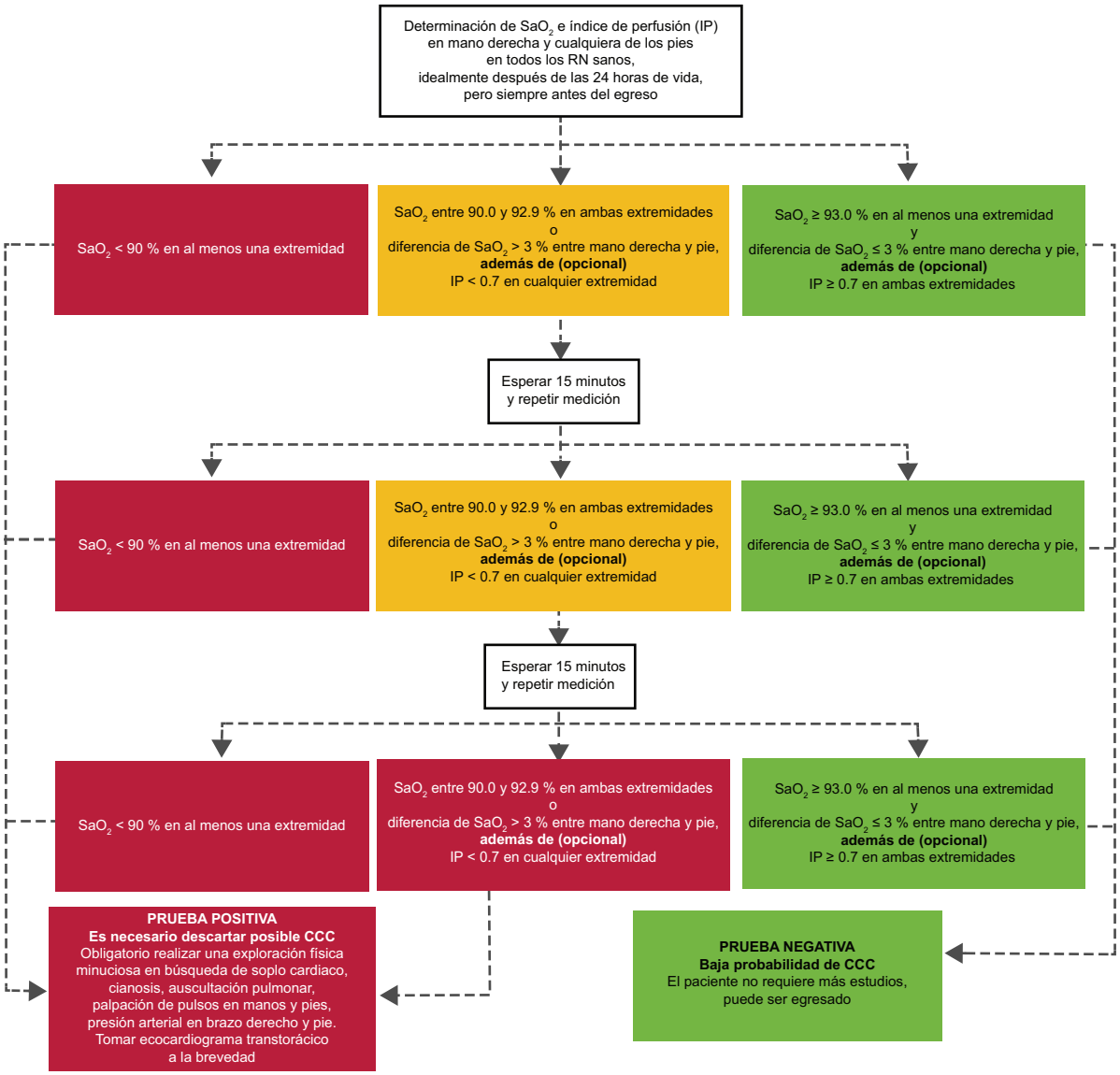

Figura 2. *Algoritmo del TNC en México en ciudades ubicadas a una altitud > 1500 m s. n. m.*

adicional de detectar sepsis, infecciones respiratorias o afecciones pulmonares.[12]

En 2014, en México se inició un programa estatal de TNC en Jalisco, Baja California Sur, Hidalgo y posteriormente en otros estados.

El equipo de consenso en México recomienda que el TNC se realice a todos los recién nacidos sanos mayores de 36 semanas, que no se encuentren en terapia intensiva, mediante una oximetría diferencial en miembro superior derecho y miembros inferiores, idealmente después de las 24 horas del nacimiento o antes del egreso hospitalario. Asimismo, como complemento del tamizaje se propone la medición del IP, el cual incrementa la sensibilidad para la detección de cardiopatías congénitas obstructivas izquierdas (Figura 1).[13] Deberá realizarse el TNC un día antes del egreso de los pacientes que hayan permanecido en la unidad de cuidados intensivos neonatales o la unidad de terapia intensiva, independientemente de la edad, los cuales no deberán requerir oxígeno suplementario al menos 24 horas antes del egreso. Se recomienda la realización de un ecocardiograma para el diagnóstico preciso de la cardiopatía.[11]

Dado que la altitud sobre el nivel del mar es un factor para la saturación arterial,[14] sugerimos un algoritmo diagnóstico adaptado a la altitud, ya que 53 % de la población en México vive a una altitud

≥ 1500 m s. n. m., en donde la diferencia consiste en que el punto de corte disminuye 3 %. De resultar positivo el tamizaje (< 90 % de saturación o > 3 % de saturación diferencial en ambas extremidades e IP < 0.7), se deberá realizar ecocardiograma para el diagnóstico preciso e inicio inmediato del tratamiento, ya sea intervencionista o quirúrgico (Figura 2), con lo cual, además, se evitará daño pulmonar, sepsis temprana, deterioro clínico y retinopatía (principal causa de ceguera en México, en la cual la saturación no debe ser > 95 %).

De tener un TNC positivo, se deberá iniciar con prostaglandinas E1 en infusión intravenosa, realizar un ecocardiograma y enviar al paciente a un centro hospitalario de referencia cardiovascular.

En cuanto al análisis costo-beneficio, se estima que la aplicación de cada prueba de oximetría de pulso, junto con el estudio de ecocardiografía en los casos positivos, tendría un costo de 29.3 $MXN por cada recién nacido; en tanto, la detección tardía se asocia a 52 % más de ingresos hospitalarios, 18 % más de días-hospital y 35 % más de costos hospitalarios. Lo anterior significa una erogación de 12 mil millones de pesos mexicanos en un periodo de cinco años, aunada a una mayor morbilidad y mortalidad para los bebés con CCC.[15]

En el programa de tamizaje nacional se obtendrán mejores resultados con la integración de los equipos multidisciplinarios, la familia y las instituciones.

Las bases científicas y normativas sobre el TNC aquí descritas han sido analizadas, integradas y adaptadas a la población mexicana de acuerdo con sus características, por un amplio grupo de médicos, legisladores, personal paramédico e integrantes de organizaciones no gubernamentales, nacionales e internacionales, encaminados a proponer y materializar la norma oficial mexicana, con la intención de su aceptación y publicación antes del primero de junio de 2022, conforme lo establecido en el Diario Oficial de la Federación.

Conclusiones

Dar a conocer la importancia y obligatoriedad de la realización del TNC e IP a todos los recién nacidos en México, permitirá concientizar a la población y a la comunidad médica sobre el diagnóstico y tratamiento temprano de las CCC, lo que redituará en una disminución importante de la morbilidad y mortalidad de los pacientes. De esta manera, el TNC se suma a los tamices metabólico, auditivo y oftalmológico identificados por la Ley General de Salud en México y considerados en la Norma oficial mexicana NOM-034-SSA2-2013. Los autores agradecen a todo el equipo de trabajo del Comité de Tamiz Neonatal Cardiaco en México, por su contribución para esta editorial.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el equipo de trabajo del Comité de Tamiz Neonatal Cardiaco en México, por su contribución para esta editorial.

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 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. Mendieta G, Santiago E, Mendieta H, Dorantes R, Ortiz G, Otero G. Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños nacidos en dos hospitales del Estado de México. Gac Med Mex. 2013;149:617-623.
2. BD 2017 Congenital Heart Disease Collaborators. Global, regional and national burden of congenital heart disease, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4:185-200.
3. Mahle TW, Newburger WJ, Matherne PG, Smith CF, Hoke RT, Koppel R, et al. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association an American Academy of Pediarics. Circulation. 2009;120:447-458.
4. Granelli WA, Wennergren M, Sandberg K, Mellander M, Bejlum C, Inganäs L, et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39,821 newborns. BMJ. 2009;338:a3037.
5. Siefkes H, Kair L, Tancrede DJ, Vázquez B, García L, Beford-Mu C, et al. Oxygen saturation and perfusion index-based enhanced critical congenital heart disease screening. Am J Perinatol. 2020;37:158-165.
6. Thangartinam S, Daniels J, Ewer KA, Zamora J, Khan SK. Accuracy of pulse oximetry in screening for congenital heart disease in asymptomatic newborns: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92:F176-F180.

7. Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, Cooley WC, Kumar P, Morrow WR, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. Pediatrics. 2011;128:e1259-1267.
8. Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, Khan SK, Ewer KA. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379:2459-2464.
9. Wright J, Kohn M, Niermeyer S, Rausch CM. Feasibility of critical congenital heart disease newborn screening at moderate altitude. Pediatrics. 2014;133:e561-569.
10. Abouk R, Grosse DS, Ailes CE, Oster EM. Association of US State implementation of newborn screening policies for critical congenital heart disease with early infant cardiac deaths. JAMA. 2017;318:2111-2118.
11. Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernández PL, Thangaratinam S, Ewer AK. Cochrane Database Syst Rev. 2018;3:CD011912.
12. Gopalakrishnan S, Karmani S, Pandey A, Singh N, Kumar RJ, Praveen R, et al. Pulse oximetry screening to detect critical congenital heart diseases in asymptomatic neonates. Med J Armed Forces India 2021;77:214-219.
13. Uygur O, Koroglu AO, Levent E, Tosyali M, Akisu M, Yalaz M, et al. The value of peripheral perfusion index measurements for early detection of critical cardiac defects. Pediatr Neonatol. 2019;60:68-73.
14. Paranka SM, Brown MJ, White DR, Park VM, Kelleher SA, Clark HR. The impact of altitude on screening for critical congenital heart disease. J Perinatol. 2018;38:530-536.
15. Reeder RM, Kim J, Nance A, Krikov S, Feldkamp LM, Randall H, et al. Evaluating cost and resource use associated with pulse oximetry screening for critical congenital heart disease: empiric estimates and sources of variation. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2015;103:962-971.

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización clínica y sociodemográfica de mujeres embarazadas con COVID-19 hospitalizadas

*Gaudencio Gutiérrez-Alba,[1] José A. Muños-Hernández,[1] Sealtiel Armenta-Arellano,[1] Alejandro R. del Ángel-Aguilar,[2] José B. Ramírez-Cabrera,[2] Romana Gutiérrez-Polo[3] y Patricia Pavón-León[1]**

[1]Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana; [2]Dirección de Atención Médica, Servicios de Salud de Veracruz; [3]Dirección de Atención Médica, Subdirección de Atención Hospitalaria, Servicios de Salud de Veracruz. Xalapa, Veracruz, México

Resumen

Introducción: *En las mujeres embarazadas se identifica mayor riesgo de desarrollar infecciones respiratorias virales.* **Objetivo:** *Analizar características sociodemográficas, evolución, manifestaciones clínicas y complicaciones en mujeres embarazadas con COVID-19 que fueron hospitalizadas.* **Métodos:** *Estudio en 11 hospitales públicos; se incluyeron variables sociodemográficas, comorbilidades, síntomas y signos, hallazgos de laboratorio y gabinete, características del embarazo, tratamiento y desenlace de la gestación.* **Resultados:** *La edad osciló entre 15 y 40 años; 85.1 % cursaba el tercer trimestre del embarazo, 11.9 % el segundo y 3 % el primero; 27 % presentó alguna comorbilidad como obesidad, hipertensión o asma; 89.5 % presentó fiebre, 73.1 % tos, 44.8 % disnea, 43.3 % cefalea y 35.8 % mialgias. Los diagnósticos fueron enfermedad leve (55.2 %), neumonía leve (26.9 %), neumonía severa (10.4 %), neumonía severa con síndrome de distrés respiratorio agudo (4.5 %) y neumonía severa con choque séptico (3 %); 76.2 % recibió soporte de oxígeno no invasivo y 9 %, ventilación mecánica. Se interrumpió el embarazo en 53.8 %; 95.5 % egresó por mejoría y 4.5 % falleció.* **Conclusiones:** *El rango de edad y los síntomas coinciden con los señalados en la literatura especializada. En mujeres con COVID-19 se evidenció el incremento de la operación cesárea sin una indicación clara.*

PALABRAS CLAVE: *Infecciones por coronavirus. Mujer embarazada. Hospitalización. COVID-19*

Clinical and sociodemographic characterization of pregnant women hospitalized with COVID-19

Abstract

Introduction: *In pregnant women, a higher risk for developing viral respiratory infections is identified.* **Objective:** *To analyze sociodemographic characteristics, evolution, clinical manifestations, and complications of pregnant women hospitalized with COVID-19.* **Methods:** *Study conducted at 11 public hospitals; sociodemographic variables, comorbidities, signs and symptoms, laboratory and imaging findings, pregnancy characteristics, treatment and pregnancy outcome were included for analysis.* **Results:** *Age ranged between 15 and 40 years; 85.1% were at third trimester of pregnancy, 11.9% at second and 3% at first; 27% had any comorbidity such as obesity, hypertension or asthma; 89.5% had fever, 73.1% cough, 44.8% dyspnea, 43.3% headache and 35.8% myalgia. Diagnoses were mild disease (55.2%), mild pneumonia (26.9%), severe pneumonia (10.4%), severe pneumonia with acute respiratory distress syndrome (4.5%), and severe pneumonia with septic shock (3%); 76.2% had noninvasive oxygen support, and 9%, mechanical ventilation. Pregnancy was interrupted in 53.8%; 95.5% were discharged due to improvement of their condition and 4.5% died.* **Conclusions:** *Age range and symptoms are*

Correspondencia:
*Patricia Pavón-León
E-mail: ppavon@uv.mx

Fecha de recepción: 18-08-2021
Fecha de aceptación: 25-11-2021
DOI: 10.24875/GMM.21000511

Gac Med Mex. 2022;158:72-80
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/).

consistent with those previously reported. Evidence was found of an increase in cesarean section without a clear indication in women with COVID-19.

KEYWORDS: *Coronavirus infections. Pregnant woman. Hospitalization. COVID-19.*

Introducción

La enfermedad por el nuevo coronavirus inició en Wuhan (Hubei, China) a finales de 2019. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó sobre la presencia de casos y brotes recurrentes en diferentes países y declaró la pandemia. En América, hasta el 9 de febrero de 2021 fueron notificadas 156 988 embarazadas positivas a SARS-CoV-2 y 940 defunciones (1 %).[1,2]

En México, hasta el 31 de diciembre de 2020 se habían registrado 31 253 casos de mujeres con embarazo/puerperio en seguimiento por infección por SARS-CoV-2; resultaron positivas 10 505 (33.6 %), de las cuales fallecieron 205, lo que representó una letalidad de 1.93 % y una razón de mortalidad materna de 10.1 × 100 000 nacidos vivos. Para esa misma fecha se reportaron 14 353 recién nacidos registrados y 1636 (1.4 %) positivos a COVID-19.[3,4]

A más de un año del inicio de la pandemia, sigue sin conocerse en su totalidad el efecto de la infección por SARS-CoV-2 en las mujeres embarazadas. Varias investigaciones muestran que este grupo poblacional tiene mayor riesgo de ingreso a unidades de cuidados intensivos y de recibir ventilación invasiva y oxigenación por membrana extracorpórea, en comparación con las no embarazadas.[5]

Las características clínicas de la neumonía por COVID-19 en las mujeres embarazadas son similares a las reportadas en las mujeres adultas no embarazadas. Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos, mialgias y dolor de garganta.[6-9]

La infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo no se asocia a un aumento del riesgo de aborto ni de parto prematuro espontáneo y no existe evidencia de transmisión vertical de la infección por SARS-CoV-2 durante el tercer trimestre del embarazo;[6-10] sin embargo, es frecuente la interrupción de la gestación por cesárea antes de llegar al término sin un motivo claro de su indicación.[9] Existen reportes de que el recién nacido no se infecta durante el parto.[10] Las muestras neonatales analizadas mediante RT-PCR resultaron negativas para SARS-CoV-2.[8,9]

La gestación produce cambios fisiológicos e inmunológicos. Los primeros se caracterizan por elevación del diafragma, aumento del consumo de oxígeno, edema de las vías respiratorias, reducción de la capacidad pulmonar total e incapacidad para eliminar las secreciones. A lo anterior se suma un mayor riesgo de eventos tromboembólicos con mortalidad asociada, derivados de un estado de hipercoagulabilidad con aumento de la producción de trombina y aumento de la inflamación intravascular, por lo que las mujeres embarazadas son particularmente susceptible a infecciones respiratorias y a presentar estadios avanzados de neumonía, que, además, se relacionan, con preeclampsia y eclampsia, lo cual aumenta la morbilidad y mortalidad y tiene efectos negativos en los productos como premadurez, bajo peso al nacer, bajas puntuaciones de Apgar y mayor riesgo de contagio.[11]

Existe información suficiente que sitúa a la embarazada con riesgo mayor de desarrollar enfermedades y complicaciones por infecciones respiratorias virales;[12] sin embargo, la evidencia aún es limitada en relación con las características sociodemográficas, evolución, manifestaciones clínicas, estancias hospitalarias y complicaciones, así como para estandarizar criterios en el manejo de las mujeres embarazadas con COVID-19.

Este documento analiza información de hospitales públicos en una entidad federativa de México, cuya población usuaria se caracteriza mayoritariamente por bajos recursos, autoempleo y falta de inserción en la economía formal. El objetivo fue analizar las características sociodemográficas, evolución, manifestaciones clínicas y complicaciones en las mujeres embarazadas con COVID-19 durante su estancia hospitalaria.

Métodos

Estudio retrospectivo, observacional, exploratorio y descriptivo, resultado del análisis de 67 expedientes clínicos de mujeres embarazadas que requirieron internamiento en 11 hospitales públicos de diferente nivel de atención por datos clínicos de COVID-19, desde sintomatología leve hasta choque séptico.

Los expedientes elegibles correspondieron a egresos hospitalarios de pacientes embarazadas con sospecha clínica de COVID-19 o diagnóstico confirmado

mediante RT-PCR, de abril a septiembre de 2020. Se revisó retrospectivamente información de 67 expedientes clínicos, a partir los cuales se conformó una base de datos con información sociodemográfica de los casos, historia clínica, comorbilidades, síntomas y signos, hallazgos de laboratorio y gabinete, características del embarazo, tratamiento hospitalario prescrito, así como desenlace de la gestación.

Se analizaron características sociodemográficas: edad, escolaridad, ingreso en dólares estadounidenses, religión, estado civil y ocupación. Posteriormente se integraron las variables clínicas: edad gestacional, trimestre de embarazo durante la infección, comorbilidades declaradas incluidas diabetes, hipertensión, obesidad, asma, entre otras; signos y síntomas, diagnosis según los cinco estadios clínicos propuestos por la Organización Mundial de la Salud;[13] manejo y tratamiento, método ofrecido en caso de interrupción del embarazo, edad gestacional al final de embarazo e indicación de la cesárea, en su caso, y motivo de alta.

En los casos de muerte materna se incluyeron las siguientes variables: embarazos previos, exámenes de laboratorio y gabinete (incluida la RT-PCR), días de estancia y diagnóstico de egreso. Además, se analizaron medicamentos prescritos, resultados de laboratorio más relevantes para el pronóstico y gravedad de la enfermedad como niveles de Dímero D y proteína C reactiva, así como resultados de la tomografía axial computarizada.

Dado que no se contó con los expedientes de los recién nacidos, se ubicó aquellos con afección grave y los que fallecieron a partir de la información localizada en el expediente de las madres. Las variables analizadas fueron semanas de gestación, tipo de parto, complicaciones, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales y resultado de RT-PCR para SARS-CoV-2 de la madre.

Consideraciones éticas

La investigación fue aprobada por el Comité de Investigación registrado ante la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) con el número I_088, y ante el Comité de Ética en Investigación registrado ante la Comisión Nacional de Bioética (Conbioética) con folio 008/2020.

Resultados

El rango de edad de las embarazadas se ubicó entre 15 y 40 años, el mayor porcentaje se concentró en los grupos de 20 a 24 años (19.4 %, n = 13) y de 25 a 29 años (31.3 %, n = 21); 65.6 % había cursado una escolaridad máxima de secundaria y 34.4 %, mayor a preparatoria/bachillerato. La mayoría percibía un ingreso promedio mensual en el hogar menor a 280.2 USD (78.3 %, n = 36). En relación con el estado civil, la mayoría (79.1 %, n = 53) estaba casada o se encontraba viviendo en concubinato. En torno a la situación ocupacional, 80.6 % (n = 54) se dedicaba a labores del hogar (Tabla 1).

Características clínicas

Las 67 embarazadas se diagnosticaron con COVID-19. Por haber estado hospitalizadas a todas se les realizó RT-PCR, pero solo en 38 expedientes se registraron los resultados de las pruebas: en 31, la RT-PCR resultó positiva y en siete, negativa; el reporte estaba pendiente en 13 expedientes y en 16 no se registró el resultado. Al ingreso hospitalario, en 32.8 % la edad gestacional fue a término y el resto evolucionó con parto prematuro (67.2 %, n = 45); 85.1 % estaba cursando el tercer trimestre, 11.9 % el segundo y 3 % el primer trimestre. El 27 % presentaba alguna comorbilidad: 18 % (n = 12) padecía obesidad, 6 % (n = 4) hipertensión y 3 % (n = 2) asma. Los principales signos y síntomas fueron fiebre (89.5 %, n = 60), tos (73.1 %, n = 49) y disnea (44.8 %, n = 30); además de cefalea y mialgias en 43.3 y 35.8 %, respectivamente. Otros síntomas menos frecuentes fueron vómito y diarrea (16.4 %, n = 11).

El diagnóstico más frecuente fue enfermedad leve por COVID-19 (55.2 %, n = 37), neumonía leve (26.9 %, n = 18), neumonía severa (10.4 %, n = 7), neumonía severa con síndrome de distrés respiratorio agudo (4.5 %, n = 3) y neumonía severa con choque séptico (3 %, n = 2). Referente al manejo y tratamiento, a 76.2 % se le administró soporte de oxígeno. Por la gravedad de la enfermedad, 9 % (n = 6) requirió ventilación mecánica. Se administró terapia antiviral a 11.9 % (n = 8), antibióticos a 74.6 % (n = 50), corticosteroides para el proceso inflamatorio generalizado a 22.4 % (n = 15) y corticosteroides para el proceso de maduración pulmonar del producto a 25.4 % (n = 17). Del total de las pacientes, en 44.8 % (n = 30) se interrumpió el embarazo mediante cesárea, 9 % (n = 6) concluyó el embarazo por parto vaginal y 46.2 % (n = 31) continuó con la evolución del embarazo. Las razones más frecuentes de la indicación de cesárea fueron neumonía por COVID-19 (23.13 %, n = 7), seguida por oligohidramnios (16.7 %, n = 5) y

Tabla 1. Características sociodemográficas de mujeres embarazadas con datos de COVID-19

Característica	Categoría	n	%
Edad (quinquenios)	15-19	11	16.4
	20-24	13	19.4
	25-29	21	31.3
	30-34	11	16.4
	35-40	11	16.4
	Total	67	100
Escolaridad	Sin estudios	4	6.0
	Primaria	18	26.8
	Secundaria	22	32.8
	Preparatoria/bachillerato	16	23.9
	Licenciatura/carrera técnica	7	10.5
	Total	67	100
Rangos de ingreso promedio	140.1-280.2 USD	36	78.3
	280.21-420.4 USD	8	17.4
	> 420.4 USD	2	4.4
	Total	67	100
Religión	Católica	54	80.6
	Cristiana	3	4.5
	Otra*	4	6.0
	Ninguna	6	9.0
	Total	67	100
Estado civil	Soltera	14	20.9
	Casada	13	19.4
	Unión libre	40	59.7
	Total	67	100
Ocupación principal	Hogar	54	80.6
	Estudiante	4	5.97
	Con empleo	9	13.43
	Total	67	100

*Incluye adventista, evangelista, la Luz del Mundo, pentecostés.
Fuente. Creación propia a partir de la base de datos de los expedientes clínicos.

presentación pélvica del producto (13.3 % (n = 4). En 36 casos se concluyó el embarazo: el recién nacido fue prematuro en un rango de 28 a 36 semanas en 36.2 % (n = 13) y a término en 63.8 % (n = 23). El motivo del alta hospitalaria fue por mejoría en 95.5 % (n = 64) y por defunción en 4.5 % (n = 3) (Tabla 2).

En el análisis de las tres mujeres embarazadas fallecidas, las principales características sociodemográficas y clínicas identificadas fueron edad entre 22 y 32 años, casadas y con al menos un embarazo previo; ninguna presentaba comorbilidades. Las manifestaciones clínicas predominantes fueron tos seca en las tres y dos presentaron disnea, artralgias y mialgias. La RT-PCR para COVID-19 fue positiva en todas. En dos se realizó la interrupción del embarazo mediante cesárea por COVID-19 y en una por parto vaginal. Respecto al tratamiento médico, dos mujeres recibieron terapia antiviral con oseltamivir y a las tres se les suministraron tres antibióticos de amplio espectro. Además, para el proceso inflamatorio todas recibieron dexametasona y dos, tocilizumab. Todas requirieron apoyo mecánico ventilatorio. En dos mujeres se reportaron valores de dímero D superiores a 1000 μg/L, que se considera un predictor de severidad y mortalidad: 3084 μg/L en el caso 1 y 34 470 μg/L en el caso 2. Asimismo, como un marcador bioquímico de inflamación se reportaron valores altos de proteína C reactiva en los casos 1 y 2, con valores de 197 y 59 mg/L, respectivamente. En la tomografía axial computarizada, los casos 1 y 2 presentaron infiltrado mixto, caracterizado por patrón en vidrio despulido combinado con zonas de consolidación basal bilateral; el caso 3 presentó hiperdensidades basales en el lado derecho y derrame pleural. En cuanto a las complicaciones durante la estancia hospitalaria relacionadas con COVID-19, las tres mujeres presentaron daño respiratorio agudo y dos, choque séptico (Tabla 3).

También se analizaron seis embarazadas cuyos recién nacidos estuvieron graves o fallecieron. De los dos recién nacidos fallecidos (casos 5 y 6), las características sociodemográficas de las madres fueron edad entre 24 y 36 años, escolaridad de secundaria y universidad, y estado civil separada y soltera, respectivamente. En cuanto a sus características clínicas, las semanas de gestación fueron 31 y 28 semanas, respectivamente. En ambos se interrumpió el embarazo por cesárea. Se diagnosticó síndrome HELLP y la neumonía fue diagnosticada como grave. Los recién nacidos requirieron manejo en la unidad de cuidados intensivos neonatales y la RT-PCR fue positiva en ambos.

En cuanto a los recién nacidos que estuvieron graves y sobrevivieron, las madres tenían entre 26 y 36 años, escolaridad de secundaria predominantemente, dos mujeres se encontraban separadas de su pareja y las restantes estaban casadas. Las semanas de

Tabla 2. Características clínicas de mujeres embarazadas con datos de COVID-19

Característica	Categoría	n	%
Edad gestacional al ingreso (semanas)	Prematuro extremo (menos de 28)	15	22.4
	Muy prematuro (de 28 a menos de 32)	15	22.4
	Prematuro moderado (de 32 a menos de 37)	15	22.4
	Término (37 o más)	22	32.8
	Total	67	100
Trimestre de la gestación al infectarse	Primero	2	3.0
	Segundo	8	11.9
	Tercero	57	85.1
	Total	67	100
Comorbilidades*	Hipertensión	4	6.0
	Asma	2	3.0
	Obesidad	12	18.0
Signos y síntomas*	Fiebre al ingreso	60	89.5
	Tos	49	73.1
	Disnea	30	44.8
	Cefalea	29	43.3
	Mialgia	24	35.8
	Diarrea/vómito	11	16.4
Diagnóstico	Enfermedad leve por COVID	37	55.2
	Neumonía leve	18	26.9
	Neumonía severa	7	10.4
	Neumonía severa/síndrome de distrés respiratorio agudo	3	4.5
	Neumonía severa/choque séptico	2	3.0
	Total	67	100
Manejo y tratamiento*	Soporte de oxígeno (cánula nasal)	43	64.2
	Soporte de oxígeno (mascarilla bolsa reservorio)	8	12.0
	Ventilación mecánica	6	9.0
	Terapia antiviral	8	11.9
	Terapia con antibiótico	50	74.6
	Uso de corticosteroides	15	22.4
	Maduración pulmonar	17	25.4
Método de interrupción del embarazo	Cesárea	30	83.3
	Parto vaginal	6	16.7
	Total	36	100

(Continúa)

Tabla 2. Características clínicas de mujeres embarazadas con datos de COVID-19 (*Continuación*)

Característica	Categoría	n	%
Edad gestacional al concluir el embarazo	Prematuro (28-36 semanas)	13	36.2
	A término (37-40 semanas)	23	63.8
	Total	36	100
Principales motivos de la cesárea	Preeclampsia	3	10.0
	Síndrome HELLP	3	10.0
	Cesárea previa	1	3.3
	Presentación pelvica	4	13.3
	Sufrimiento fetal agudo	1	3.3
	Oligohidramnios	5	16.7
	Ruptura prematura de membranas	2	6.7
	Gemelar	1	3.3
	Desproporción cefalopélvica	2	6.7
	Neumonía por COVID-19	7	23.3
	Choque séptico	1	3.3
	Total	30	100
Motivo de alta	Mejoría	64	95.5
	Muerte materna	3	4.5
	Total	67	100

* Los porcentajes en la columna no suman 100. Se refieren al porcentaje individual de cada categoría al interior de la variable.
Fuente. Datos de los Servicios Estatales de Salud de Veracruz, México.

gestación oscilaron entre 28 y 40, dos recién nacidos fueron a término y obtenidos mediante parto vaginal, dos fueron prematuros y se interrumpió el embarazo mediante cesárea. La RT-PCR en las madres fue positiva en tres de los cuatro casos. Aun cuando la madre del caso 3 obtuvo resultados negativos en la RT-PCR, fue catalogada como caso sospechoso con base en sus características clínicas y la tomografía axial computarizada. Solo el caso 1 presentó enfermedad leve y el resto, neumonía grave. Todos los recién nacidos requirieron atención en la unidad de cuidados intensivos neonatales (Tabla 4).

Discusión

En el presente estudio, los resultados confirman los hallazgos reportados en publicaciones previas[5-9] respecto a las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres embarazadas con COVID-19. Los

Tabla 3. Características sociodemográficas y clínicas de mujeres embarazadas con datos de COVID-19 que fallecieron

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Característica sociodemográficas			
Edad (años)	22	32	28
Escolaridad	Licenciatura	Secundaria	Bachillerato
Estado civil	Casada	Casada	Casada
Trabajo	Hogar	Hogar	Hogar
Características clínicas			
Embarazos previos	1	3	1
Semanas de gestación	34	32	38
Comorbilidades	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Signos y síntomas	Tos, disnea	Tos, disnea, mialgias, artralgias	Tos, mialgias, artralgias
Resultado de prueba RT-PCR	Positivo	Positivo	Positivo
Motivo de la cesárea	Infección por SARS-CoV-2	Infección por SARS-CoV-2+presentación pélvica	Parto vaginal
Tratamiento			
Antivirales	Oseltamivir Ivermectina	Oseltamivir	Ninguno
Antibióticos	Ceftriaxona, azitromicina	Ceftriaxona, azitromicina, meropenem, linezolid	Ceftriaxona, piperacilina/tazobactam, colistina, meropenem, vancomicina, doxiciclina
Tocilizumab	Sí	Sí	No
Corticosteroides	Dexametasona	Dexametasona	Dexametasona
Ventilación mecánica	Sí	Sí	Sí
Resultados de laboratorio y gabinete			
Valor de dímero D (µg/L)	3084	SD	4470
Valor de proteína C reactiva	197	59	20
Tomografía axial computarizada	Infiltrados mixtos y consolidación basal bilateral	Infiltrados mixtos y consolidación basal bilateral	CO-RADS3, infiltrados basales lado derecho y derrame pleural
Complicaciones			
Complicaciones durante la estancia hospitalaria relacionadas con COVID-19	Choque, daño cardiaco, daño respiratorio agudo	Daño respiratorio agudo, síndrome de distrés respiratorio agudo	Choque, daño cardiaco, daño respiratorio agudo
Otras complicaciones	No	Presentación pélvica	Sepsis, histerectomía, ooforectomía, falla orgánica múltiple
Días de estancia	6	7	17
Diagnóstico final	Neumonía grave con choque séptico	Neumonía grave con síndrome de dificultad respiratoria aguda	Neumonía grave con choque séptico

SD: sin dato.
Fuente: creación propia a partir de la base de datos de los expedientes clínicos.

resultados ofrecen información adicional en relación con los medicamentos utilizados para tratar a las mujeres embarazadas con COVID-19, las muertes maternas y la información de las madres de recién nacidos graves o que fallecieron.

En esta investigación se encontró que el rango de edad de los casos se situó entre los 15 y 40 años. Asimismo, la edad gestacional osciló entre las 12 y 40 semanas, lo cual es similar a lo reportado en la revisión sistemática realizada por Lopes de Sousa *et al.*, quienes identificaron un rango de edad de las madres entre los 20 y 44 años y en sus hijos, entre cinco y 41 semanas de gestación.[14]

Como en otros estudios,[6-9] los síntomas más comunes fueron fiebre, tos, disnea y mialgias; sin embargo, la cefalea y la diarrea fueron también síntomas frecuentes en nuestra serie.

Las 67 embarazadas fueron diagnosticadas con COVID-19, no obstante, solo en 38 casos se dispuso de los resultados de la RT-PCR, los cuales fueron positivos en 31 y negativos en siete, lo cual equivale a 81.5 y 18.5 %, respectivamente. Lo anterior concuerda

Tabla 4. Características de las mujeres embarazadas con datos de COVID-19 y recién nacidos graves

Característica materna	Recién nacido					
	1	2	3	4	5	6
Estado	Grave	Grave	Grave	Grave	Defunción	Defunción
Edad	26	30	36	32	24	36
Escolaridad	Secundaria	Universidad	Secundaria	Secundaria	Secundaria	Universidad
Estado civil	Separada	Separada	Casada	Casada	Separada	Soltera
Semanas de gestación	40	37	28	32	31	28
Fin del embarazo	Parto vaginal	Parto vaginal	Cesárea	Cesárea	Cesárea	Cesárea
RT-PCR	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
Complicaciones	Oligohidramnios	No	Ruptura prematura de membranas	Presentación pélvica	Síndrome HELLP	Síndrome HELLP
Diagnóstico	Enfermedad leve de COVID-19	Neumonía grave por COVID-19	Caso sospecha de COVID-19	Neumonía grave con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19	Neumonía grave por COVID-19	Neumonía grave por COVID-19
Requirieron estancia en UCIN	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.
Fuente: creación propia a partir de la base de datos de los expedientes clínicos.

con los resultados de Lopes de Sousa *et al*., quienes reportaron 81 % de mujeres positivas a RT-PCR y 19 % diagnosticadas mediante la valoración clínica. Un resultado negativo de RT-PCR para SARS-CoV-2 no excluye el diagnóstico de COVID-19, ya que puede deberse a la técnica utilizada para la obtención de la prueba, al tiempo transcurrido desde que se iniciaron los síntomas o a errores en el proceso de la obtención. Lo anterior resalta la importancia de la valoración clínica que lleva a cabo el personal de salud.[14]

Las mujeres embarazadas fueron clasificadas en estadios desde enfermedad leve hasta choque séptico. Se destaca que 17.9 % desarrolló estadios graves, desde neumonía severa hasta choque séptico. En la serie de casos analizados por J. Juan,[15] la tasa de neumonía grave osciló entre 0 y 14 % y la mayoría requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos. En este estudio, 3 % de las mujeres embarazadas con COVID-19 se encontraba en el primer trimestre, mientras que 11.9 % en el segundo y 85 % en el tercero. Lopes de Sousa *et al*. reportaron 6, 10 y 84 % para el primero, segundo y tercer trimestre,[14] a diferencia de lo registrado por la Red de Vigilancia de Riesgos Emergentes para Madres y sus Productos de la agencia Centers for Disease Control and Prevention, en Estados Unidos: al momento de la infección, 7 % de las embarazadas cursaba el primer trimestre, 23 % el segundo y 70 % el tercero.[16]

Se realizó cesárea en 83.3 % de los casos en que estuvo indicada la resolución del embarazo. Lopes de Sousa *et al*. reportaron 78 %. Lo anterior difiere en 50 % a lo informado por Centers for Disease Control, que indicó 32.4 %.[14,16] Cabe señalar que durante la pandemia, en México los nacimientos por cesárea se incrementaron 4 %, pasaron de 46.2 % en 2019 a 50 % en 2020,[17,18] aun cuando la Organización Mundial de la Salud y autores como Betrán *et al*. señalan que no se justifica un porcentaje de cesárea mayor a 15 %, por todas las complicaciones obstétricas asociadas.[19,20] En este estudio se observó que debido a la pandemia, en 23.3 % se interrumpió el embarazo mediante cesárea por indicación de diagnóstico de COVID-19, lo cual difiere a lo reportado por Lopes de Sousa, quien identificó un porcentaje mayor con la misma indicación (55 %).[14]

Fallecieron tres mujeres de las 67 hospitalizadas con datos clínicos de COVID-19, lo que representó una letalidad de 4.4 %, en comparación con 1 a 1.93 % en los datos de Latinoamérica y México;[2,3] sin embargo, cabe señalar que esta diferencia puede deberse a que la muestra en este estudio estuvo

constituida por pacientes que requirieron hospitalización por su condición delicada por COVID-19.

En nuestro estudio destacó que en 20 % de los nacimientos se trató de recién nacidos prematuros, lo que representó casi el doble de lo reportado por Centers for Disease Control (11.9 %).[16] Esta condición se relaciona con estancias hospitalarias prolongadas, infecciones nosocomiales y alta mortalidad, por ello es relevante realizar estudios que den seguimiento a corto y largo plazo a los recién nacidos producto de madres con COVID-19, para identificar las posibles secuelas de la enfermedad.

Otros temas por investigar se relacionan con evaluar la calidad de la atención ofrecida a estas pacientes y la carga que ha generado la pandemia a los sistemas de salud en cuestión de costos de atención.

Una reflexión final es que, en México, numerosos factores han dificultado la identificación de comorbilidades y de datos de alarma en las pacientes embarazadas en el primer nivel de atención, con la consecuente referencia tardía, a pesar de contar con lineamientos de atención por parte del gobierno en 2020:[21] el temor a contagiarse,[22] el resguardo del personal de salud, la reducción de los servicios de salud, la modificación de la prestación de los servicios, así como la concentración de la atención en los pacientes con procesos agudos, entre ellos los pacientes con datos respiratorios. Lo anterior se agrava por los recursos limitados y un sistema de salud agobiado por la pandemia, lo que ha favorecido que se agudice aún más el problema de la población que cursa con embarazo y con determinantes sociales adversos que la coloca en una posición de vulnerabilidad.

Una fortaleza del presente estudio es que los datos aportan un panorama amplio de la atención a pacientes embarazadas con COVID-19 en una región de México, ya que incluye información de hospitales con diferente nivel de complejidad.

Como limitante identificamos que los datos se obtuvieron de expedientes clínicos con información heterogénea, es decir, cuyo registro en el área hospitalaria no se realizó sistemáticamente; a pesar de ello, la base de datos elaborada con esta información fue estandarizada y validada para fines del presente análisis.

Conclusiones

A partir del análisis de 67 expedientes clínicos de mujeres embarazadas hospitalizadas en el sector público, se confirmaron los hallazgos reportados en otras publicaciones sobre las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres embarazadas con COVID-19, específicamente en términos de la edad y síntomas, a los cuales se agregaron la cefalea y la diarrea. Resalta también la importancia del buen diagnóstico o valoración clínica, dado que una quinta parte de los casos no tuvo acceso a los datos de una prueba confirmatoria.

Financiamiento

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Ciencias de la Salud/Universidad Veracruzana.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron 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. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: enfermedad por coronavirus (COVID-19). 11 de diciembre de 2020. EE. UU.: Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud; 2020.
2. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: enfermedad por coronavirus (COVID-19). 9 de febrero de 2021. EE. UU.: Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud; 2021.
3. Secretaría de Salud. Informe epidemiológico semanal de embarazadas y puérperas estudiadas ante sospecha de COVID-19. Semana epidemiológica 49 (30 de noviembre de 2020). México: Secretaría de Salud; 2020.
4. Secretaría de Salud. Informe epidemiológico semanal de embarazadas y puérperas estudiadas ante sospecha de COVID-19. Semana epidemiológica 53 (1 de enero de 2021). México: Secretaría de Salud; 2021.
5. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang R, Oduyebo T, Tong V, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status-United States, January 22-October 3, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:1641-1647.
6. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020;395(10226):809-815.
7. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(1):111.e1-111.e14.
8. Liu W, Wang Q, Zhang Q, Chen L, Chen J, Zhang B, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: a case series. Preprints. 2020; 2020020373
9. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. Am J Obstet Gynecol. 2020; 223:36-41.

10. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. Arch Pathol Lab Med. 2020;144:799-805.
11. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. Physiol Rev. 2021;101(1):303-318.
12. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2:1-9.
13. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance, 2021 Jan 25. Suiza: World Health Organization; 2021.
14. Lopes-de Sousa ÁF, Carvalho H, Oliveira LB, Schneider G, Camargo E, Watanabe E, et al. Effects of COVID-19 infection during pregnancy and neonatal prognosis: what is the evidence? Int J Environ Res Public Health. 2020;17:4176.
15. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56:15-27.
16. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedad [Internet]. COVID-19: datos sobre resultados de partos. EE. UU.; 2021.
17. Muños-Hernández JA, Freyermuth-Enciso MG, Ochoa-Torres MP. Factores asociados al incremento de cesáreas en México, 2011-2014. Población y Salud en Mesoamérica. 2020;17:1-31.
18. Secretaría de Salud [Internet]. Cubos dinámicos de información en salud. México: 2021.
19. Instituto Mexicano de Seguro Social. Guía de práctica clínica para la reducción de la frecuencia de operación cesárea. México: Instituto Mexicano de Seguro Social; 2014.
20. Betrán AP, Merialdi M, Lauer JA, Bing-Shun W, Thomas J, Look PV, et al. Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. Paediatr Perinat Epidemiol. 2007;21:98-113.
21. Gobierno de México. Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID-19 en la atención del embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida. México: Gobierno de México; 2020.
22. Mitofsky [Internet]. Miedos del mexicano ante la nueva realidad. México: 2020 Jul 9.

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Comportamiento de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en trabajadores de salud pre y posvacunación en un centro oncológico de Guatemala

César C. Carías-Alvarado,[1] Francisco López-Hun,[1] Fabiola Valvert,[1] Juan C. Barrios-Menéndez,[1] Alba Kihn-Alarcón,[2] Vicky de Falla,[2] Ximing Xu[3] y Karla Escobar-Castro[4]

[1]Laboratorio de Investigación Biológica en Cáncer, Liga Nacional Contra el Cáncer-Instituto de Cancerología, Guatemala, Guatemala; [2]Departamento de Investigación, Liga Nacional Contra el Cáncer-Instituto de Cancerología, Guatemala, Guatemala; [3]Cancer Center, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan, China; [4]Laboratorio Clínico, Liga Nacional Contra el Cáncer-Instituto de Cancerología, Guatemala, Guatemala

Resumen

Introducción: *El estudio de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 permite identificar individuos asintomáticos con COVID-19 y evaluar la inmunidad posinfección y posvacunación.* **Objetivo:** *Conocer el comportamiento de los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 pre y posvacunación en trabajadores de un centro oncológico.* **Métodos:** *Antes de aplicar la vacuna se analizaron los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 (n = 171) con la evaluación de IgG anti-N; después de la segunda dosis se evaluó IgG anti-S (n = 60).* **Resultados:** *Prevacunación, los anticuerpos IgG estaban presentes en 18.71 % de los participantes; se detectaron en 65.22 % de aquellos con antecedente de diagnóstico de COVID-19 y en 11.49 % de aquellos sin antecedentes. Los profesiones con mayor prevalencia fueron enfermeros (28.26 %), paramédicos (27.59 %) y administrativos (27.78 %), p < 0.01. La anosmia, ageusia y opresión en el pecho se asociaron a la presencia de IgG (p < 0.05). Posvacunación, todos los participantes desarrollaron IgG; las personas con diagnóstico previo de COVID-19 presentaron mayores títulos: 10 277 versus 6819 UA/mL, p < 0.001.* **Conclusiones:** *El estudio de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 permitió identificar a trabajadores de salud asintomáticos. Un alto porcentaje de los participantes con diagnóstico previo de COVID-19 presentó anticuerpos. Todos los participantes desarrollaron anticuerpos IgG posvacunación; las personas con infección previa presentaron una cuantificación más alta de títulos.*

PALABRAS CLAVE: *COVID-19. Anticuerpos. Trabajadores de salud. Vacunas.*

Anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies pre- and post-vaccination behavior in health workers from a Guatemalan cancer center

Abstract

Introduction: *The study of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies allows asymptomatic individuals with COVID-19 to be identified, and post-infection and post-vaccination immunity status to be evaluated.* **Objective:** *To know the behavior of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies before and after vaccination in workers of a cancer center.* **Methods:** *Prior to the application of the vaccine, the presence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies (n = 171) was analyzed by evaluating anti-N IgG antibodies; post-vaccination, after receiving the second dose, anti-S IgG antibodies were evaluated (n = 60).* **Results:** *Prior to vaccination, IgG antibodies were present in 18.71% of participants; they were detected in 65.22% of those with prior history of COVID-19 diagnosis and in 11.49% of those without it. The positions with the highest prevalence were nurses (28.26%), paramedics (27.59%) and administrative workers (27.78%), p < 0.01. Anosmia, ageusia and chest tightness were associated with the presence of IgG (p < 0.05). Post-vaccination, all participants developed IgG antibodies; people with a previous COVID-19 diagnosis had*

Correspondencia:
*Juan C. Barrios-Menéndez
E-mail: barriosmenendezjuancarlos@gmail.com

Fecha de recepción: 25-10-2021
Fecha de aceptación: 06-01-2022
DOI: 10.24875/GMM.21000674

Gac Med Mex. 2022;158:81-85
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 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/).

higher titers: 10,277 vs. 6,819 AU/mL, p < 0.001. **Conclusions:** *The study of anti-SARS-CoV-2 IgG allowed asymptomatic health workers to be identified. A high percentage of participants with prior COVID-19 diagnosis had antibodies. All participants developed IgG after vaccination, with higher titers being identified in those with previous infection.*

KEYWORDS: *COVID-19. Antibodies. Health workers. Vaccines.*

Introducción

COVID-19 produce síntomas que pueden ser moderados como fiebre, dolor de garganta, tos seca, mialgias, anosmia, ageusia y fatiga; o graves como neumonía con opresión en el pecho, dificultad para respirar e insuficiencia orgánica múltiple.[1] La transmisión de la enfermedad ocurre a través de gotículas expulsadas por la boca o nariz o por contacto con objetos contaminados.[2,3] Dado que es transmitida de persona a persona, el contacto con pacientes representa un riesgo adicional para el personal de salud.[4]

Las pruebas serológicas permiten estimar el porcentaje de trabajadores de salud que han sido infectados, algunas detectan anticuerpos IgG o IgM después de la primera semana de infección o vacunación.[5] Esta información es fundamental para generar estrategias de vacunación y monitorear la enfermedad, así como para detectar poblaciones con alta tasa de contagio.[6] Diversos metaanálisis han evaluado la seroprevalencia de IgG en personal de salud; se ha obtenido una prevalencia promedio de 8.7 %, mayor en Norteamérica (12.4-12.7 %), en comparación con Europa (7.7-8.5 %), África (8.2 %) y Asia (4.0-4.8 %).[7,8]

La aplicación de vacunas ha sido la principal estrategia para reducir contagios y fallecimientos por COVID-19.[5] En octubre de 2021 se estimó que 36.9 % de la población mundial contaba con esquema completo de vacunación, con grandes diferencias entre los países desarrollados y el resto del orbe. En Guatemala, únicamente 18.1 % de la población posee el esquema completo de vacunación, por lo que constituye uno de los países con menor cobertura en Latinoamérica.[9] A pesar de esto, el personal de salud fue de los primeros grupos en tener acceso a la inmunización contra COVID-19 y recibió la vacuna AZD1222.

Este estudio permitió determinar la seroprevalencia de anticuerpos IgG en trabajadores de salud del Instituto de Cancerología (INCAN) antes de ser vacunados y los factores que podrían estar relacionados con el desarrollo de IgG. Además, se evaluó la respuesta humoral posterior a la vacunación por medio de la titulación de IgG.

Métodos

Diseño del estudio y población

Fueron incluidos 171 médicos, enfermeras, paramédicos, no paramédicos y personal administrativo. Se incluyó personal con historia negativa y positiva de COVID-19 (diagnóstico por RT-qPCR). Se clasificaron según el departamento donde laboraban: consulta externa (cirugía, quimioterapia, radioterapia y otras clínicas), servicios hospitalarios (encamamiento y cocina), administración y otros. Finalmente, en 60 participantes se cuantificó la titulación de los IgG después de aplicar la vacuna. El estudio se realizó bajo los principios éticos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Bioética del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala (protocolo 10-2020 y resolución 34-2020).

Recolección de muestras e interpretación de resultados

Se extrajeron 4 mL de sangre completa en dos ocasiones para obtener el suero y se utilizó la prueba serológica de Abbott (catálogo 6R86-20), la cual está dirigida a la proteína de nucleocápside (N). La prueba se realizó e interpretó conforme las instrucciones del fabricante. Para medir las concentraciones de IgG del personal vacunado, 26 días después de la administración de la segunda dosis de la vacuna AZD1222 se extrajeron 4 mL de sangre completa y se obtuvo el suero. El inmunoanálisis SARS-CoV-2 IgG II Quant Abbott (catálogo 6S60-32) sirvió para la identificación de IgG contra el dominio de unión de receptor (RBD) de la proteína Spike (S). La prueba se realizó e interpretó conforme a las instrucciones del fabricante.

Análisis estadístico

Las prevalencias en los grupos de edad y sexo fueron comparadas por medio de la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher; los datos cuantitativos se analizaron con t de Student. Se evaluó la relación entre los síntomas y la presencia de IgG por medio

Tabla 1. Datos demográficos y laborales de los participantes de acuerdo con prevalencia de anticuerpos IgG SARS-CoV-2

Variable	Población (%)	IgG positivo (%)	IgG negativo (%)	Prevalencia IgG (%)	p
Edad (años)					1
> 45	66 (38.60)	12	54	18.18	
≤ 45	105 (61.40)	20	85	19.04	
Sexo					0.74
Masculino	44 (25.73)	7	37	15.91	
Femenino	127 (74.27)	25	102	19.69	
Departamento					0.43
Clínicas de consulta externa	106 (61.99)	19	87	17.92	
Administración	26 (15.20)	4	22	15.38	
Servicios hospitalarios	14 (8.19)	5	9	35.7	
Otros	25 (14.62)	4	21	16.00	
Puesto laboral					< 0.01
Médico	36 (21.05)	1	35	2.78	
Paramédico	29 (16.96)	8	21	27.59	
Enfermero	46 (26.90)	13	33	28.26	
Secretaría	9 (5.26)	2	7	22.22	
No paramédico	33 (19.30)	3	30	9.09	
Administrativo	18 (10.53)	5	13	27.78	

de la prueba de χ^2. La significación estadística se delimitó con $p < 0.05$. Fueron calculadas las razones de probabilidad (RM) para los síntomas con asociación significativa. Los análisis estadísticos se realizaron en Stata 15 (número de serie 301506305957).

Los análisis de IgG, que se produce como respuesta a la vacunación, incluyó a 60 participantes y se realizaron en R v.4.1.1. Con la prueba de Shapiro-Wilk se conoció la normalidad de los datos. Con la prueba de U-Mann Whitney se evaluó la diferencia en títulos de IgG entre las personas con historia positiva y negativa de COVID-19.

Resultados

Se reclutaron 171 participantes, de los cuales 74.27 % fue del sexo femenino y 25.73 % del masculino. La edad media fue de 42 años y los departamentos con la mayor prevalencia de IgG fueron los de servicios hospitalarios; la prevalencia total fue de 18.71 % (11.49 % fue asintomático). En trabajadores con historia positiva de COVID-19, los anticuerpos IgG se encontraron en 65.22 %. Respecto al puesto laboral, las enfermeras, paramédicos y trabajadores administrativos presentaron mayor prevalencia de IgG ($p < 0.01$). Los síntomas asociados significativamente con la presencia de IgG ($p < 0.01$) fueron anosmia (RM = 5.05), ageusia (RM = 5.86) y opresión en el pecho (RM = 2.71) (Tabla 1).

De los 60 trabajadores de salud en los que se cuantificaron los anticuerpos posvacunación, 31 tenían antecedentes de infección (52 %). La media general de títulos de IgG posterior a la vacunación fue de 6735 UA/mL; el personal con historia positiva de COVID-19 presentó una mayor cuantificación. Además, se obtuvieron diferencias ($p < 0.001$) en el título al comparar al personal con historia positiva de COVID-19 *versus* el personal sin diagnóstico previo (10 277 UA/mL *versus* 6819 UA/mL) (Figura 1).

Discusión

En todo del mundo se han realizado estudios que evalúan la prevalencia de IgG en trabajadores de salud. En Japón, Estados Unidos y Bélgica se reportan prevalencias de 0.74, 1.06 y 6.4 %, respectivamente.[10-12] En nuestra investigación se presentó una prevalencia de 18.71 %, mayor a las mencionadas. Sin embargo, nuestros resultados son similares a los reportados en hospitales de España y Suecia, con prevalencias de 16.9 y 19.2 %.[13,14] Otro estudio realizado en España determinó una prevalencia de IgG de 31.6 %. Lo anterior ha sido explicado por una mayor incidencia de casos en la región, alta carga de trabajo y uso tardío de equipos de protección personal.[15]

Investigaciones recientes que evalúan la seroprevalencia de IgG y su relación con variables demográficas como la edad y el sexo han concluido que no

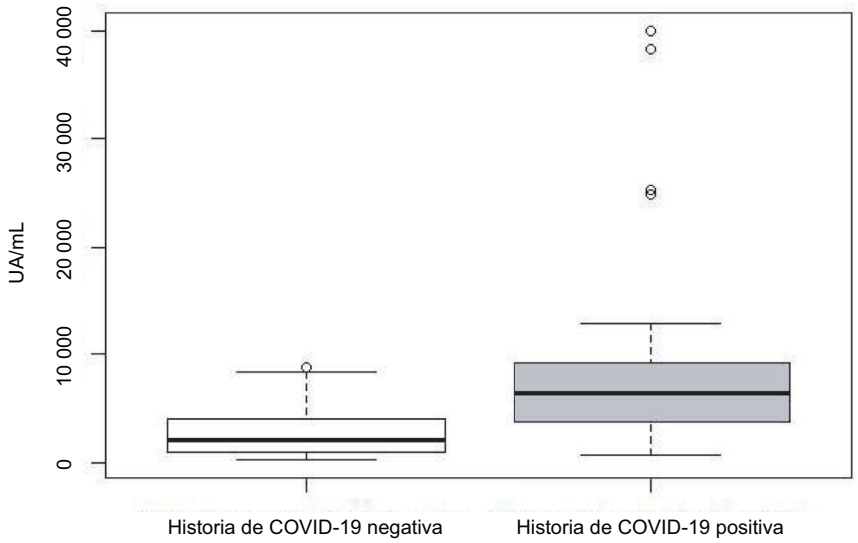

Figura 1. *Titulación de anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2 en personal vacunado; se observan diferencias al comparar al personal con historia de COVID-19 positiva versus el personal sin diagnóstico previo (10 277 UA/mL versus 6819 UA/mL, p < 0.001).*

existe una relación significativa entre ellas.[16,17] Asimismo, no obtuvimos una relación entre la edad, el sexo y la seroprevalencia. El puesto laboral es un factor sumamente estudiado. Se ha reportado que los cargos con mayor exposición a pacientes como los de enfermeros, asistentes de enfermería y paramédicos presentan mayor probabilidad de contagio,[18,19] similar a lo obtenido en el presente estudio, en el cual los enfermeros, paramédicos y personal administrativo fueron los más afectados. Destacó la alta prevalencia en el personal administrativo, grupo que no ha sido reportado como de alto riesgo.[20] Los médicos presentaron una prevalencia de IgG más baja que el resto de los trabajadores (2.78 %), tal como lo reportan otros análisis (1-5 %).[17,21]

Otro aspecto importante son los síntomas asociados a la enfermedad, entre ellos la fiebre, el dolor de cabeza, la anosmia, la ageusia, la opresión en el pecho, etcétera. En nuestro estudio, la presencia de IgG se relacionó únicamente con los síntomas de anosmia, ageusia y opresión en el pecho. La falta de asociación de otros síntomas predictivos de la enfermedad pudo deberse al tamaño de la población estudiada.[22,23] Además, la falta de datos sobre la prevalencia de IgG en Guatemala (este el único estudio realizado en el país) no permite estimar si el personal de servicios de salud tiene mayor riesgo que la población general.

Se ha descrito la seroconversión de trabajadores de la salud después de un diagnóstico de COVID-19. En este estudio, 65.22 % (15/23) de los trabajadores con previo diagnóstico positivo presentaron IgG, proporción similar a la reportada en un estudio mexicano en el que 52.17 % (12/23) de los trabajadores de salud presentaron seroconversión posterior a un diagnóstico positivo.[13] Las diferencias en la seroconversión reportadas podrían deberse a las diferentes metodologías de las pruebas utilizadas, a las diferencias individuales en la producción de anticuerpos y a la consecuencia del paso del tiempo.[2]

Se ha demostrado que las vacunas vectoriales, como AZD1222, generan una menor titulación de anticuerpos, cuya concentración desciende en plasma a mayor velocidad en comparación con las producida por vacunas de ARNm.[24] Se ha descrito que las personas con previa infección presentan mayores niveles de IgG al recibir una dosis de vacuna.[25] Algunos estudios reportan que una semana después de la primera dosis, las personas con infección previa presentan una titulación 100 veces mayor que las no infectadas. Al aplicar la segunda dosis, los títulos de IgG son similares, aunque siguen siendo significativamente mayores en los convalecientes.[26] Esto se conoce como una respuesta *booster.*[27] Nuestros resultados concuerdan con esto, dado que los títulos de anticuerpos fueron mayores en los participantes con infección previa (Figura 1). Se obtuvo una media de 6735 UA/mL en el personal en general. Aun cuando en nuestro estudio únicamente se cuantificaron los títulos de IgG posterior a la segunda dosis de vacunación, los

resultados apoyan los presentados en otras investigaciones, que indican que las personas con infección previa a la vacunación generan una respuesta inmune más rápida y presentan una mayor titulación después de la primera dosis de vacunación.[28,29]

Agradecimientos

Agradecemos al personal técnico del Laboratorio Clínico del Instituto de Cancerología por su apoyo en la toma de muestras.

Financiamiento

A la Liga Nacional Contra el Cáncer, Guatemala.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron 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. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Ha Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497-506.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020;382:1199-1207.
3. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA. 2020;323:1610-1612.
4. van der Plat DA, Madan I, Coggon D, van Torgersen M, Edge R, Miry R, et al. Risks of COVID-19 by occupation in NHS workers in England. Occupy Environ Med. 2021;107628.
5. Palatial AD, Schwartz JL, Zheng A, Wilensky RP. Clinical outcomes of A COVID-19 vaccine: implementation over efficacy. Health Affi (Millwood). 2021;40(1):42-52.
6. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2020;71:1930-1934.
7. Galanos P, Vraka I, Frangou D, Bilal A, Ketolide D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. J Hosp Infect. 2021;108:120-134.
8. Hossain A, Nasrullah SM, Tasmin Z, Hasan MK, Hasan MM. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies among health care workers prior to vaccine administration in Europe, the USA and East Asia: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021;33:10077.
9. fundesa.org.gt [Internet]. Tablero de vacunación COVID-19. Fundes; 2021.
10. Theil ES, Slav P, Wheeler S, Couturier MR, Wong SJ, Kadkhoda K. The role of antibody testing for SARS-CoV-2: is there one? J Clin Microbiol. 2020;58:e00797.
11. Steensels D, Oris E, Coninx L, Nuyens D, Delforge M-L, Vermeersch P, et al. Hospital-wide SARS-CoV-2 antibody screening in 3056 staff in a tertiary center in Belgium. JAMA. 2020;324:195-197.
12. Hibino M, Iwabuchi S, Minamata H. SARS-CoV-2 IgG seroprevalence among medical staff in a general hospital that treated patients with COVID-19 in Japan: retrospective evaluation of nosocomial infection control. J Hosp Infect. 2021;107:103-104.
13. Ruberg A-S, Harvell S, Moberg A, Jerboa A, Aguilera K, Ng H, et al. SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. Nat Comum. 2020;11:5064.
14. Garrada-Fernández J, Molero-Vilches I, Vermejo-Rodríguez A, Cano-Torres I, Colinho-Romay EI, García-Arata I, et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic among health care workers in a secondary teaching hospital in Spain. PLoS One. 2021;16:e0245001.
15. Galán MI, Velasco M, Casas M, Joyanes MJ, Rodríguez-Caravaca G, Losa-García JE, et al. Hospital-Wide SARS-CoV-2 seroprevalence in health care workers in a Spanish teaching hospital. Enform Infect Microbial Clin (Engl Ed). 2020;S0213-005X(20)30418-3.
16. Talbot LR, Promiser JL, Spitzer ED, Gan TJ, Singh SM, Fries BC, et al. Prevalence of IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2 in health care workers at a tertiary care New York hospital during the Spring COVID-19 surge. Pericope Med (Lund). 2021;10:7.
17. Hunter BR, Deebo L, Weaver CS, Beeler C, Susana M, Zimmerman MK, et al. Seroprevalence of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) antibodies among healthcare workers with differing levels of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient exposure. 2020;41:1441-1442.
18. Martin C, Montesinos I, Cauby N, Gilles C, Adham H, van Den Wijngaert S, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 RT-PCR positivity and seroprevalence among high-risk healthcare workers and hospital staff. J Hosp Infect. 2020;106:102-106.
19. Lan F-Y, Filler R, Mathew S, Buley J, Iliaki E, Bruno-Murtha LA, et al. COVID-19 symptoms predictive of healthcare workers' SARS-CoV-2 PCR results. PLoS One. 2020;15:e0235460.
20. Eyre DW, Lumley SF, O'Donnell D, Campbell M, Sims E, Lawson E, et al. Differential occupational risks to healthcare workers from SARS-CoV-2 observed during a prospective observational study. Elife. 2020;9:e60675.
21. Oster Y, Benenson S, Yochi-Harpaz L, Buda I, Nir-Paz R, Strahilevitz J, et al. Association between exposure characteristics and the risk for COVID-19 infection among health care workers with and without BNT162b2 vaccination. JAMA Netw Open. 2021;4:e2125394.
22. Mutambudzi M, Niedwiedz C, Macdonald EB, Leyland A, Mair F, Anderson J, et al. Occupation and risk of severe COVID-19: prospective cohort study of 120 075 UK Biobank participants. Occup Environ Med. 2020;78:307-314.
23. Sikkema RS, Pas SD, Nieuwenhuijse DF, O'Toole Á, Verweij J, van der Linden A, et al. COVID-19 in health-care workers in three hospitals in the south of the Netherlands: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis. 2020;20:1273-1280.
24. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nat Med. 2020;26:1037-1040.
25. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020;92:1449-1459.
26. Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Caldrer S, et al. Antibody response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in subjects with prior SARS-CoV-2 infection. Viruses. 2021;13:422.
27. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature. 2021;591:639-644.
28. Saadat S, Rikhtegaran Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in health care workers previously infected with SARS-CoV-2. JAMA. 2021;325:1467-1469.
29. Bongiovanni M, Liuzzi G, Schiavon L, Gianturco L, Giuliani G. Evaluation of the immune response to COVID-19 vaccine mRNA BNT162b2 and correlation with previous COVID-19 infection. J Clin Virol. 2021;143:104962.

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto del índice triglicéridos-glucemia en la mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo del miocardio. Resultados del registro multicéntrico RECUIMA

Geovedy Martínez-García,[1] Miguel Rodríguez-Ramos,[2] Maikel Santos-Medina,[3] Lázaro A. Mata-Cuevas,[4] Annia M. Carrero-Vázquez[1] y Yanitsy Chipi-Rodríguez[1]*

[1]Servicio de Cardiología, Hospital General Docente "Enrique Cabrera", La Habana; [2]Servicio de Cardiología, Hospital Provincial General "Camilo Cienfuegos Gorriarán" de Sancti Spíritus, Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus, Sancti Spíritus; [3]Servicio de Cardiología, Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Las Tunas; [4]Servicio de Cardiología, Hospital General Docente Mártires del 9 de Abril, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Villa Clara. Cuba

Resumen

Introducción: *El índice triglicéridos-glucemia (ITG/G) es considerado un nuevo marcador de resistencia a la insulina y está relacionado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.* **Objetivo**: *Evaluar la capacidad del ITG/G para predecir mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.* **Métodos**: *Estudio multicéntrico de cohorte que incluyó a 1123 pacientes del Registro Cubano de Infarto del Miocardio Agudo entre enero de 2018 y junio de 2021.* **Resultados**: *El punto de corte óptimo del ITG/G para predecir mortalidad fue 8.96 (sensibilidad de 65.2 %, especificidad de 62.0 % y área bajo la curva de 0.636; p < 0.001). La mortalidad intrahospitalaria se incrementó significativamente en el grupo con ITG/G ≥ 8.96. El análisis de regresión logística reveló que el ITG/G fue un marcador predictor independiente de mortalidad (RM = 2.959, IC 95 % = 1.457-6.010, p = 0.003). El modelo multivariado que incluyó el ITG/G elevó su capacidad predictiva (área bajo la curva de 0.917, p < 0.001). Las curvas de Kaplan-Meier mostraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes (p < 0.001).* **Conclusiones:** *El ITG/G constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.*

PALABRAS CLAVE: *Índice triglicéridos-glucosa. Infarto agudo del miocardio. Mortalidad. Glucemia. Triglicéridos. Resistencia a la insulina.*

Triglycerides-glucose index impact on in-hospital mortality in acute myocardial infarction. Results from the RECUIMA multicenter registry

Abstract

Introduction: *The triglycerides-glucose (TyG) index is considered a new marker of insulin resistance, and is associated with the development of cardiovascular diseases.* **Objective:** *To evaluate the capability of TyG index to predict in-hospital mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction.* **Methods:** *Multicenter cohort study that enrolled 1123 patients included in the Cuban Registry of Acute Myocardial Infarction between January 2018 and June 2021.* **Results:** *TyG index optimal cutoff point to predict mortality was 8.96 (sensitivity, 65.2%; specificity, 62.0%; area under the curve; 0.636; p < 0.001). In-hospital mortality was significantly higher in the group with TyG index ≥ 8.96. The logistic regression analysis revealed that the TyG index was an independent mortality predictor (OR = 2.959; 95% CI = 1.457-6.010; p = 0.003). When the TyG index was included in the multivariate model, it increased its predictive capacity (area under the curve, 0.917, p < 0.001). Kaplan-Meier*

Correspondencia:
*Geovedy Martínez-García
E-mail: geovedymg@infomed.sld.cu

Fecha de recepción: 02-10-2021
Fecha de aceptación: 23-11-2021
DOI: 10.24875/GMM.21000628

Gac Med Mex. 2022;158:86-92
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/).

curves showed significant differences between patient groups (p < 0.001). **Conclusions:** *The TyG index constitutes an independent risk factor of in-hospital mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction.*

KEYWORDS: *Triglycerides-glucose index. Acute myocardial infarction. Mortality. Glycemia. Triglycerides. Insulin resistance.*

Introducción

Las enfermedades isquémicas del corazón representan la primera causa de muerte en el mundo. Estudios recientes evidencian un descenso en la mortalidad después de un infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), en paralelo con un aumento de la terapia de reperfusión, intervención coronaria percutánea primaria, tratamiento antitrombótico moderno y tratamientos de prevención secundaria. A pesar de esto, la mortalidad de los pacientes es elevada, lo que justifica los esfuerzos continuos por mejorar la calidad de la atención.[1]

La resistencia a la insulina constituye un indicador de metabolismo anormal. No solo contribuye a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, sino que también se correlaciona significativamente con eventos adversos cardiovasculares.[2,3] La prueba más sensible para la evaluación de la resistencia a la insulina es la pinza hiperinsulinémica-euglucémica; sin embargo, es un método muy largo, complicado y costoso, por lo cual en la mayoría de los países no es posible su utilización.[4] El Modelo de la Evaluación de la Homeostasis (índice HOMA) ha sido propuesto y extensamente validado como predictor de la resistencia a la insulina, pero depende de los valores de la insulina sérica, lo cual lo vuelve muy costoso y no está disponible en la mayoría de los laboratorios de Cuba.[5] En conclusión, se hace necesario un nuevo marcador, fácil de aplicar y confiable, para la evaluación cuantitativa de la resistencia a la insulina.

Recientemente se ha presentado el índice triglicéridos-glucemia (ITG/G) como método para el diagnóstico presuntivo de resistencia a la insulina, aterosclerosis coronaria y eventos adversos en el síndrome coronario agudo.[6-9] Sin embargo, su relación con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes que sufren un IAMCEST ha sido poco estudiada en los reportes internacionales. Por tal motivo se realiza esta investigación, con el objetivo de evaluar la capacidad del ITG/G para predecir mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con IAMCEST.

Métodos

Se realizó un estudio analítico, observacional, multicéntrico, longitudinal y prospectivo de cohorte, con los datos almacenados en la Red Cubana de Infarto de Miocardio Agudo (RECUIMA).[10] En esta cohorte observacional nacional se incluyeron de forma consecutiva 1548 pacientes diagnosticados con IAMCEST entre enero de 2018 y junio de 2021; se excluyeron 425 pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión:

- Diagnóstico de IAMCEST según la cuarta definición universal del infarto del miocardio.[11]
- Determinación de triglicéridos y glucemia en ayunas en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario.

Finalmente, 1123 pacientes se incluyeron en este análisis.

Se extrajeron de la base de datos distintas variables clínicas y epidemiológicas: edad, sexo, antecedentes personales y la clase Killip-Kimball al ingreso. Se consideró tabaquismo al hábito de fumar en el momento del ingreso y haberlo hecho en algún momento de la vida. También se registró la terapia de reperfusión empleada, la estancia hospitalaria, las complicaciones intrahospitalarias y el estado al egreso, así como distintos exámenes de laboratorio realizados en las primeras 24 horas del ingreso.

La investigación se realizó bajo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital General Docente "Enrique Cabrera", La Habana, Cuba.

El constructo ITG/G fue calculado con base en los valores de triglicéridos y glucemia en ayunas, mediante la fórmula derivada de estudios previos:[6-9]

$$Ln[triglicéridos\ (mmol/L) \cdot 0.01129 \cdot glucemia\ (mmol/L) \cdot 18/2]$$

El evento primario fue definido como la muerte intrahospitalaria por causa cardiovascular.

La información fue procesada con el programa estadístico SPSS versión 19.0.0. Las variables continuas fueron presentadas como media ± desviación estándar y las diferencias entre los grupos fueron analizadas con la prueba de t de Student. Las variables categóricas se describieron como frecuencias y porcentajes, y para su asociación se utilizó la prueba χ^2 de Pearson o la

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes estratificados conforme el estado al egreso

Variable	Total (n = 1123)	Vivos (n = 1054)	Fallecidos (n = 69)	p
ITG/G	8.86 ± 0.73	8.84 ± 0.72	9.15 ± 0.82	0.001
Edad (años)	64.4 ± 11.9	63.7 ± 11.7	75.4 ± 9.8	< 0.001
Sexo masculino	787 (70.1)	745 (70.7)	42 (60.9)	0.085
Antecedentes personales				
Hipertensión	869 (77.4)	807 (76.6)	62 (89.9)	0.011
Diabetes	269 (24.0)	238 (22.6)	31 (44.9)	< 0.001
Tabaquismo	649 (57.8)	621 (58.9)	28 (40.6)	0.003
Dislipidemia	59 (5.3)	53 (5.0)	6 (8.7)	0.186
IAM previo	83 (7.4)	79 (7.5)	4 (5.8)	0.601
IRC previa	29 (2.6)	24 (2.3)	5 (7.2)	0.012
ACV previo	40 (3.6)	35 (3.3)	5 (7.2)	0.088
Presentación clínica y exámenes de laboratorio				
KK II-IV	242 (21.5)	195 (18.5)	47 (68.1)	< 0.001
Creatinina (µmol/L)	100.3 ± 50.3	97.5 ± 48.5	141.9 ± 58.8	< 0.001
TG (mmol/L)	1.5 ± 0.9	1.5 ± 0.9	1.4 ± 0.8	0.476
Glucemia (mmol/L)	7.5 ± 4.1	7.3 ± 3.9	10.8 ± 5.6	< 0.001
Leucocitos (10^9/L)	10.9 ± 4.3	10.8 ± 4.3	12.1 ± 4.3	0.024
Terapia de reperfusión y egreso				
Fibrinólisis	669 (59.6)	640 (60.7)	29 (42.0)	0.002
ICP	32 (2.8)	30 (2.8)	2 (2.9)	0.980
Complicación presente	507 (45.1)	440 (41.7)	67 (97.1)	< 0.001
Estancia hospitalaria (días)	7.6 ± 3.3	7.7 ± 2.9	6.3 ± 6.5	< 0.001

Los valores son presentados como media ± desviación estándar o número (%). ITG/G: índice triglicéridos-glucemia, IAM: infarto agudo del miocardio, IRC: insuficiencia renal crónica, ACV: accidente cerebrovascular, KK: clasificación Killip-Kimball, TG: triglicéridos, ICP: intervención coronaria percutánea.

prueba exacta de Fisher. La prueba de correlación de Pearson fue usada para evaluar las correlaciones entre el ITG/G y los factores de riesgo coronario.

La discriminación del ITG/G para predecir mortalidad intrahospitalaria se evaluó con el estadístico C, también denominado área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*). El valor predictivo de las variables para el evento primario fue evaluado mediante el análisis de regresión logística univariada y multivariada; el ITG/G fue analizado como una variable categórica, al tener en cuenta su valor de corte. Se realizó análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para evaluar la incidencia de eventos adversos entre los grupos de acuerdo con el punto de corte óptimo del ITG/G; las diferencias entre los grupos fueron evaluadas con una prueba de rango logarítmico. El nivel de significación estadística utilizado fue $p < 0.05$, con un intervalo de confianza de 95 %.

Resultados

Características del universo de estudio

Un total de 1123 pacientes fueron incluidos en el estudio, con una edad de 64.4 ± 11.9 años. Las características clínicas y de laboratorio del total de los participantes y de los grupos estratificados por la ocurrencia del evento primario son presentadas en la Tabla 1. El ITG/G fue significativamente más elevado en los pacientes con evento primario. Los pacientes fallecidos mostraron mayor edad, antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, no haber fumado, enfermedad renal crónica y una clasificación funcional Killip-Kimbal ≥ II en el momento del ingreso. En relación con los exámenes de laboratorio, los sujetos con evento primario tuvieron mayores niveles de creatinina, glucemia y leucocitos. Se observaron diferencias significativas entre los pacientes que sobrevivieron y los fallecidos al tener en cuenta la realización de fibrinólisis, la aparición de complicaciones y la estancia hospitalaria.

Se calculó la curva ROC del ITG/G para predecir la mortalidad intrahospitalaria; se obtuvo un área bajo la curva de 0.636 (IC 95 % = 0.569-0.703, $p < 0.001$). A pesar de ser estadísticamente significativa, la capacidad discriminativa del índice se consideró mala. El punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad se calculó con el índice de Youden, el cual determinó un valor de 8.96, con una sensibilidad de 65.2 % y especificidad de 62.0 %. El universo de estudio se dividió de acuerdo con el punto de corte y nuevamente

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes de acuerdo con el punto de corte del índice triglicérido-glucemia

Variable	Total (n = 1123)	ITG/G < 8.96 (n = 677)	ITG/G ≥ 8.96 (n = 446)	p
ITG/G	8.86 ± 0.73	8.40 ± 0.44	9.55 ± 0.49	**< 0.001**
Edad (años)	64.4 ± 11.9	65.4 ± 12.2	62.9 ± 11.3	**0.001**
Sexo masculino	787 (70.1)	502 (74.2)	285 (63.9)	**< 0.001**
Antecedentes personales				
Hipertensión	869 (77.4)	509 (75.2)	360 (80.7)	**0.030**
Diabetes	269 (24.0)	79 (11.7)	190 (42.6)	**< 0.001**
Tabaquismo	649 (57.8)	404 (59.7)	245 (54.9)	0.115
Dislipidemia	59 (5.3)	20 (3)	39 (8.7)	**< 0.001**
IAM previo	83 (7.4)	48 (7.1)	35 (7.8)	0.635
IRC previa	29 (2.6)	15 (2.2)	14 (3.1)	0.340
ACV previo	40 (3.6)	23 (3.4)	17 (3.8)	0.714
Presentación clínica y exámenes de laboratorio				
KK II-IV	242 (21.5)	138 (20.4)	104 (23.6)	0.242
Creatinina (µmol/L)	100.3 ± 50.3	97.4 ± 52.8	104.7 ± 45.9	**0.019**
TG (mmol/L)	1.5 ± 0.9	1.0 ± 0.4	2.2 ± 1.2	**< 0.001**
Glucemia (mmol/L)	7.5 ± 4.1	5.9 ± 1.8	9.9 ± 5.3	**< 0.001**
Leucocitos (10^9/L)	10.9 ± 4.3	10.8 ± 4.9	11.1 ± 3.2	0.312
Terapia de reperfusión y egreso				
Fibrinólisis	669 (59.6)	396 (58.5)	273 (61.2)	0.364
ICP	32 (2.8)	16 (2.4)	16 (3.6)	0.228
Complicación presente	507 (45.1)	301 (44.5)	206 (46.2)	0.569
Estancia hospitalaria (días)	7.6 ± 3.3	7.6 ± 3.1	7.7 ± 3.5	0.571
Fallecidos	69 (6.1)	24 (3.5)	45 (10.1)	**< 0.001**

Los valores son presentados como media ± desviación estándar o número (%). ITG/G: índice triglicéridos-glucemia, IAM: infarto agudo del miocardio, IRC: insuficiencia renal crónica, ACV: accidente cerebrovascular, KK: clasificación Killip-Kimball, TG: triglicéridos, ICP: intervención coronaria percutánea.

se relacionaron las características basales de los participantes (Tabla 2). Comparados con los pacientes del grupo con ITG/G bajo, aquellos con ITG/G elevado eran más jóvenes, con predominio del sexo femenino y en mayor proporción padecían hipertensión, diabetes y dislipidemia. Los valores de laboratorio como la creatinina, los triglicéridos y la glucemia fueron superiores en el grupo con ITG/G elevado. Por último, se observó una mayor incidencia del evento primario en el grupo con ITG/G elevado ($p < 0.001$).

Correlación entre el ITG/G y los factores de riesgo coronario

El análisis de correlación de Pearson sirvió para determinar la correlación entre el ITG/G y los factores de riesgo coronarios considerados como clásicos. El ITG/G se correlacionó positivamente con el sexo femenino, los antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia, y los valores más altos de creatinina, triglicéridos y glucemia; mientras que se correlacionó de forma negativa con la edad (Tabla 3).

Análisis de Kaplan-Meier y mortalidad intrahospitalaria

Fallecieron 69 pacientes durante una estancia intrahospitalaria de 7.6 ± 3.3 días, lo que traduce una letalidad de 6.1 %. Al comparar los grupos de acuerdo con el ITG/G, se observó un aumento de la mortalidad en el grupo con índice elevado, el cual resultó estadísticamente significativo ($p < 0.001$). En la Figura 1 se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de acuerdo con la ocurrencia del evento primario, separadas por grupos conforme el punto de corte del ITG/G; se observó diferencias significativas entre las curvas según la prueba de rango logarítmico (log rank $p < 0.001$).

Factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria

Los resultados de los análisis univariado y multivariado y los factores predictivos de complicaciones intrahospitalarias en el IAMCEST se presentan en la Tabla 4. El análisis univariado reveló que el

Tabla 3. Correlaciones entre el índice triglicéridos-glucemia y los factores clásicos de riesgo cardiovascular

Variable	Coeficiente de correlación de Pearson	p
Edad	–0.148	**< 0.001**
Sexo femenino	0.081	**0.007**
Hipertensión	0.90	**0.002**
Diabetes	0.365	**< 0.001**
Dislipidemia	0.138	**< 0.001**
IAM previo	–0.008	0.777
Tabaquismo	–0.024	0.421
IRC previa	0.035	0.242
ACV previo	–0.007	0.817
Creatinina	0.083	**0.006**
Triglicéridos	0.757	**< 0.001**
Glucemia	0.610	**< 0.001**
Leucocitos	0.038	0.198

IAM: infarto agudo del miocardio, IRC: insuficiencia renal crónica, ACV: accidente cerebrovascular.

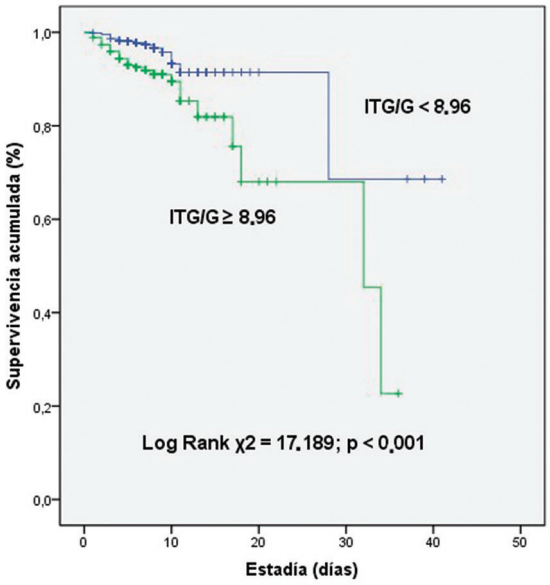

Figura 1. *Curva de supervivencia de Kaplan-Meier.*

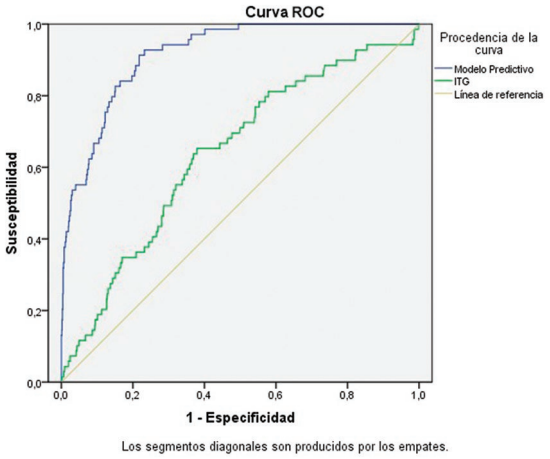

Figura 2. *Comparación de las curvas ROC del índice triglicéridos-glucemia y el modelo predictivo.*

ITG/G ≥ 8.96, la edad, los antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo e insuficiencia renal crónica, una clase funcional ≥ II de Killip-Kimball, la creatinina, la glucemia, la no realización de fibrinólisis, la estancia y la ocurrencia de complicaciones fueron factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria (todos con p < 0.05).

Después de ajustar los potenciales factores de confusión, en el análisis multivariado se encontró que el ITG/G ≥ 8.96, la edad, la clase funcional Killip-Kimball ≥ II, la glucemia, la no realización de fibrinólisis, la estancia hospitalaria y la presencia de complicaciones constituyeron factores predictivos independientes del evento primario en el IAMCEST. Este modelo tuvo una discriminación evaluada mediante el área bajo la curva ROC de 0.917 (IC 95 % = 0.890-0.94, p < 0.001) para predecir mortalidad por IAMCEST, lo cual se considera excelente. En la Figura 2 se presenta la curva ROC del modelo multivariado para predecir el estado al egreso, comparada con la del ITG/G.

Discusión

Diversos estudios han propuesto al ITG/G como un marcador simple, económico, reproducible y efectivo, de la resistencia a la insulina, comparado con la pinza hiperinsulinémica-euglucémica y el índice HOMA.[9] Luo *et al.*[6] estudiaron a 1092 pacientes afectados con IAMCEST y que recibieron intervención coronaria percutánea, con el objetivo de evaluar el papel potencial del ITG/G como predictor pronóstico en este tipo de pacientes. Los pacientes con mayores valores del ITG/G presentaron menor edad, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad de tres vasos en la coronariografía, así como valores más altos de plaquetas, albúmina, glucemia en ayuno,

Tabla 4. Resultados del análisis de regresión logística univariado y multivariado para predecir mortalidad durante el ingreso en los pacientes con IAMCEST

Variable	Análisis univariado	p	Análisis multivariado	p
	RM (IC 95 %)		RM (IC 95 %)	
ITG/G ≥ 8.96	3.053 (1.832-5.089)	**< 0.001**	2.959 (1.457-6.010)	**0.003**
Edad	1.099 (1.072-1.126)	**< 0.001**	1.087 (1.053-1.121)	**< 0.001**
Sexo	1.550 (0.939-2.559)	0.087		
Hipertensión	2.711 (1.225-6.000)	**0.014**		
Diabetes	2.797 (1.704-4.592)	**< 0.001**		
Tabaquismo	0.476 (0.290-0.782)	**0.003**		
Dislipidemia	1.799 (0.745-4.344)	0.192		
IAM previo	0.759 (0.270-2.139)	0.603		
IRC previa	3.353 (1.238-9.078)	**0.017**		
ACV previo	2.275 (0.862-6.003)	0.097		
KK II – IV	9.411 (5.541-15.983)	**< 0.001**	2.660 (1.416-4.998)	**0.002**
Creatinina	1.010 (1.006-1.014)	**< 0.001**	1.003 (1.000-1.007)	0.080
Triglicéridos	0.901 (0.678-1.199)	0.475		
Glucemia	1.123 (1.077-1.172)	**< 0.001**	1.099 (1.030-1.162)	**0.001**
Leucocitos	1.033 (0.097-1.071)	0.072		
Fibrinólisis	0.469 (0.286-0.768)	**0.003**	0.484 (0.266-0.881)	**0.018**
ICP	1.019 (0.238-4.355)	0.980		
Estancia hospitalaria	0.748 (0.658-0.850)	**< 0.001**	0.848 (0.768-0.936)	**0.001**
Complicación intrahospitalaria	46.748 (11.393-191.813)	**< 0.001**	22.349 (4.967-100.55)	**< 0.001**

IAMCEST: infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, RM: razón de momios, IC: intervalo de confianza, ITG-G: índice triglicérido-glucemia, IAM: infarto agudo del miocardio, IRC: insuficiencia renal crónica, ACV: accidente cerebrovascular, KK: clasificación Killip-Kimball, ICP: intervención coronaria percutánea.

triglicéridos, hemoglobina glucosilada, colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad y ácido úrico. Por otro lado, el área bajo la curva ROC del ITG/G para predecir complicaciones cardiacas adversas mayores fue de 0.685 (IC 95 % = 0.610-0.761, p = 0.001). Estos hallazgos se corresponden con los resultados de nuestra investigación. En cuanto a la capacidad discriminativa del ITG/G, aun cuando los valores obtenidos por Luo *et al*. son mayores a los de nuestro estudio, también se puede considerar que indican capacidad discriminativa deficiente.

Zhang *et al*. analizaron el ITG/G en 3181 pacientes con infarto agudo del miocardio con el objetivo de evaluar su valor pronóstico.[7] Los autores obtuvieron un punto de corte del ITG/G de 8.88 al tener en cuenta la media de sus valores; los pacientes con ITG/G ≥ 8.88 fueron significativamente más jóvenes, predominantemente del sexo femenino, con mayor índice de masa corporal, menos antecedentes de infarto del miocardio y una mayor proporción presentaba diabetes mellitus e hipertensión arterial. Además, en ellos se registraron valores significativamente mayores de leucocitos, hemoglobina, glucemia en ayuno, hemoglobina glucosilada, albúmina, filtrado glomerular, colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad. Angiográficamente, un mayor porcentaje de pacientes del grupo con ITG/G ≥ 8.88 presentó lesiones multivaso o del tronco coronario izquierdo. En el análisis multivariado para predecir la ocurrencia de complicaciones cardiacas adversas mayores, los autores obtuvieron que el ITG/G, la diabetes mellitus, el infarto agudo del miocardio previo, la filtración glomerular, la fracción de eyección y la presencia de lesiones multivaso/tronco coronario izquierdo en la angiografía, constituyeron factores predictivos independientes.

En relación con el análisis multivariado en nuestro estudio, solo el ITG/G, la edad, la clasificación Killip-Kimball ≥ II, la glucemia, la no realización de fibrinólisis, la estancia hospitalaria y la ocurrencia de complicaciones intrahospitalarias pueden considerarse factores predictivos independientes de muerte intrahospitalaria. Al calcular el área bajo la curva del ITG/G para predecir la aparición de complicaciones cardiacas adversas mayores, Zhang *et al.* obtuvieron un valor de 0.602 (IC 95 % = 0.580-0.623, p < 0.001); este resultado es menor al obtenido en nuestro estudio, aunque sigue considerándose con baja capacidad discriminativa. En su análisis de la supervivencia, los autores no encontraron diferencias significativas al tener en cuenta las muertes en los dos grupos; en nuestro estudio sí obtuvimos curvas diferentes.

En las investigaciones presentadas se evidenció la asociación significativa del ITG/G con las complicaciones cardiacas mayores, tanto en pacientes diabéticos como euglucémicos, así como con todas las formas de presentación del síndrome coronario agudo; a pesar de ello, se consideró que su capacidad discriminativa era deficiente. Al revisar la bibliografía actualizada, existen pocos estudios que relacionen este índice con el IAMCEST y, todavía más importante, no hemos encontrado investigaciones al respecto en Cuba.

Conclusiones

El presente estudio demostró que en los pacientes con IAMCEST, un valor alto del ITG/G constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria. Con base en estos resultados, podemos plantear que el ITG/G es poco costoso, simple y de uso sencillo que puede convertirse en una herramienta para predecir eventos adversos en pacientes con IAMCEST.

Financiamientos

La presente investigación no recibió ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron 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. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, Capuano F, Claeys MJ, Danchin N, et al. Quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017;6:34-59.
2. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycemia in cardiovascular disease development. Nat Rev Endocrinol. 2014;10:293-302.
3. Hong A, Han K, Park ChY. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. BMC Medicine. 2020;18:361.
4. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol. 1979;237(3):E214-E223.
5. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck study. Diabetes Care. 2007;30:318-324.
6. Luo E, Wang D, Yan G, Qiao Y, Bo L, Hou J, et al. High triglyceride–glucose index is associated with poor prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. Cardiovasc Diabetol. 2019;18:150.
7. Zhang Y, Ding X, Hua B, Liu Q, Gao H, Chen H, et al. High triglyceride-glucose index is associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;30:2351-2362.
8. Zhao Q, Zhang TY, Cheng YJ, Ma Y, Xu YK, Yang YQ, et al. Impacts of triglyceride-glucose index on prognosis of patients with type 2 diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from an observational cohort study in China. Cardiovasc Diabetol. 2020;19:108.
9. Yanes-Quesada M, Cruz-Hernández J, Cabrera-Rode E, González-Hernández O, Calderín-Bouza R, Yanes-Quesada MA. Índice glucosa-triglicéridos como marcador de resistencia a la insulina en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial. Rev Cubana Med. 2020;59:e1327.
10. Santos-Medina M, Rodríguez-Ramos M, Prohias-Martínez J, Mata-Cuevas LA, Martínez-García G, Sellen-Sanchen E, et al. Registro Cubano de Infarto de Miocardio Agudo (RECUIMA), los primeros 1000 casos. Rev Cub Cardiol Cir Cardiovasc. 2019;25:419-435.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, White HD, et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. Rev Esp Cardiol.2019;72:72.e1-e27.

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Trasplante de corazón en México. Análisis de la productividad 2006-2019 y comparativa panamericana e ibérica

Rubén Argüero-Sánchez,[1] Enrique M. Olivares-Durán[2] y Omar Sánchez-Ramírez[1]*

[1]Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; [2]Hospital de Especialidades 1, Centro Médico Nacional del Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato. México

Resumen

Introducción: *En México se realizan trasplantes de corazón (TC) desde 1988.* **Objetivo:** *Revisar la productividad mexicana en TC entre 2006 y 2019 y compararla con la de otros países americanos y de la península ibérica.* **Métodos:** *Se recabó la información mexicana de las listas de espera (LE) de TC y de los TC realizados anualmente en el periodo, que se expresaron como tasas por millón de pobladores (pmp); la información de 2019 se comparó con la reportada en América y la península ibérica.* **Resultados:** *En el periodo estudiado, los TC en México pasaron de 0.12 pmp en 2006 a 0.25 pmp en 2019 y representaron entre 1 y 2 % de todos los trasplantes de órganos sólidos. Entre 13 países, en 2019 México ocupó el 12° lugar en cuanto a la tasa de TC pmp y el 11° lugar en cuanto a la tasa del número de pacientes registrados por primera vez en la LE para un corazón (0.42 pmp). Entre 2016 y 2019, solo un centro mexicano autorizado alcanzó un volumen superior a 10 TC/año.* **Conclusiones:** *Debido a las bajas cifras en los principales indicadores relacionados con el TC, en México urge replantear las políticas de salud en insuficiencia cardiaca y TC.*

PALABRAS CLAVE: *Trasplante de corazón. Listas de espera. Insuficiencia cardiaca avanzada. México.*

Heart transplantation in Mexico. 2006-2019 productivity analysis and Pan American and Iberian comparison

Abstract

Introduction: *In Mexico, heart transplants (HTs) have been performed since 1988.* **Objective:** *To review Mexican productivity in terms of HT between 2006 and 2019 and compare it with that of American and Iberian Peninsula countries.* **Methods:** *Mexican information was collected from HT waiting lists (WL) and from the HTs carried out annually in the period, and was expressed as rates per million population (pmp); 2019 information was compared with that reported at the Pan American and Iberian levels.* **Results:** *In the studied period, the rate of HTs in Mexico went from 0.12 pmp in 2006 to 0.25 pmp in 2019, with HTs accounting for between 1 and 2% of all solid organ transplants. Among 13 countries, in 2019 Mexico ranked 12th in the HT rate pmp and 11th in the rate of patients registered for the first time in the WL for a heart (0.42 pmp). Between 2016 and 2019, only one authorized Mexican center reached a volume higher than 10 HT/year.* **Conclusions:** *Given the low figures in the main indicators related to HT in Mexico, it is urgent to rethink health policies in heart failure and HT.*

KEYWORDS: *Heart transplantation. Waiting lists. Advanced heart failure. Mexico.*

Correspondencia:
*Rubén Argüero-Sánchez
E-mail: rubenarguero@gmail.com

Fecha de recepción: 05-11-2021
Fecha de aceptación: 11-11-2021
DOI: 10.24875/GMM.21000726

Gac Med Mex. 2022;158:93-100
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

En 1967, en Sudáfrica, el doctor Christiaan Barnard llevó a cabo el primer trasplante de corazón (TC) en el mundo.[1] En 1988, el doctor Rubén Argüero realizó el primer TC en México,[2] en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la Ciudad de México. A poco más de cinco y tres décadas de distancia de estos dos sucesos, respectivamente, en el presente artículo se revisa la productividad mexicana en TC en los últimos 14 años previos a la pandemia por COVID-19 a la luz de la realidad internacional en la materia.

Métodos

Se recabó la información de las listas de espera (LE) de un TC y del número de TC realizados anualmente en México en el periodo de 2006 a 2019; se compararon las cifras correspondientes a 2019 con las reportadas por los países del continente americano, así como las de España y Portugal (comparativa a la que en lo sucesivo denominaremos "panamericana e ibérica").

Las fuentes de datos fueron las siguientes:

- The Global Observatory on Donation and Transplantation.[3]
- 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)[4] registra en forma conjunta con la Organización Nacional de Trasplantes de España.
- Los boletines estadísticos informativos (anuales) del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), de la Secretaría de Salud de México, consultados en el sitio web del Cenatra (https://www.gob.mx/cenatra/documentos/boletin-estadistico-informativo).[5]

Se emplearon cifras estandarizadas por millón de pobladores (pmp). La tasa de centros de TC autorizados por país se estandarizó por cada 10 millones de pobladores, a fin de evitar que la mayoría de los datos fueran solo cifras decimales. Los países del continente americano no aparecen en alguna tabla o figura si no reportaron actividad de TC o no se dispuso de información en las bases de datos consultadas en 2019.

Tabla 1. Productividad de México en trasplantes de órganos sólidos y trasplantes de corazón entre 2006 y 2019

Año	Trasplantes de órganos sólidos		Trasplantes de corazón		
	n	Tasa pmp*	n	Tasa pmp*	% respecto a los trasplantes de órganos sólidos
2006	2049	18.92	13	0.12	1
2007	2207	20.14	15	0.14	1
2008	2372	22.00	14	0.13	1
2009	2377	21.69	17	0.16	1
2010	2385	21.56	15	0.14	1
2011	2588	22.54	19	0.17	1
2012	2797	24.09	43	0.37	2
2013	2901	23.72	44	0.36	2
2014	2794	22.57	51	0.41	2
2015	2960	23.31	38	0.30	1
2016	3187	24.78	34	0.26	1
2017	3386	26.21	33	0.26	1
2018	3352	25.63	26	0.20	1
2019	3242	24.50	33	0.25	1

*pmp: por millón de pobladores.
Fuente: Global Observatory on Donation and Transplantation.[3]

Resultados

En la Tabla 1 se muestran las cifras anuales de trasplantes de órganos sólidos (riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas e intestino delgado) realizados en México y su tasa pmp en el periodo de 2006 a 2019, así como el número anual de TC y la tasa pmp correspondientes. En 2006 se realizaron 13 TC (tasa de 0.12 pmp) y en 2014, 51 trasplantes (tasa 0.41 pmp), la cifra más alta en dicho intervalo de tiempo. A partir de ese año, las cifras disminuyeron paulatinamente hasta llegar a 33 trasplantes (tasa 0.25 pmp) en 2019. El porcentaje anual de los TC se calculó con base en el número anual de trasplantes de órganos sólidos; dichos porcentajes se muestran también en la Tabla 1. Entre 2012 y 2014, dicha proporción fue de 2 % y en el resto del periodo de estudio fue 1 %.

En la Tabla 2 se indican las cifras de trasplantes de órganos sólidos y de TC realizados en 2019 y las correspondientes tasas pmp para ambos casos, de los 13 países de esta comparativa panamericana e

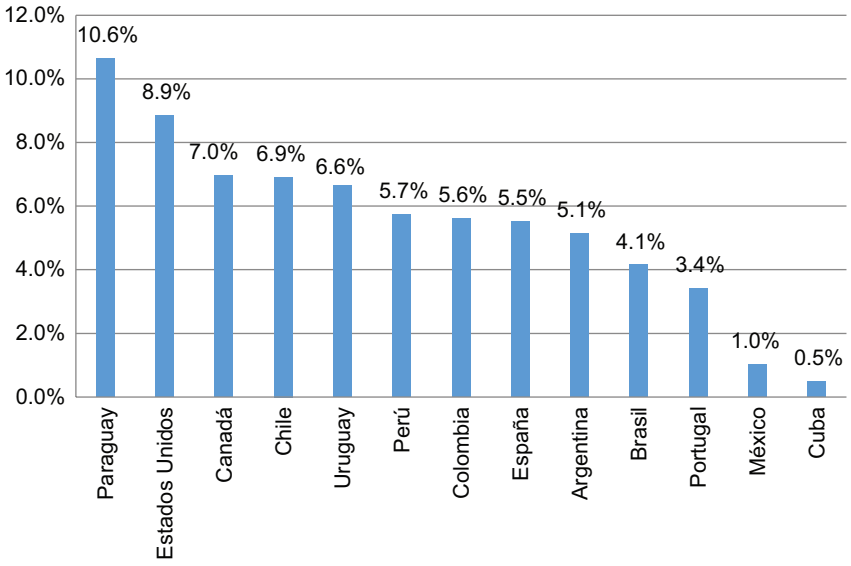

Figura 1. *Porcentaje de los trasplantes de corazón respecto al total de trasplantes de órganos sólidos en el continente americano y la península ibérica durante 2019. Fuente: Newsletter Transplant EDQM. 2020;25:1-80.*[4]

Tabla 2. Trasplantes de órganos sólidos y de trasplantes de corazón en el continente americano y península ibérica durante 2019

País*	Trasplantes de órganos sólidos		Trasplantes de corazón	
	n	Tasa pmp**	n	Tasa pmp**
Estados Unidos	40621	123.43	3597	10.93
Canadá	3091	82.87	215	6.76
España	5449	117.44	300	6.47
Uruguay	196	56.00	13	3.71
Portugal	847	82.23	29	2.82
Argentina	2417	53.59	124	2.75
Chile	651	35.57	45	2.46
Brasil	9232	43.47	383	1.80
Colombia	1318	26.47	74	1.49
Paraguay	47	6.71	5	0.71
Perú	261	7.93	15	0.46
México	3242	24.50	33	0.25
Cuba	206	17.91	1	0.09

*Orden de mayor a menor tasa de trasplante de corazón en 2019.
**pmp: por millón de pobladores.
Fuente: Newsletter Transplant EDQM. 2020;25:1-80.[4]

ibérica. La tasa de TC más alta la alcanzó Estados Unidos (10.93 pmp), que fue el único país que rebasó los 10 pmp, seguido de Canadá (6.76 pmp) y España (6.47 pmp). Después, con tasas por debajo de 4 pmp y arriba de 2 pmp estuvieron, en orden descendente, Uruguay, Portugal, Argentina y Chile. Con tasas inferiores a 2 y por encima de 1 pmp figuraron Brasil y Colombia. Por último, Paraguay, Perú, México y Cuba reportaron su actividad de TC con tasas inferiores a 1 pmp. De los 13 países en esta comparativa, México ocupó el décimo segundo lugar.

Con base en las cifras consignadas en la Tabla 2, se calculó el porcentaje que el TC representa del total de trasplantes de órganos sólidos realizados en cada uno de los países de esta comparativa. Dichos porcentajes se encuentran representados en la Figura 1. El porcentaje más alto lo alcanzó Paraguay (10.6 %), seguido de Estados Unidos con 8.9 %. Tres países presentaron entre 7 y 6 %: Canadá, Chile y Uruguay. Otros cuatro países realizaron entre 5.7 y 5.1 % de todos sus trasplantes de órganos sólidos a expensas de TC: Perú, Colombia, España y Argentina. Con 4.1 % figuró Brasil, seguido de Portugal con 3.4 %. Los dos países con el porcentaje más bajo fueron México (1 %) y Cuba (0.5 %).

La Tabla 3 muestra las cifras de TC y de las diferentes LE por un corazón en 2019, ordenadas de acuerdo con las tasas de TC pmp de los 13 países comparados. En 2019, todas las naciones ingresaron más pacientes por vez primera a la LE por un corazón, que el número de pacientes que recibieron un trasplante ese mismo año. En la Figura 2 se

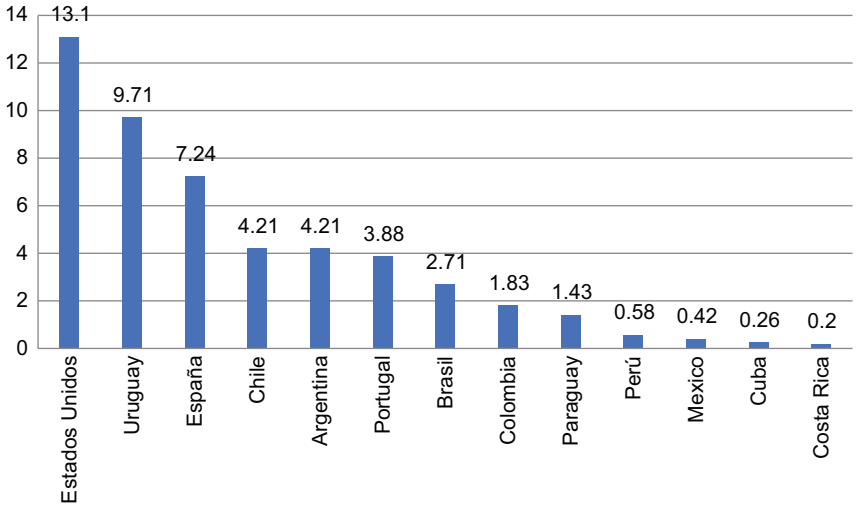

Figura 2. *Tasa por millón de población de pacientes ingresados por primera vez a la lista de espera de un corazón en países del continente americano y península ibérica durante 2019. La tasa se obtuvo al dividir el número absoluto de pacientes ingresados por primera vez a la lista de espera de un corazón en 2019 en los diversos países, entre la población expresada en millones de habitantes. Fuente: Newsletter Transplant EDQM. 2020;25:1-80.*[4]

Tabla 3. Pacientes en listas de espera y pacientes trasplantados de corazón en el continente americano y península ibérica durante 2019

Orden*	País	Número de pacientes			
		Ingresados por vez primera a LE	Activos en LE durante el año	Permanecieron en LE**	Trasplantados de corazón en el año
1	Estados Unidos	4312	7685	2838	3597
2	España	336	462	127	300
3	Canadá	NR	NR	88	215
4	Uruguay	34	66	47	13
5	Portugal	40	67	31	29
6	Argentina	190	327	112	124
7	Chile	77	98	12	45
8	Brasil	575	845	286	383
9	Colombia	91	196	21	74
10	Paraguay	10	13	5	5
11	Perú	19	22	2	15
12	México	55	89	42	33
13	Cuba	3	5	2	1

*De mayor a menor tasa de trasplante de corazón en 2019.
**Al 31 de diciembre de 2019.
LE: lista de espera, NR: no reportó.
Fuente: Newsletter Transplant EDQM. 2020;25:1-80.[4]

representa la tasa pmp de pacientes registrados por primera vez en la LE por un corazón durante 2019. Solo Estados Unidos presentó una tasa pmp superior a 10 (13.1 pmp), seguido de Uruguay con 9.71 y España con 7.24. Con tasas entre 5 y 3 pmp figuraron Chile, Argentina y Portugal, seguidos por tres países

Tabla 4. Centros autorizados para trasplante de corazón en países del continente americano y península ibérica

Orden*	País	Centros de trasplante de corazón	
		n	Tasa p10mp**
1	Estados Unidos	143	4
2	España	16	3
3	Canadá	11	3
4	Uruguay	3	9
5	Portugal	4	4
6	Argentina	27	6
7	Chile	8	4
8	Brasil	38	2
9	Colombia	9	2
10	Paraguay	4	6
11	Perú	3	1
12	México	57	4
13	Cuba	3	1

*De mayor a menor tasa de trasplante de corazón en 2019.
*Tasa por cada 10 millones de pobladores, calculada a partir del número de centros de trasplante de corazón y de la población en millones de habitantes en 2019.
Fuente: Newsletter Transplant EDQM. 2020;25:1-80.[4]

con tasas inferiores a 3 pmp y superiores a 1 pmp: Brasil, Colombia y Paraguay. Finalmente, cuatro países presentaron las tasas más bajas, inferiores a 1 pmp: Perú, México, Cuba y Costa Rica.

La Tabla 4, ordenada de mayor a menor tasa de TC en 2019 de los 13 países de esta comparativa, muestra el número de centros autorizados para este trasplante en cada país, así como la tasa de centros por cada 10 millones de pobladores (p10mp). México es el segundo país con el mayor número de centros, solo por debajo de Estados Unidos. Los países con tasa p10mp más alta de centros autorizados para realizar TC fueron Uruguay (9 centros p10mp), Argentina y Paraguay (ambos con seis centros p10mp), seguidos por Estados Unidos, Portugal y México (4 centros p10mp); España y Canadá reportaron tres centros p10mp. Con dos centros p10mp están Brasil y Colombia y, finalmente Perú y Cuba con un centro p10mp.

En la Tabla 5 se despliega información más detallada de los 57 centros de TC autorizados en México en 2019,[5] de los cuales solo 10 tuvieron actividad de trasplante (17.5 %) ese año; 31 centros (54 %) corresponden a hospitales privados, de los cuales solo tres (9.6 %) tuvieron actividad de TC. Los 26 centros restantes pertenecen a las diferentes instituciones de medicina pública, siete de los cuales (26.9 %) tuvieron actividad de TC.

En la Tabla 6 se muestra la productividad por centro autorizado para TC en México entre 2016 y 2019. Destaca el hecho de que solo el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, en la Ciudad de México, realizó más de 10 TC al año, con un promedio de 13.75 trasplantes/año en ese periodo. Le siguen el Hospital de Cardiología 34 del IMSS en Monterrey, Nuevo León, con un promedio de 4.75/año; el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en la Ciudad de México, con un promedio de 2.75/año; y el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en la Ciudad de México, con un promedio de 2.5/año. Los centros restantes que reportaron alguna actividad de TC en esos cuatro años tuvieron una productividad inferior a 1.5/año.

Discusión

A partir de la revisión de las cifras reportadas por las instituciones especializadas en donación y trasplante de órganos, en el periodo de 2006 a 2019 (14 años) se documentó que las tasas de TC fueron bajas en México, donde existe un alto número de centros autorizados para este trasplante; solo uno de los 57 centros autorizados realizó más de 10 TC/año y de los cuatro centros más productivos, todos pertenecen al sector público y solo uno de ellos está localizado fuera de la Ciudad de México, en Monterrey.

Otro fenómeno importante en el panorama de la realidad mexicana en TC es el escaso número de pacientes ingresados por primera vez anualmente a la LE por un corazón, menos de un centenar por año (55 en 2019), en un país con más de 125 millones de habitantes y con una alta carga de enfermedad por diabetes, hipertensión y cardiopatía isquémica y otros factores de riesgo asociados a insuficiencia cardiaca. Consideración importante sobre todo si se tiene en cuenta que, de hecho, la distribución y prevalencia de estos padecimientos en América Latina, incluido México, muestra similitudes más que diferencias;[6] así como que, en relación con los países europeos de altos ingresos o de Norteamérica incluidos en esta comparativa, en México y otros países latinoamericanos existen factores adicionales para

Tabla 5. Número de programas autorizados para trasplante de corazón en México y número y porcentaje de programas con actividad trasplantadora durante 2019

Institución	Programas para trasplante de corazón		
	Autorizados (n)	Con actividad (n)	Activos por institución (%)
Instituto Mexicano del Seguro Social	7	3	42
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	4	2	50
Petróleos Mexicanos	1	0	0
Hospitales privados	31	3	9.6
Secretaría de la Defensa Nacional	1	0	0
Secretaría de Salud Federal	5	2	40
Secretarías de salud de los estados	8	0	0
Totales	57	10	17.5

Fuente: Boletín Estadístico Informativo del Centro Nacional de Trasplantes, periodo enero-diciembre, 2019;4 (2).[5]

Tabla 6. Actividad de trasplante de corazón de 15 hospitales con mayor productividad durante el cuatrienio 2016-2019 en México

Institución	Estado	2016*	2017*	2018*	2019*	Total (n)
		n	n	n	n	
		Trasplantes realizados				
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, IMSS,	Ciudad de México	15	14	13	13	55
Hospital de Cardiología 34, IMSS, Monterrey	Nuevo León	6	6	2	5	19
Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS	Ciudad de México	4	3	3	1	11
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE	Ciudad de México	1	2	1	6	10
Christus Muguerza Hospital de Alta Especialidad, Monterrey	Nuevo León	1	1	4	-	6
Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Secretaría de Salud Federal	Ciudad de México	2	1	—	2	5
Hospital de Especialidades, Centro Médico Puerta de Hierro, Guadalajara	Jalisco	—	2	1	1	4
Hospital Puerta de Hierro Sur, Guadalajara	Jalisco	—	1	1	1	3
Hospital San Javier, Guadalajara	Jalisco	1	—	1	—	2
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza", ISSSTE	Ciudad de México	—	—	—	1	1
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Secretaría de Salud Federal	Ciudad de México	—	1	—	1	2
Centro Médico ABC, Campus Observatorio	Ciudad de México	—	1	—	1	2
Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum", Secretaría de Salud del Estado de Sinaloa	Sinaloa	1	—	—	—	1
Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex Picacho, Petróleos Mexicanos	Ciudad de México	1	—	—	—	1
Christus Muguerza Hospital Del Parque, Chihuahua	Chihuahua	—	1	—	—	1
Número de centros de trasplante de corazón con actividad cada año		9	11	8	10	38
Total de trasplantes de corazón reportados		32	33	26	32	123

*Cuando en algún casillero aparece un guión, significa que el hospital correspondiente no reportó actividad de trasplante de corazón en ese año ante el Centro Nacional de Trasplantes.
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social, ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.
Fuente: boletines estadísticos informativos del Centro Nacional de Trasplantes, México, volúmenes I al IV, periodo de 2016-2019 [Consultados el 24 de septiembre de 2021). Disponible en: https://www.gob.mx/cenatra/documentos/boletin-estadistico-informativo.[5]

insuficiencia cardiaca, tales como la cardiopatía reumática y la enfermedad de Chagas.[7]

De hecho, respecto a los países de altos ingresos cabría más bien suponer no solo una mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca sino un mayor riesgo para su progresión a insuficiencia cardiaca avanzada en México y América Latina, puesto que los países latinoamericanos tienen un gasto en salud limitado,[8] lo cual impacta negativamente en el acceso a estrategias terapéuticas efectivas.[9] Sería necesario investigar si las causales del fenómeno en cuestión no están asociadas a problemas en el acceso de los pacientes con insuficiencia cardiaca a atención cardiológica especializada y oportuna y, después, a dificultades en la referencia efectiva de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada para trasplante en alguno de los centros autorizados para TC en México.

Por otro lado, existe una clara relación entre el número de procedimientos y el resultado esperado en cualquier procedimiento quirúrgico, observación que aplica para los trasplantes en general y de corazón en particular. Mientras menos trasplantes de corazón realiza un centro, la calidad y los resultados de estos se ven comprometidos. Diferentes estudios clasifican a los hospitales con baja, media y alta productividad de TC/año (< 10, 10 a 30 y > 30 trasplantes/año, respectivamente); se ha demostrado una clara relación con una mejor supervivencia del paciente y del injerto en los centros con mayor actividad.[10] Lo anterior también influye en la mortalidad en lista de espera, la cual tiende a aumentar en los centros de baja productividad. Ser inscrito en la LE de un centro de trasplante con baja productividad constituye un factor de riesgo para mortalidad. En México, solo el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS realiza más de 10 TC/año, rango de productividad que ese hospital ha reportado desde antes del periodo 2016-2019 analizado en este estudio para dicha variable.[11]

Propuestas

El panorama descrito anteriormente plantea la urgente necesidad de un cambio sustancial en las políticas públicas de salud y de las diversas instituciones de salud en México involucradas directamente con la insuficiencia cardiaca avanzada, así como con la donación, procuración quirúrgica y TC; seguramente cada una de ellas tendrá sus propuestas prioritarias. Los autores de este trabajo nos permitimos sugerir la realización de un plan estratégico nacional respecto a la insuficiencia cardiaca y el TC, orientado a lo siguiente:

- Incrementar la detección y mejorar el acceso temprano a atención especializada para los pacientes con insuficiencia cardiaca.
- Orientar los esfuerzos a la calidad en estructura, recursos y operación de los centros autorizados para TC, planteando la meta estratégica de que logren un número mínimo deseable de TC al año, tal vez 10/año en una visión a 10 años en los principales centros públicos de trasplante.
- Evaluar la utilidad y factibilidad de una política de regionalización de los servicios públicos de clínicas de alta especialidad en insuficiencia cardiaca y centros de TC, de tal forma que la población atendida en el sector público tenga acceso a centros con significativa cantidad de TC, no solo en dos ciudades (Ciudad de México, región Valle de México, y Monterrey, región Noreste) de este extenso y poblado país. Por decir lo menos, las zonas Noroeste, Occidente, Bajío, Sur y Sureste del país serían candidatas a que en ellas se desarrollen estos centros regionales de insuficiencia cardiaca y TC, que deberían poder atender a cualquier paciente, independientemente de la institución de salud pública a la que originalmente tenga derecho. Esto obligaría a crear y a compartir recursos humanos, tecnológicos y hospitalarios entre las diversas instituciones del sistema de salud. Obviamente, en las regiones que lo requieran deberán abrirse los centros autorizados necesarios.

Los trasplantes podrían ser un magnífico modelo para dar un paso sólido hacia la necesaria y difícil unificación del sistema de salud pública en México.

Conclusiones

Urge replantear las políticas de salud en insuficiencia cardiaca y TC ante las bajas tasas de TC reportadas en México, número de pacientes ingresados por primera vez a la LE por un corazón y número de TC por centro autorizado. Un punto de partida razonable podría incluir la realización de un plan estratégico al respecto, de alcance nacional y perspectiva multirregional, en el que participen todos los sectores e instituciones del fragmentado sistema de salud mexicano.

Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron ningún financiamiento o incentivo económico para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron 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. Patterson C, Patterson KB. The history of heart transplantation. Am J Med Sci. 1997;314:190-197.
2. Argüero-Sánchez R, Castaño-Guerra R, Portilla-de Buen E, Sánchez-Ramírez O, Molinar-Ramos F. Primer caso de trasplante de corazón en México. Rev Med IMSS. 1989;27:107-112.
3. GODT, Global Observatory on Donation and Transplantation [Internet]. España: Organización Nacional de Trasplantes/Organización Mundial de la Salud; 2021. [Consultado 2020 Ago 21]. Disponible en: http://www.transplant-observatory.org
4. Domínguez-Gil B, editor. International figures on donation and transplantation. Year 2019 [Internet]. Newsletter Trasplant EDQM; 2020.
5. CENATRA. Boletines estadísticos informativos del Centro Nacional de Trasplantes, México, volumenes I al IV, periodo de 2016 – 2019. [Consultado 2021 Sep 24]. Disponible en: https://www.gob.mx/cenatra/documentos/boletin-estadístico-informativo
6. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. Int J Cardiol. 2013;168:1186-1194.
7. Magaña-Serrano JA, Cigarroa-López JA, Chávez-Mendoza A, Rayo-Chávez J, Galván-Oseguera H, Aguilera-Mora LF, et al. First Mexican statement in heart failure. Cardiovasc Metab Sci. 2021;32:s8-s85.
8. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. Financing Global Health. EE. UU.; 2021. Disponible en: healthdata.org
9. Bocchi EA, Aries A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P. The reality of heart failure in Latin America. J Am Coll Cardiol. 2013;62:949-958.
10. Shuhaiber J, Moore J, Dyke D. The effect of transplant center volume on survival after heart transplantation: a multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139:1064-1069.
11. Careaga-Reyna G, Zetina-Tun H, Villaseñor-Colín C, Álvarez-Sánchez LM, Urias-Báez R, de la Cerda-Belmont GA. Procuración a distancia de corazón con fines de trasplante. Cir Cir. 2012;80:424-428.

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Los receptores acoplados a proteínas G como blanco terapéutico

Rocío Alcántara-Hernández,[1] David A. Hernández-Espinosa,[1] Luz del C. Medina[2] y Jesús A. García-Sáinz[1]*

[1]Departamento de Biología Celular y Desarrollo, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México; [2]Departamento de Biología de la Reproducción, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Campus Iztapalapa. Ciudad de México, México

Resumen

Los receptores son proteínas codificadas por el ADN, algunos de los cuales ya han sido cristalizados, lo que permite conocer los detalles de su estructura a nivel atómico y algunos aspectos de su función. Esta revisión se enfoca en los más diversos y abundantes, los receptores acoplados a la proteína G. Esta familia de receptores reconoce y media la acción de varios ligandos endógenos (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y hormonas locales) y también interviene en la patogenia de diversas enfermedades, por lo que son el blanco terapéutico de aproximadamente 30 a 40 % de los medicamentos que se emplean en la práctica clínica cotidiana y de diversas drogas ilegales. La cristalografía de rayos X es una de las herramientas clave que ha permitido observar la estructura de estos receptores en los aminoácidos que participan en esta interacción, lo que posibilita conocer el sitio de unión del ligando endógeno y de moléculas sintéticas que actúan sobre ellos para modular su acción. El modelado molecular es también una herramienta bioinformática computacional que apoya la investigación sobre la unión receptor-ligando, que hace posible el diseño y desarrollo de fármacos cada vez más específicos. A estos desarrollos se suman importantes cambios en los conceptos farmacodinámicos fundamentales.

PALABRAS CLAVE: *Receptores acoplados a proteínas G. Agonistas sesgados. Proteínas G. β-arrestinas.*

G protein-coupled receptors as therapeutic target

Abstract

Receptors are proteins coded by DNA, some of which have already been crystalized, thus allowing the details of their structure at the atomic level and some aspects of their function to be known. This review focuses on the most diverse and abundant family of receptors, G protein-coupled receptors. This family of receptors recognizes and mediates the action of several endogenous ligands (hormones, neurotransmitters, growth factors and local hormones) and also intervenes in the pathogenesis of various diseases, which is why they are targeted by approximately 30 to 40% of medications that are used in daily clinical practice and of various illegal drugs as well. X-ray crystallography is one of the essential tools that has allowed to observe the structure of these receptors in the amino acids that participate in this interaction, which allows to know the binding site of the endogenous ligand and of synthetic molecules that act on them to modulate their action. Molecular modeling or "docking" is also a computational bioinformatics tool that supports research on receptor-ligand binding, which allows the design and development of increasingly specific drugs. These developments have brought along significant changes in fundamental pharmacodynamic concepts.

KEYWORDS: *G protein-coupled receptors. Biased agonists. G proteins. β-arrestins.*

Correspondencia:
*Rocío Alcántara-Hernández
E-mail: ralcanta@ifc.unam.mx

Fecha de recepción: 03-11-2021
Fecha de aceptación: 11-11-2021
DOI: 10.24875/GMM.21000718

Gac Med Mex. 2022;158:101-107
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

En 1905, Langley introdujo la idea de receptor o sustancia receptiva al observar la competencia entre diversos venenos. Esta idea permanece como concepto hasta avanzado el siglo XX, cuando se define su estructura proteica y se identifican los genes que los codifican. Es importante destacar que existen varias grandes familias de receptores:

- Receptores intranucleares.
- Receptores canal.
- Receptores con actividad enzimática o que se asocian a enzimas.
- Receptores acoplados a proteínas G, motivo de esta revisión y a los que se indicará como GPCR (*G protein-coupled receptors*).

Estas familias de receptores no están relacionadas filogenéticamente.

Receptores acoplados a proteínas G y su acción

Los receptores acoplados a proteínas G se denominan así ya que ejercen muchas de sus acciones al interaccionar con GTPasas heterotriméricas (Figura 1), que a su vez modulan la actividad de enzimas (Figura 1) y también de algunos canales iónicos. Robert J. Lefkowitz, médico especializado en cardiología, ha sido pionero y pieza fundamental en el estudio de estos receptores, por lo que recibió el Premio Nobel de Química en 2012.[1]

Es importante señalar que existen varias familias de proteínas G:

- Gs, asociadas a la activación de la adenil ciclasa.
- Gi, asociadas a la inhibición de la adenil ciclasa y a la modulación de diversos canales iónicos.
- Gq/11, asociadas a la generación de IP_3 y diacilglicerol, con la movilización de calcio intracelular y la activación de la proteína cinasa C.
- G12/13, asociadas a la GTPasa rho y a la dinámica del citoesqueleto, fundamentales para determinar la forma celular y la migración.[2]

Si bien algunos GPCR tienen una fuerte preferencia para interaccionar con un solo tipo de proteína G, otros muchos pueden acoplarse a varias.

En el humano se conocen aproximadamente 800 genes que codifican para GPCR, muchos de ellos con ligandos naturales conocidos y otros en los que aún no se conoce el ligando endógeno (receptores huérfanos). Dada su enorme variedad e importancia, no es sorprendente que se haya estimado que entre 30 y 40 % de los fármacos de uso común en la práctica médica tienen su blanco en los GPCR,[3] al igual que numerosas drogas ilegales.

En la Figura 1 se ilustra esquemáticamente un GPCR en su forma extendida a lo largo de la membrana y la estructura real cristalográfica en el receptor internalizado. Como puede apreciarse en la forma extendida, estos receptores constan de siete zonas que atraviesan la membrana plasmática, por lo que reciben también el nombre de receptores de siete dominios transmembranales. Los segmentos transmembranales se unen entre sí mediante tres asas intracelulares y tres asas extracelulares; el extremo aminoterminal se localiza en el exterior de la célula, mientras que el extremo carboxilo es intracelular. También se muestra que el receptor ejerce su acción primariamente desde la membrana plasmática a través de activar a las proteínas G. Además, se indica que puede existir otra señalización a través de la proteína β-arrestina (principalmente detectada en los receptores internalizados, es decir, que han migrado, por tráfico vesicular, a los endosomas).[4,5] Esta proteína tiene la capacidad de unirse a una gran cantidad de elementos de señalización.[6] En la misma Figura 1 se ilustra el proceso más estudiado, la activación de las MAP (*mitogen activated protein*), cinasas que conducen a la expresión genética.

Durante la desensibilización, los receptores se fosforilan, lo que favorece su unión a las β-arrestinas que bloquea la señalización a través de las proteínas G. Posteriormente se descubrió que lo que ocurre es un cambio de un tipo de señal (mediado por las proteínas G) a otro (mediado por las β-arrestinas). La fosforilación del receptor puede ser por la presencia del agonista de este (frecuentemente catalizada por una familia de cinasas de GPCR, denominadas GRK) o a través de la activación de otros receptores por la activación de diversas proteínas cinasas en sus cascadas de señalización (Figura 2).

Hasta hace relativamente pocos años, se consideraba que los receptores permanecían inactivos hasta que se producía un estímulo. Los agentes que activan al receptor se denominaban agonistas y los que bloqueaban la acción, antagonistas. Este concepto se ha modificado los últimos años. En primer lugar, se ha observado que numerosos receptores tienen cierta actividad en ausencia de ligando, denominada actividad constitutiva, y que hay agentes que la disminuye, ahora llamados agonistas inversos (Figura 3, panel A).

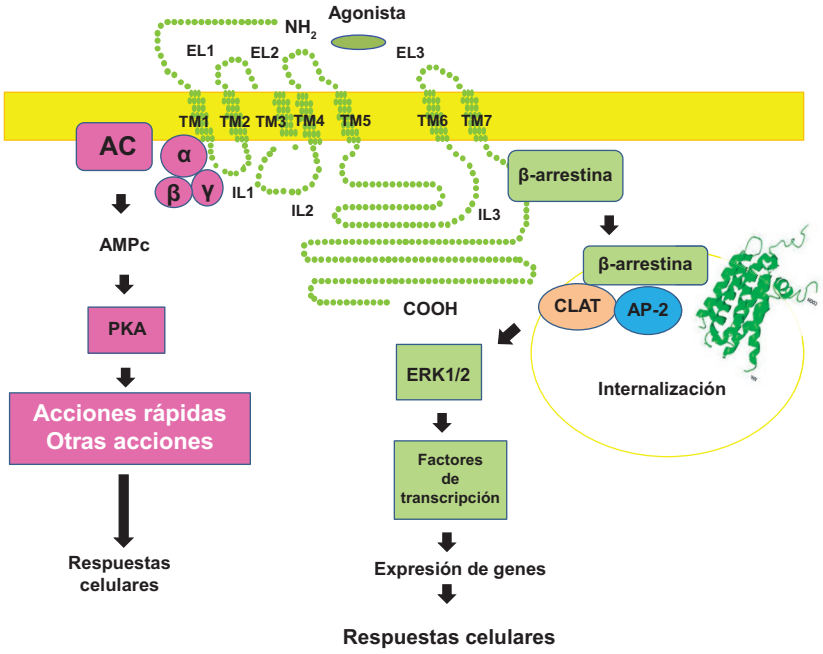

Figura 1. *GPCR extendido en la membrana plasmática con sus siete dominios transmembranales (TM 1-7), sus asas extracelulares (EL 1-3) e intracelulares (IL 1-3), así como sus extremos amino (NH2) y carboxilo (COOH) terminales. También la imagen cristalográfica de un GPCR (endocitado). En la porción izquierda se muestra la señalización a través de la proteína G (α, β y γ) y el sistema de la adenil ciclasa (AC) que genera AMP cíclico (AMPc) y activa a la proteína cinasa A (PKA). En la parte izquierda se indica la señalización endosomal a través de la β-arrestina hacia las MAP cinasas (ERK 1/2). AP-2: proteína adaptadora, CLAT: clatrina.*

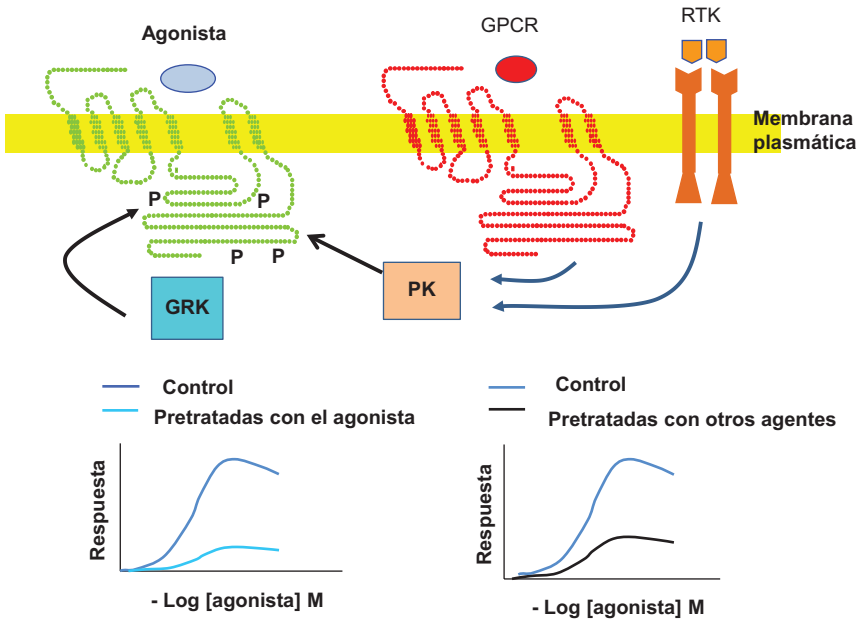

Figura 2. *Los GPCR pueden ser fosforilados (P), en respuesta a su activación, por cinasas de GPCR (GRK) u otras proteínas cinasas (PK) activadas por las cascadas de acción de diferentes receptores (se muestran un GPCR y un receptor con actividad de tirosina cinasa). En la parte inferior se muestra la consecuencia funcional más frecuente (desensibilización).*

Hay agentes que incrementan la actividad hasta el máximo, denominados agonistas totales, en tanto otros no llegan al máximo efecto aun cuando aumente su concentración, los cuales reciben el nombre de agonistas parciales (Figura 2, panel A). Esto se debe a que pueden existir varias conformaciones activas

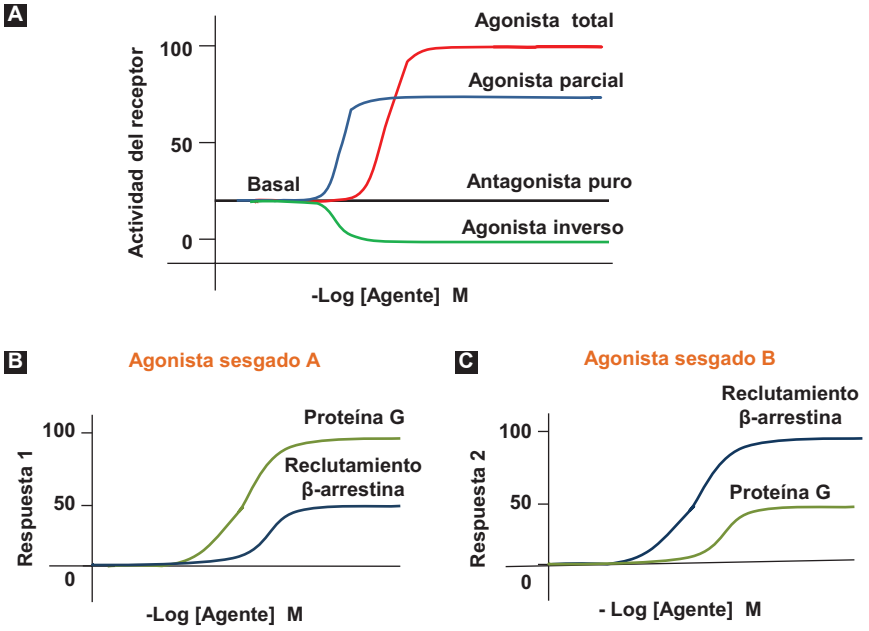

Figura 3. *Diferentes tipos farmacodinámicos de acción.* **A:** *efecto de diferentes tipos de agentes sobre la actividad de los GPCR.* **B:** *diferentes agonistas pueden manifestar "sesgo" hacia acciones mediadas por las proteínas G o hacia acciones mediadas por la β-arrestina* **(C)**.

del receptor; algunos agentes inducen una configuración óptima (agonistas totales), mientras que otros logran conformaciones subóptimas, pero suficientes para inducir cierto efecto (agonistas parciales). Nótese que hablamos de eficacia; la potencia es otro concepto y se refiere a la concentración del agente capaz de inducir la mitad de su efecto máximo.

En la Figura 3 (panel A), el agonista parcial es menos eficaz, pero más potente que el agonista total.[7] Los antagonistas puros o "agonistas neutros" son agentes que interaccionan con el receptor, pero no modifican su actividad. Los agonistas inversos reducen la actividad basal del receptor y la respuesta biológica. Esto es más fácil de observar en sistemas modelo en los que se sobreexpresa al receptor de interés, que en tejidos u órganos, en los cuales la densidad de receptores es habitualmente baja y frecuentemente se expresan diversos tipos de receptores para un agente dado, lo que complica el estudio. Una gran cantidad de los agentes que denominamos antagonistas son en realidad agonistas parciales de baja actividad intrínseca o agonistas inversos. Es importante recordar que estos son términos operativos y que un solo agente puede ser agonista total para una acción, parcial para otra e incluso agonista inverso para una tercera (ver más adelante).

Estos compuestos tienen su acción sobre el "sitio ortostérico" del receptor, es decir, en algunos de los residuos con los que los agonistas naturales se unen. Otros agentes actúan en sitios diferentes, incluso distantes, llamados "alostéricos" y que pueden tener acción positiva o negativa sobre la acción de los agonistas. Si bien esto es novedoso para los GPCR, no lo es para otros receptores como los receptores canal. Un ejemplo clásico son las benzodiacepinas, moduladores alostéricos de los receptores canal de los receptores para el GABA tipo A.[8]

Otro aspecto de gran importancia ilustrado en la Figura 3 (paneles B y C) es el de los agonistas sesgados. Se denominan así dado que presentan un sesgo o preferencia en su acción, es decir, son eficaces o potentes para desencadenar una acción más que otra. En el caso ilustrado, se indica que un agente prefiere las acciones inducidas a través de las proteínas G, mientras que el otro es mejor para las mediadas a través de las β-arrestinas. Sin embargo, esta no es la única posibilidad para mostrar sesgos. Por ejemplo, un agonista puede favorecer una configuración en el receptor que le permita tener una muy buena acción sobre una proteína G y no sobre otra. Es igualmente posible que un agente favorezca la internalización y degradación de un tipo de receptor, lo que lo convertiría en un agonista de corto plazo, pero comportarse como un "antagonista funcional" (al depletar a la célula de receptores) a mediano y largo plazo. Las posibilidades que se abren son muchas y

hay evidencia experimental para algunas de ellas. Más adelante se dan algunos ejemplos de interés médico. Es evidente que la clasificación farmacodinámica aún está en evolución.

Estructura de los GPCR. Activación y unión con la proteína G

En el año 2000, por cristalografía de rayos X se analizó el primer GPCR cristalizado, la rodopsina, el receptor de la luz.[9] A la fecha, diversos GPCR se han analizado por esta técnica y por criomicroscopia electrónica: los receptores β_2-adrenérgicos,[10,11] de cannabinoides CB1[12] y de endotelina B1,[13] así como el LPA1 del ácido lisofosfatídico[14] y el receptor μ de los opioides,[15] entre otros.

Brian Kobilka, también médico cardiólogo, recibió el Premio Nobel de Química 2012, junto con su asesor de posdoctorado, Robert Lefkowitz. Su trabajo fue pionero en la cristalización de los GPCR y el análisis de los cambios estructurales que presentan en presencia de agonistas totales (receptor activo) y agonistas inversos (receptor inactivo); además, logró la cristalización del receptor acoplado a la proteína Gs[10,11,16] (véase conferencia del Premio Nobel en https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2012/kobilka/lecture/), lo que ha permitido acercarse a los eventos moleculares que ocurren durante la activación del complejo ligando-GPCR-proteína G. El análisis cristalográfico, en conjunto con el modelado molecular *in silico*, se han convertido en herramientas importantes para definir los mecanismos de acción de diferentes agentes y el diseño molecular de fármacos.

Los GPCR como blancos terapéuticos

Los opiáceos, particularmente la morfina, la heroína y el fentanilo, son compuestos que se caracterizan por su efecto analgésico y causan en los pacientes una sensación de bienestar general. Desafortunadamente, son fuertemente adictivos y en forma rápida causan tolerancia y dependencia. El uso hedonístico ilegal se ha vuelto común, lo que ha generado una crisis en muchos países. Los efectos indeseables más observados por la estimulación prolongada de los receptores μ de los opiáceos incluyen náuseas, vómito, constipación gastrointestinal y grave depresión respiratoria que puede llevar al paciente a la muerte.

Existe cierta evidencia que sugiere que la mayoría de los efectos benéficos de los opiáceos se pudieran deber a la activación de las proteínas G, mientras que los indeseables estarían asociados con la activación de las β-arrestinas. Por ello, se han diseñado diversos fármacos con efectos sesgados con la intención de evitar los efectos indeseables.[17] Entre ellos se encuentra el oliceridine, un potente y eficaz activador de las proteínas G, pero un débil agente para inducir la fosforilación del receptor, su internalización y la activación de la β-arrestina; en roedores ha demostrado ser un buen analgésico que induce poca depresión respiratoria.[18] Sin embargo, los estudios clínicos, aún iniciales, indican que es capaz de inducir depresión respiratoria y otros efectos indeseables. Lo mismo se ha observado con otros agentes desarrollados hasta el momento, lo que indica que si bien estos agonistas sesgados son promisorios, aún distan de ser una realidad clínica.[17,19]

Los receptores β_1 y β_2-adrenérgicos son de los más estudiados por su notable efecto sobre el funcionamiento cardiovascular. Los receptores β_1-adrenérgicos son muy abundantes en el corazón, pero es claro que en el corazón humano existen también receptores β_2-adrenérgicos y que estos tienen un papel importante en el funcionamiento normal del corazón y en diversas cardiopatías. El receptor β_2-adrenérgico es el mejor estudiado. Además, los agonistas y antagonistas β-adrenérgicos son empleados en la clínica en forma cotidiana, tanto en los servicios de urgencias y terapia intensiva, como en el paciente ambulatorio que padece enfermedades crónicas como hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva crónica y asma, entre otras.

Se conoce que bajo la acción de diferentes agentes, los receptores β_2-adrenérgicos adquieren diferentes conformaciones y que ello parece estar relacionado con su acción y su utilidad clínica.[20] En la Figura 4 se presenta un análisis de modelado de la interacción del receptor β_2-adrenérgico con diversos ligandos. Como puede apreciarse, la noradrenalina, el agonista natural, hace contacto con residuos del receptor que pertenecen a las zonas transmembranales 3, 5 y 7, mientras que el alprenolol, el carvedilol y el bucindolol tienen menos contacto con la zona transmembranal 5, pero mayor con residuos de la zona transmembranal 6; interacciones diferentes se ven con los otros agentes, lo que sugiere que el receptor adquiere conformaciones distintas. Está reportado que el carvedilol, un "antagonista" no selectivo para los receptores β_1 y β_2-adrenérgicos, presenta una acción como "agonista sesgado"

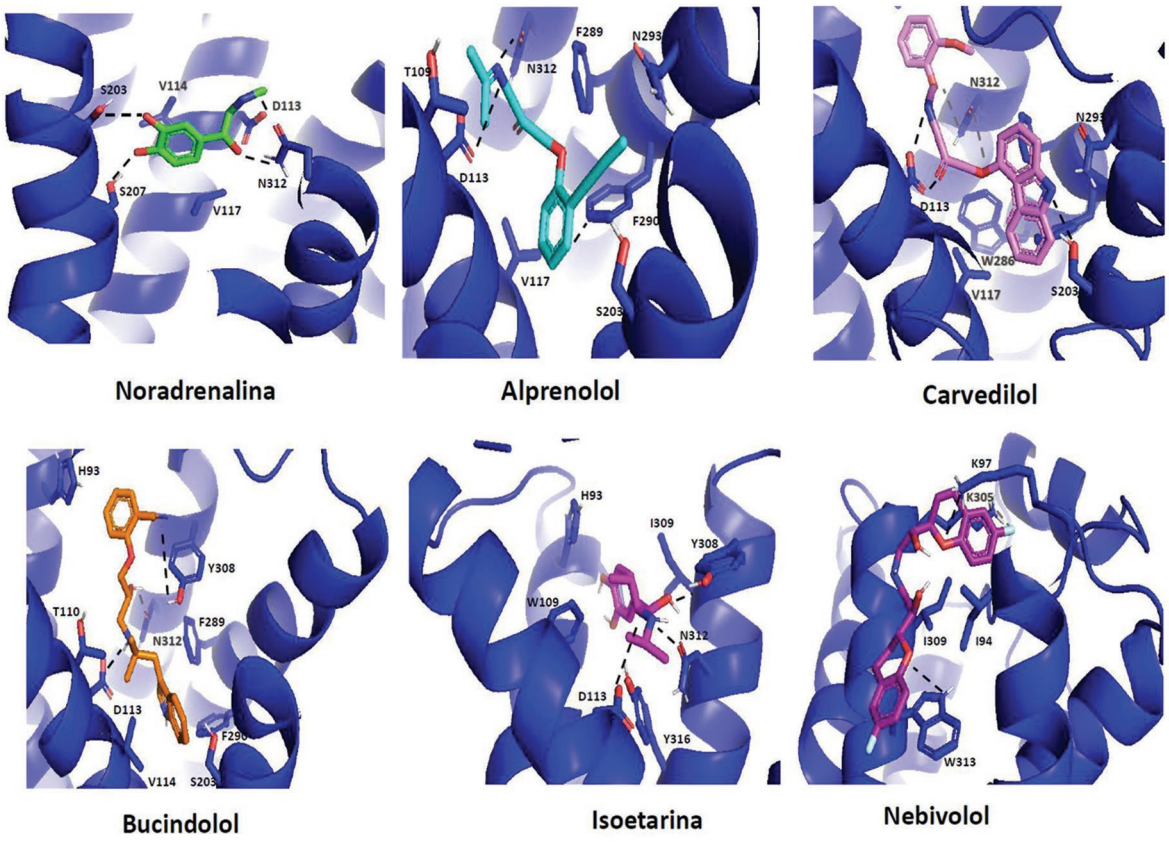

Figura 4. *Análisis in silico de la unión de diferentes ligandos al receptor β_2-adrenérgico. Los modelos se obtuvieron con el programa AutoDock Tools, disponible en internet (http://autodock.scripps.edu/resources/adt).*

(nótense las dificultades para la clasificación farmacodinámica) sobre el receptor β_2-adrenérgico hacia la vía de la β-arrestina y está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva crónica.[21] Este compuesto forma enlaces con residuos de la tercera asa intracelular que son parte del "interruptor" de acoplamiento proteína G/β-arrestina. Además, datos muy recientes indican claramente que este compuesto tiene una interacción con la β-arrestina que involucra al receptor β_2-adrenérgico y a la proteína Gi.[22]

Conclusiones y discusión

El conocimiento de las vías de transducción de señales, la regulación de los GPCR por fosforilación y de la estructura de estos receptores ha sido de suma importancia en el avance del tratamiento de enfermedades en las que participan los GPCR. La obtención de agonistas sesgados que modulan y estabilizan la conformación del receptor, ya sea para activar a la proteína G o reclutar a la β-arrestina, parece ser clave para el tratamiento de múltiples enfermedades. El conocimiento del detalle estructural de los distintos estados de un GPCR unido a su agonista es esencial para entender el mecanismo de activación del receptor y para el diseño y optimización de los ligandos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

El trabajo de investigación que se realiza sobre estos aspectos en nuestro laboratorio es financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Fronteras 6676) y por la Dirección General de Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México (IN201221).

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron 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. Lefkowitz RJ. A brief history of G-protein coupled receptors (Nobel lecture). Angew Chem Int Ed Engl. 2013;52;6366-6378.
2. Nelson DL, Cox MM. Biosignaling. En: Lehninger Principles of Biochemistry. EE. UU.: W. H. Freeman and Company; 2017.
3. Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there? Nat Rev Drug Discov. 2006;5;993-996.
4. Shenoy SK, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane receptor signaling through beta-arrestin. Science's STKE: signal transduction knowledge environment. Sci STKE. 2005;2005:cm10.
5. Lobingier BT, von Zastrow M. When trafficking and signaling mix: how subcellular location shapes G protein-coupled receptor activation of heterotrimeric G proteins. Traffic. 2019;20;130-136.
6. Gurevich VV, Gurevich EV. Plethora of functions packed into 45 kDa arrestins: biological implications and possible therapeutic strategies. Cell Mol Life Sci. 2019;76:4413-4421.
7. Kenakin TP. A pharmacology primer: theory, applications, and methods Países Bajos: Elsevier Academic Press; 2009.
8. Maramai S, Benchekroun M, Ward SE, Atack JR. Subtype selective γ-aminobutyric acid type A receptor (GABAAR) modulators acting at the benzodiazepine binding site: an update. J Med Chem. 2020;63:3425-3446.
9. Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, Behnke CA, Motoshima H, Fox BA, et al. Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor. Science. 2000;289:739-745.
10. Rasmussen SG, Choi HJ, Rosenbaum DM, Kobilka TS, Thian FS, Edwards PC, et al. Crystal structure of the human beta2 adrenergic G-protein-coupled receptor. Nature. 2007;450:383-387.
11. Rasmussen SG, DeVree BT, Zou Y, Kruse AC, Chung KY, Kobilka TS, et al. Crystal structure of the beta2 adrenergic receptor-Gs protein complex. Nature. 2011;477:549-555.
12. Shao Z, Yin J, Chapman K, Grzemska M, Clark L, Wang J, et al. High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor. Nature. 2016;540:602-606.
13. Izume T, Miyauchi H, Shihoya W, Nureki O. Crystal structure of human endothelin ETB receptor in complex with sarafotoxin S6b. Biochem Biophys Res Commun. 2020;528:383-388.
14. Chrencik JE, Roth CB, Terakado M, Kurata H, Omi R, Kihara Y, et al. Crystal structure of antagonist bound human lysophosphatidic acid receptor 1. Cell. 2015;161:1633-1643.
15. Huang W, Manglik A, Venkatakrishnan AJ, Laeremans T, Feinberg EN, Sanborn AL, et al. Structural insights into mu-opioid receptor activation. Nature 2015;524:315-21.
16. Kobilka B. The structural basis of G-protein-coupled receptor signaling (Nobel Lecture). Angew Chem Int Ed Engl. 2013;52:6380-6388.
17. Madariaga-Mazón A, Marmolejo-Valencia AF, Li Y, Toll L, Houghten RA, Martinez-Mayorga K. Mu-opioid receptor biased ligands: a safer and painless discovery of analgesics? Drug Discov Today. 2017;22:1719-1729.
18. Altarifi AA, David B, Muchhala KH, Blough BE, Akbarali H, Negus SS. Effects of acute and repeated treatment with the biased mu opioid receptor agonist TRV130 (oliceridine) on measures of antinociception, gastrointestinal function, and abuse liability in rodents. J Psychopharmacol. 2017;31:730-739.
19. Conibear AE, Kelly E. A biased view of μ-opioid receptors? Mol Pharmacol. 2019;96:542-549.
20. Lamichhane R, Liu JJ, White KL, Katritch V, Stevens RC, Wuthrich K, et al. Biased signaling of the G-protein-coupled receptor β_2AR is governed by conformational exchange kinetics. Structure. 2020;28:371-377.
21. Bauman JL, Talbert RL. Pharmacodynamics of beta-blockers in heart failure: lessons from the carvedilol or metoprolol European trial. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2004;9:117-128.
22. Smith JS, Pack TF, Inoue A, Lee C, Zheng K, Choi I, et al. Noncanonical scaffolding of G^{α}_{i} and β-arrestin by G protein-coupled receptors. Science. 2021;371:eaay1833.

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Inmunorreactividad antineural sérica en pacientes con fibromialgia. Estudio preliminar

*Dora L. de la Cruz-Aguilera,[1] Danelia Mendieta-Cabrera,[2] Citlali E. Rodríguez-Pérez,[1] Francisco Martínez-Flores,[3] María E. Hernández-Gutiérrez,[4] Enrique Becerril-Villanueva,[4] Gilberto Pérez-Sánchez,[4] Lenin Pavón-Romero[4] y Lucinda Aguirre-Cruz[1]**

[1]Laboratorio de Neuroimmunoendocrinología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"; [2]Departamento de Genética Psiquiátrica, Investigación Clínica, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"; [3]Programa de Bioterapéutica Molecular, Banco de Piel y Tejidos, Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra"; [4]Laboratorio de Psicoinmunología, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz". Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: *La fibromialgia (FM) es un síndrome no degenerativo caracterizado por dolor musculoesquelético crónico y generalizado; así como por alteraciones anímicas, de memoria y sueño.* **Objetivo***: Buscar anticuerpos antineurales (AANeu) séricos en pacientes con FM para descartar etiología autoinmune.* **Métodos:** *Se aplicó el Cuestionario de Impacto en Fibromialgia (FIQ) y el Inventario de Depresión de Beck (BDI). La inmunorreactividad y el blanco reconocido por los sueros de pacientes con FM y sujetos sanos se analizó con inmunofluorescencia indirecta y Western blot.* **Resultados:** *Los valores de FIQ y BDI estuvieron significativamente alterados en los pacientes con FM, en comparación con los de los controles (FIQ, 70 ± 25 versus 12 ± 12, p < 0.0001; BDI, 17 ± 11 versus 4 ± 3, p < 0.0002). Solo cinco de 15 sueros de pacientes con FM tuvieron AANeu dirigidos específicamente contra las neuronas del núcleo vestibular medio del tronco encefálico; estos no se detectaron en los 14 sueros de los controles. Los AANeu reconocieron una proteína de 45 kDa.* **Conclusiones:** *El 30 % de los pacientes con FM tiene AANeu no descritos antes. Será necesario evaluar la inmunorreactividad antineural en una muestra más grande y determinar el papel de los AANeu en la fisiopatología de la FM.*

PALABRAS CLAVE: *Fibromialgia. Anticuerpos antineurales. Núcleo vestibular medial. Autoinmunidad.*

Serum anti-neural immunoreactivity in patients with fibromyalgia. Preliminary study

Abstract

Introduction: *Fibromyalgia (FM) is a non-degenerative syndrome characterized by generalized, chronic musculoskeletal pain, as well as mood, memory and sleep disorders.* **Objective:** *To search for serum anti-neural antibodies (ANeuA) in patients with FM (FMP) in order to rule out autoimmune etiology.* **Methods:** *The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and BECK's depression inventory (BDI) were applied. Immunorreactivity and the target recognized on the sera from FMPs and healthy subjects were analyzed by indirect immunofluorescence and Western blot.* **Results:** *Both FIQ and BDI values were significantly altered in FMPs in comparison with those of controls (FIQ, 70 ± 25 vs. 12 ± 12, p < 0.0001; BDI, 17 ± 11 vs. 4 ± 3, p < 0.0002). Only five out of 15 FMP sera had ANeuA specifically directed against neurons from the medial vestibular nucleus of the brainstem. This immunoreactivity was not detected in the sera from the 14 controls. ANeuA recognized a 45 kDa protein.* **Conclusions:** *30% of FMPs have ANeuA that have not been described before. In future studies, it will be necessary for anti-neural immunoreactivity to be determined in a larger sample and for the role of ANeuAs in the pathophysiology of FM to be established.*

KEYWORDS: *Fibromyalgia. Anti-neural antibodies. Medial vestibular nucleus. Autoimmunity.*

Correspondencia:
*Lucinda Aguirre-Cruz
E-mail: mariluci_aguirre@hotmail.com

Fecha de recepción: 06-10-2021
Fecha de aceptación: 14-12-2021
DOI: 10.24875/GMM.21000638

Gac Med Mex. 2022;158:108-114
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

La fibromialgia (FM) es un síndrome no degenerativo caracterizado por dolor no articular, crónico, musculoesquelético, con evolución de más de tres meses e hipersensibilidad en sitios anatómicos definidos.[1] En 1992, la Organización Mundial de la Salud la reconoció como una enfermedad independiente.[2] Su diagnóstico clínico se hace con base en los criterios del Colegio Americano de Reumatología.[3,4] Se presenta en 2 a 5 % de la población mundial, con predominio en mujeres.[5] En América Latina y México es causa frecuente de consulta reumatológica.[6] Se acompaña de alteraciones del sueño, fatiga, ansiedad, depresión, parestesias, cefalea, colon irritable y cistitis.[7]

La etiología de la FM es desconocida, pero se sugiere que la capacidad disminuida para responder adecuadamente a estímulos (emociones, traumas físicos e infecciones) se asocia a anormalidades del sistema nervioso central.[8,9]

La FM comparte sintomatología con algunas condiciones autoinmunes y puede coexistir con lupus eritematoso sistémico (de 22 a 33 %), tiroiditis (30 %), esclerosis múltiple (17.3 %), síndrome de Sjögren (de 12 a 55 %) y artritis reumatoide (7.4 %).[10] Estudios del perfil inmunológico en pacientes con FM reportan niveles anormales de citocinas proinflamatorias, principalmente de IL-6 e IL-8 y quimiocinas (por ejemplo, MCP-1, MIG, MDC, I-TAC, TARC y eotaxina), así como disminución en la expresión de moléculas de adhesión (por ejemplo, CD62L y CD11b/CD18) y respuesta inmune celular deficiente.[11] Actualmente, no hay biomarcadores específicos para FM, pero se ha reportado la presencia de autoanticuerpos contra proteínas nucleares (por ejemplo, ANA, anti-68/48 kDa), proteínas tiroideas (por ejemplo, tiroperoxidasa y tiroglobulina), canales de potasio, anticuerpos antipolímero, 5-hidroxitriptamina, gangliósidos, fosfolípidos y antianexina V.[12]

En este estudio investigamos la existencia de anticuerpos antineurales en el suero de pacientes con FM.

Métodos

Se estudiaron 15 pacientes con FM, sin enfermedad autoinmune ni historia de reacciones alérgicas, manifestaciones de infección activa, cirugía reciente, hipertensión arterial, diabetes mellitus, embarazo, desórdenes antisociales o tratamiento con agentes inmunosupresores; y 14 voluntarios sanos (controles). Los pacientes fueron reclutados del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" entre 2009 a 2011 y diagnosticados con base en los criterios del Colegio Americano de Reumatología.[3,4] El Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ)[13,14] y el Inventario de Depresión de Beck (BDI)[15] se aplicaron a pacientes y controles. El estudio fue aprobado por los comités de investigación y ética del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" (INPRFM-SC-2329) y todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Sueros

Por venopunción, de cada sujeto fueron recolectados en un tubo 8 mL de sangre para la separación del suero (Tubos BD Vacutainer SST, New Jersey, Estados Unidos); fueron incubados una hora a 37 °C para que se formara el coágulo y se centrifugaron a 1125× g a 4 °C durante 15 minutos. El suero fue separado en alícuotas y almacenado a −80 °C hasta su uso.

Perfusión de ratones, obtención y congelación de tejidos del sistema nervioso central

Ratones macho BALB/c de 20 g fueron anestesiados con ketamina (80 mg/kg vía intraperitoneal) y xilacina (10 mg/kg vía intraperitoneal). Bajo anestesia profunda, los animales se perfundieron secuencialmente con 15 mM de amortiguador de fosfatos y paraformaldehído a 4 %. Los cerebros perfundidos se extrajeron de los animales y se colocaron en paraformaldehído a 4 % por tres horas para fijarlos. Posteriormente se colocaron en sacarosa a 20 % durante toda la noche y se embebieron en resina (Tissue-Tek OCT, Sakura Finetek, California, Estados Unidos) para proteger el tejido cerebral y se congelaron en isopentano a −70 °C por 15 segundos. Se realizaron cortes sagitales de cinco micras de cerebro, cerebelo y tallo cerebral, que fueron montados en portaobjetos silanizados y fueron congelados a −20 °C hasta el momento de su uso. Los animales se manejaron con estricto apego a los estándares éticos internacionales.

Método de inmunofluorescencia indirecta

Cien microlitros de suero de pacientes con FM y controles se adsorbieron en polvo de hígado (Guinea

Pig Liver, Rockland Immunochemical Inc., Pensilvania, Estados Unidos) por 24 horas para eliminar la tinción de fondo. Los sueros adsorbidos se separaron y diluyeron (1:50) con solución de bloqueo (solución salina amortiguadora de fosfatos 15 mM y adicionada con suero de cabra a 10 %) diluida 1:10. Los cortes se incubaron secuencialmente en la obscuridad durante una hora a temperatura ambiente, en 200 µL de suero de los pacientes con FM y de los sujetos control (dilución 1:50 en RB 1:10) y anticuerpos de cabra anti-IgG humana conjugados con isotiocianato de fluoresceína (Goat Anti-Human IgG Fluorescein Conjugate, Southern Biotech, Pensilvania, Estados Unidos), dilución 1:200 en RB 1:10. Entre cada incubación, los cortes se lavaron tres veces con solución PBS. Las preparaciones fueron adicionadas con medio de montaje (Vectashield, Vector Laboratories, California, Estados Unidos) y analizadas en microscopio de fluorescencia (Carl Zeiss, Axio Image D2 model).[16]

Extracto de proteínas de tronco encefálico de ratón

Diez ratones adultos BALB/c se anestesiaron con pentobarbital (50 mg/kg vía intraperitoneal). Los cerebros fueron extraídos y los tallos cerebrales disecados[2] y homogenizados a 4 °C en amortiguador de lisis (amortiguador de ensayo de radioinmunoprecipitación: Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, NaCl 150 mM, EDTA 2 mM, NaF 50 mM, PMSF 1 mM, SDS 0.1 %, desoxicolato de sodio 0.5 % e IGEPAL 1 %), suplementado con inhibidor de proteasa completo 1X (Sigma-Aldrich, St. Louis, Misuri, Estados Unidos), GeneTex Protocol. La suspensión fue centrifugada a 10 000× g durante 10 minutos a 4 °C. Se separó el sobrenadante y se determinó la concentración de proteínas mediante el método de Bradford (Sigma-Aldrich, St. Louis, Misuri, Estados Unidos) en curva de calibración de albúmina.[17,18]

Western blot[19]

- *Electroforesis:* se hizo en sistema discontinuo con gel de separación (SDS-PAGE: 12.5 % de acrilamida en una solución de Tris-HCl 1.5 M con 0.4 % de SDS, pH 8.8,) y gel de concentración (3 % de acrilamida en una solución de Tris-HCl 0.5 M con 0.4 % de SDS, pH 6.8). Treinta miligramos de extracto total de tronco encefálico se adicionaron con 2-mercaptoetanol 2X, vol.:vol. (Laemmli 2X Sample Buffer, Bio-Rad, California, Estados Unidos), con concentración final 1X de 355 mM. La muestra se hirvió durante cinco minutos y se colocó en el gel. La electroforesis se hizo con equipo Mini-protean de Bio-Rad a 180 V durante 45 minutos.
- *Electrotransferencia:* las proteínas separadas por SDS-PAGE fueron transferidas en las membranas de nitrocelulosa (Bio-Rad, California, Estados Unidos) durante dos horas a 100 V en una cámara de transferencia húmeda. Como marcador de peso molecular se empleó un estándar de doble color de proteínas de 10 a 250 kDa (Bio-Rad, California, Estados Unidos).
- *Inmunoblot:* las membranas de nitrocelulosa con las proteínas transferidas se lavaron tres veces con solución PBS-T: PBS 15 mM, pH 7.4-Tween 20 a 0.05 % (Sigma-Aldrich, St. Louis, Misuri, Estados Unidos). Se incubaron durante una hora con solución de bloqueo (leche semidescremada a 5 % en solución PBS 15 mM); se volvieron a lavar con PBS-T y se cortaron en tiras. Las tiras de membranas de nitrocelulosa se incubaron secuencialmente con suero de pacientes con FM y de sujetos control (dilución 1:100 en solución de bloqueo 1:3) y anticuerpos de cabra anti-IgG humana conjugados con peroxidasa de rábano (Goat Anti-human IgG H&L, HRP, Abcam, Massachusetts, Estados Unidos), dilución 1:5000 en RB 1:3, durante 18 horas a 4 °C. Entre cada incubación, las membranas de nitrocelulosa se lavaron tres veces con PBS-T. Finalmente, se les adicionó substrato de peroxidasa de rábano quimioluminiscente (Novex ECL, Invitrogen, California, Estados Unidos) y se obtuvieron las autorradiografías colocando las membranas de nitrocelulosa en contacto con películas radiográficas (BioMax Film, GE Healthcare, Amersham, California, Estados Unidos).

Resultados

Valores de las pruebas de FIQ y BDI

Los pacientes con FM tuvieron valores promedio de IFQ y de BDI significativamente mayores a los de los sujetos control ($p < 0.0002$ y $p < 0.0001$, respectivamente), los cuales se describen en la Tabla 1, que correspondieron a impacto severo de síntomas relacionados con FM y disfunción, así como a grado leve a moderado de depresión. Los valores de IFQ y BDI en los controles fueron normales.

Tabla 1. Características demográficas y valores de escalas clínicas en pacientes con FM y voluntarios sanos

Voluntarios sanos (n = 14)				Pacientes con FM (n = 15)			
Características demográficas		Valores de escalas clínicas		Características demográficas		Valores de escalas clínicas	
Edad (años)	Sexo masculino/femenino	FIQ	BDI	Edad (años)	Sexo masculino/femenino	FIQ	BDI
41 ± 4	2/12	12 ± 12	4 ± 3	43 ± 8	1/15	70 ± 25**	17 ± 11*

FIQ: Cuestionario de Impacto de Fibromialgia; BD: Inventario de Depresión de Beck. *p < 0.0001; **p < 0.0002.

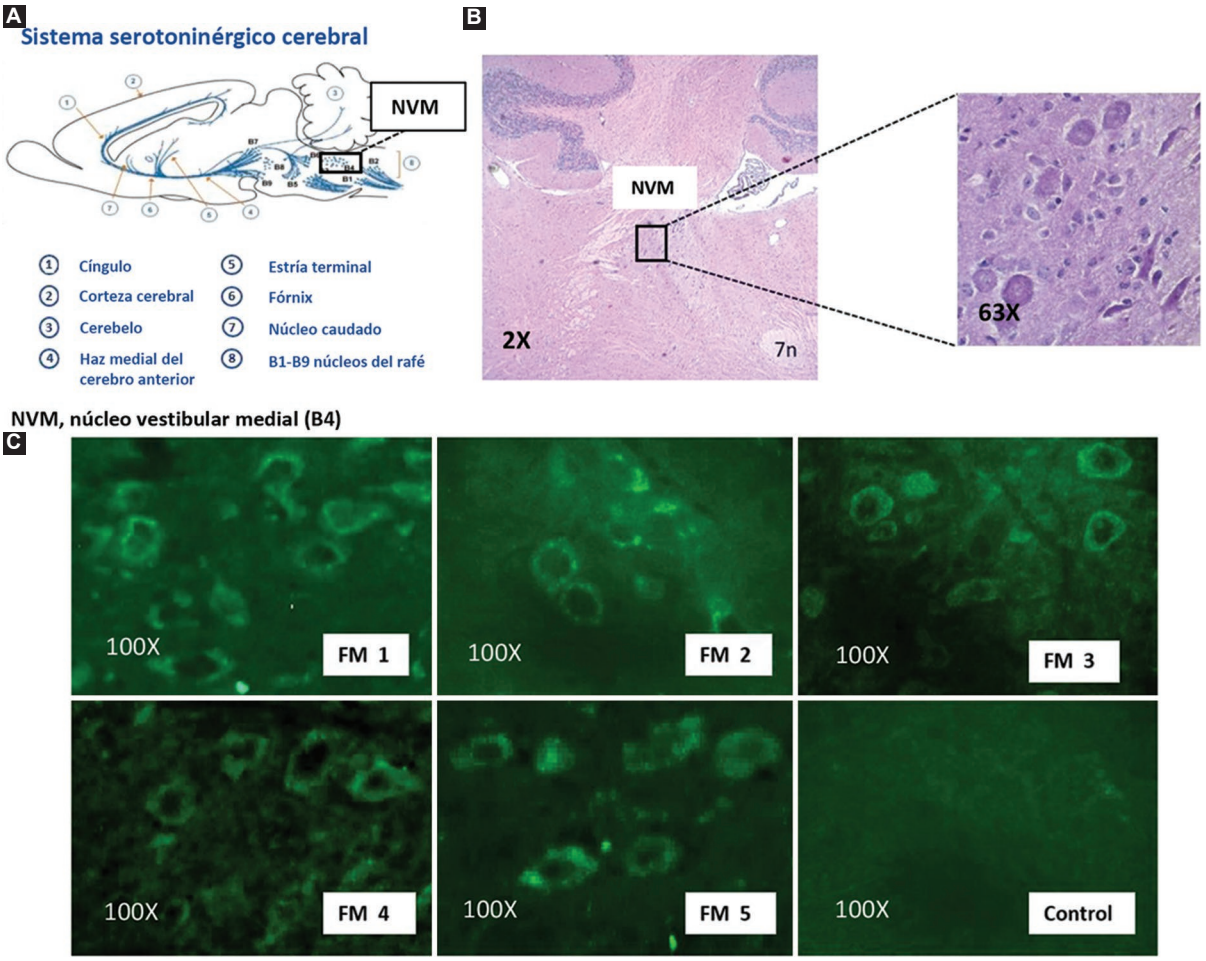

Figura 1. *Sistema serotoninérgico cerebral e inmunorreactividad del suero de pacientes con fibromialgia comparado con las neuronas del núcleo vestibular medial de ratón, reveladas por inmunofluorescencia indirecta.* ***A:*** *representación esquemática del sistema serotoninérgico, que se origina en los núcleos del rafé del tronco encefálico. El recuadro muestra el núcleo vestibular medial (B4), que forma parte de los nueve núcleos del rafé (B1-B9).* ***B:*** *foto izquierda, imagen microscópica de corte sagital de tronco encefálico, teñido con hematoxilina y eosina (2×), en la que se observa la localización del núcleo vestibular medial (NVM) en relación con el séptimo nervio craneal (7n); foto derecha, amplificación del NVM (63×).* ***C:*** *imágenes microscópicas (100×) en las que se observa la fluorescencia de las neuronas del NVM del tronco encefálico de ratón al reaccionar con el suero de cinco pacientes con FM (FM1-FM5); y ausencia de tinción fluorescente del NVM cuando utilizó el suero de un individuo sano (control).*

Inmunorreactividad antineural

Cinco de los 15 pacientes con FM presentaron inmunorreactividad sérica selectiva contra las neuronas del núcleo vestibular medial o núcleo magno, las cuales constituyen un grupo de neuronas productoras de serotonina que forman parte de los núcleos del rafé del tronco encefálico, implicadas en los procesos de inhibición del dolor, mantenimiento y regulación del estado de ánimo y control de ciertos comportamientos agresivos. Esta inmunorreactividad no se encontró en el suero de los sujetos control (Figura 1).

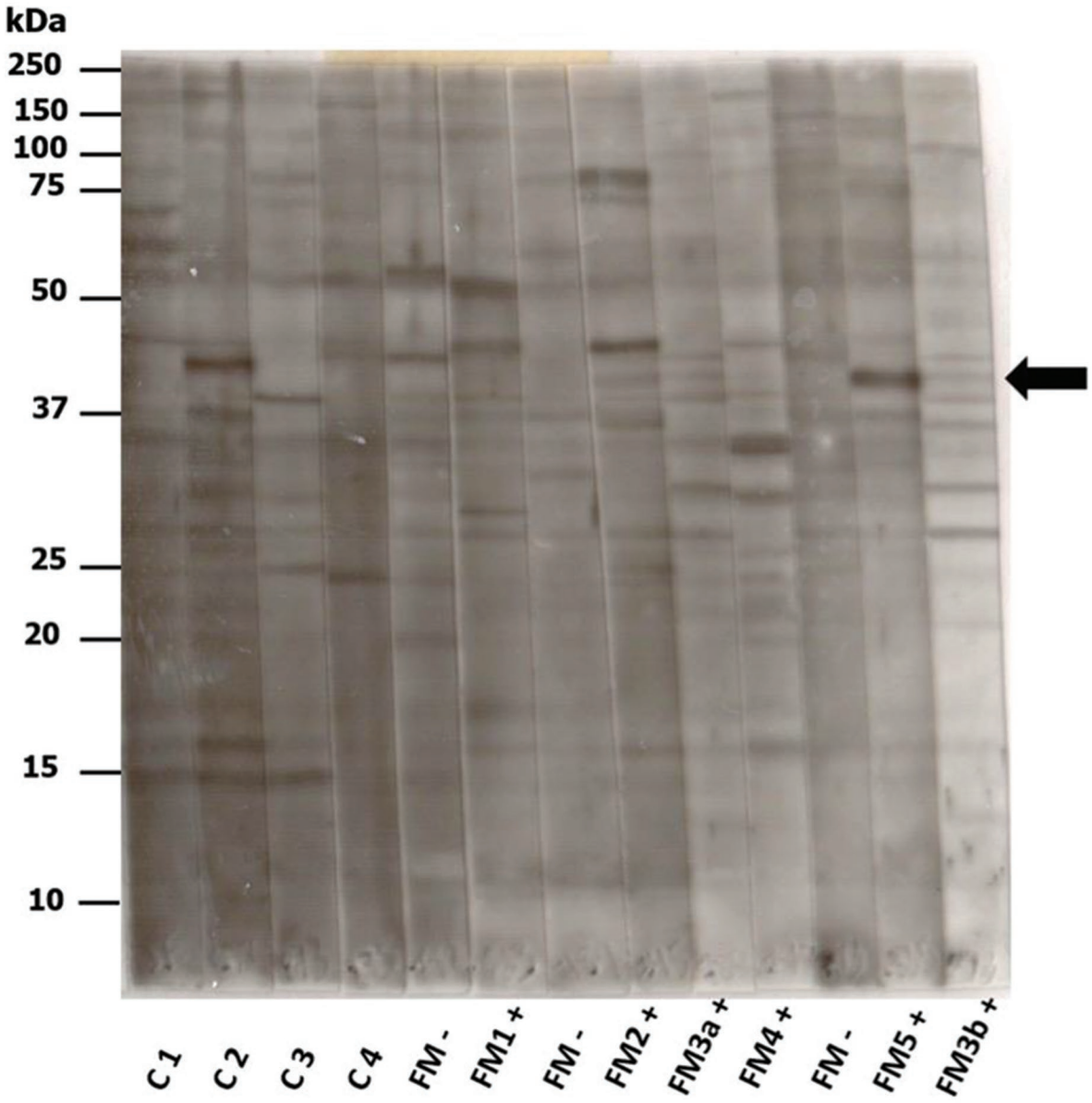

Figura 2. *El suero de voluntarios sanos (C1-C4) y de cinco pacientes con fibromialgia y anticuerpos antinúcleo vestibular medial (FM+) o sin ellos (FM–), se incubaron con proteínas totales del tronco encefálico de ratón. FM3a+ y FM3b+ corresponden a dos muestras de suero diferentes del mismo paciente. A la izquierda se indica la migración de proteínas de peso molecular conocido de 10 a 250 kDa. La flecha apunta a la proteína de 45 kDa, revelada por los sueros con anticuerpos anticitoplasma de las neuronas del núcleo vestibular medial.*

Western blot

Los sueros de los pacientes con FM con inmunorreactividad selectiva contra el núcleo vestibular medial reconocieron una proteína de 45 kDa, que no fue reconocida por los sueros de los sujetos control (Figura 2).

Discusión

Los pacientes con FM tuvieron un impacto severo en su calidad de vida y capacidad funcional, así como depresión de leve a moderada, que no presentaron los controles. Estos resultados son similares a los reportados en otras investigaciones.[20]

Este es el primer estudio que reporta anticuerpos antinúcleo vestibular medial en pacientes con FM sin enfermedad autoinmune asociada, los cuales pudieran estar relacionados con el desarrollo de algunos síntomas neurológicos tales como ansiedad, depresión y sueño no reparador.[21]

Las neuronas del núcleo vestibular medial del tallo cerebral forman parte de los núcleos del rafé que

integran el sistema serotoninérgico, encargado de regular emociones, estados de ánimo, conductas agresivas y sexuales, sueño e información nociceptiva, a través de proyecciones que descienden a la médula espinal o ascienden al cerebro anterior.[22]

La FM es una enfermedad polifacética idiopática en la que participan mecanismos de autoinmunidad, neuroinflamación y neuropatía de fibras pequeñas.[23] Los hechos que hacen pensar en la participación de un componente autoinmune en la FM incluyen los antecedentes comunes de trauma o infección, que pueden desencadenar autoinmunidad; predominio en las mujeres, lo cual coincide con lo encontrado en otras condiciones autoinmunes; hallazgo de autoanticuerpos contra diferentes blancos, estados inflamatorios que podrían favorecer un componente autoinmune y expresión de perfiles genéticos de firmas típicas de enfermedad autoinmune (Th-17 e interferón tipo I).[24,25]

Así, los autoanticuerpos contra el núcleo vestibular medial podrían interferir en el funcionamiento del sistema serotoninérgico y repercutir en la fisiopatología de la FM.

En 2021, Goebel *et al*. reportaron que ratones tratados con IgG de pacientes con FM presentaron sensibilidad aumentada a estímulos mecánicos o al frío, que no mostraron los animales tratados con sueros de pacientes con FM depletados de IgG o sueros con IgG de sujetos control sanos, lo cual indica posible participación de los anticuerpos antineurales en el desarrollo de síntomas de FM, lo cual se relaciona con lo informado en esta investigación.[26]

Conclusiones

Los pacientes con FM tienen alteraciones que repercuten en sus actividades diarias y cursan con un grado de depresión.

Los resultados de este estudio evidencian por primera vez inmunorreactividad contra el núcleo vestibular medial del tronco encefálico en 33 % de los pacientes con FM, lo cual indica la participación de un componente autoinmune en la fisiopatología de la FM. Será necesario estudiar un mayor número de pacientes para confirmar la relevancia clínica de este hallazgo y esclarecer la repercusión funcional de los resultados obtenidos, así como clonar la proteína de 45 kDa de las neuronas del núcleo vestibular medial y determinar cuál es su función.

Agradecimientos

Agradecemos a Hugo Viadas López, por su ayuda técnica en la obtención y preparación del tejido nervioso central de ratón con el que se llevó a cabo la inmunofluorescencia indirecta.

Financiamiento

Los autores declaran no haber contado con financiamiento externo para la realización de este trabajo.

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 hicieron conforme 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 siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

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

Bibliografía

1. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: a critical and comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2015;49:100-151.
2. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Pain Res Treat. 2012;2012:426130.
3. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et. al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum.1990;33:160-172.
4. Wolfe F, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, et al. Comparison of physician-based and patient-based criteria for the diagnosis of fibromyalgia. Arthritis Care Res. 2016;68:652-659.
5. Heidari, F. Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2017;37:1527-1539.
6. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. J Rheumatol. 2011;86:3-8.
7. Consoli G, Marazziti D, Ciapparelli A. The impact of mood, anxiety, and sleep disorders on fibromyalgia. Compr Psychiatry. 2021;53:962-907.
8. Becker S, Schweinhardt P. Dysfunctional neurotransmitter systems in fibromyalgia, their role in central stress circuitry and pharmacological actions on these systems. Pain Res Treat. 2012;2012:1-10.
9. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. Biomedicines. 2017;5:1-24.
10. El-Rabbat MS, Mahmoud NK, Gheita TA. Clinical significance of fibromyalgia syndrome in different rheumatic diseases: relation to disease activity and quality of life. Reumatol Clin (Engl Ed). 2018;14:285-289.
11. Mendieta D, de la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Hernández-Ferreira E, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. J Neuroimmunol. 2016;290:22-25.

12. Greenbaum H, Weil C, Chodick G, Shalev V, Eisenberg VH. Evidence for an association between endometriosis, fibromyalgia, and autoimmune diseases. Am J Reprod Immunol. 2019;81:e13095.
13. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. J. Rheumatol. 1991;18:728-733.
14. Salgueiro M, García-Leiva JM, Ballesteros J, Hidalgo J, Molina R, Calandre EP. Validation of a Spanish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). Health Qual Life Outcomes. 2013;11:132.
15. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561-571.
16. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet. 2004;364:2106-2112.
17. Spijker S. Dissection of rodent brain regions. En: Li K, editor. Neuroproteomics. Neuromethods. Vol 57. EE. UU.: Humana Press; 2011.
18. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976;72:248-254.
19. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. Proc Natl Acad Sci. U S A. 1979;76:4350-4354.
20. Ubago-Linares MC, Ruiz-Pérez I, Bermejo Pérez MJ, de Labry-Lima AO, Hernández-Torres E, Plazaola-Castaño J. Analysis of the impact of fibromyalgia on quality of life: associated factors. Clin Rheumatol. 2008;27:613-619.
21. Consoli G, Marazziti D, Ciapparell A, Bazzichi L, Massimetti G, Giacomelli C, et al. The impact of mood, anxiety, and sleep disorders on fibromyalgia. Compr Psychiatry. 2012;53:962-967.
22. Monti JM. The structure of the dorsal raphe nucleus and its relevance to the regulation of sleep and wakefulness. Sleep Med Rev. 2010;14:307-317.
23. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Neuroimmunology: what role for autoimmunity, neuroinflammation, and small fiber neuropathy in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and adverse events after human papillomavirus vaccination? Int J Mol Sci. 2019;20:5164.
24. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. Autoimmun Rev. 2008;8:41-43.
25. Dolcino M, Tinazzi E, Puccetti A, Lunardi C. Gene expression profiling in fibromyalgia indicates an autoimmune origin of the disease and opens new avenues for targeted therapy. J Clin Med. 2020;9:1814.
26. Goebel A, Krock E, Gentry C, Israel MR, Jurczak A, Urbina CM, et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. J Clin Invest. 2021;131:e144201.

Check for updates

COMUNICACIÓN BREVE

Eliminación de la hepatitis C en usuarios de drogas inyectadas en México durante la pandemia de COVID-19

Lara K. Márquez,[1] Annick Borquez,[1] Clara Fleiz,[2] Carlos Magis-Rodríguez,[3] Gudelia Rangel,[4,5] Steffanie A. Strathdee[1] y Natasha K. Martin[1]

[1]División de Enfermedades Infecciosas y Salud Pública Global, Universidad de California San Diego, La Jolla, California, Estados Unidos; [2]Investigaciones Epidemiológicas y Psicosociales, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", Ciudad de México, México; [3]Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; [4]Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos, Tijuana, Mexico; [5]Colegio de la Frontera Norte, Tijuana, Mexico

Resumen

En 2019, México fue uno de los primeros países en Latinoamérica en comprometer recursos para eliminar la hepatitis C antes de 2030. Un año después de este compromiso, la pandemia mundial de COVID-19 desvió la atención hacia las necesidades inmediatas de salud para combatir la propagación de esta última. Como resultado, los esfuerzos para implementar programas de prevención y manejo de la hepatitis C se suspendieron indefinidamente. Asimismo, las poblaciones con alto riesgo de contraer el virus de la hepatitis C y que representan el mayor peso de la epidemia nacional, como las personas que se inyectan drogas y las personas que viven con infección por el virus de la inmunodeficia humana, permanecen expuestas a disparidades de salud extremas que potencialmente se han exacerbado durante la pandemia de COVID-19. En este artículo discutimos el impacto potencial que la pandemia de COVID-19 ha tenido sobre los esfuerzos de eliminación de la hepatitis C en México y la necesidad urgente de reanudarlos, ya que sin ellos los objetivos de eliminación no se alcanzarán en el país en 2030.

PALABRAS CLAVE: *Hepatitis C. México. COVID-19. Drogas.*

Hepatitis C elimination among people who inject drugs in Mexico during the COVID-19 pandemic

Abstract

In 2019, Mexico was one of the first countries in Latin America to commit resources to achieve hepatitis C elimination by 2030. One year after this commitment, the global COVID-19 pandemic diverted attention to address immediate health needs to combat the spread of the disease. As a result, efforts to implement hepatitis C prevention and management programs were indefinitely postponed. Furthermore, populations at high risk of contracting the hepatitis C virus (HCV) and who bear the greatest burden of HCV national epidemic, including people who inject drugs and people who live with human immunodeficiency virus infection, remain exposed to extreme health disparities, which have potentially been exacerbated during the COVID-19 pandemic. In this article, we discuss the potential impact the COVID-19 pandemic has had on HCV elimination efforts in Mexico and the urgent need to resume them, since without these efforts, HCV elimination goals are likely not be achieved in the country by 2030.

KEYWORDS: *Hepatitis C. Mexico. COVID-19. Drugs.*

Correspondencia:
*Lara K. Márquez
E-mail: lkusnezo@health.ucsd.edu

Fecha de recepción: 07-12-2021
Fecha de aceptación: 21-01-2022
DOI: 10.24875/GMM.21000804

Gac Med Mex. 2022;158:115-118
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 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/).

Esfuerzos para la eliminación del VHC en México

Con el aumento de los casos de hepatitis B y C prevenibles en el mundo y el desarrollo de diagnósticos y tratamientos efectivos en el mercado, en 2016 la Organización Mundial de la Salud estableció una estrategia para eliminar la hepatitis viral antes del año 2030.[1] Se planea reducir la incidencia de la hepatitis C en 80 % y la mortalidad relacionada en 65 %. En México, la seroprevalencia del virus de la hepatitis C (VHC) en la población general oscila entre 1 y 2.5 %,[2] pero es superior (> 90 %) en poblaciones clave como las personas que se inyectan drogas (PID).[3] En 2019, México fue a uno de los primeros países en comprometerse con la eliminación del VHC a nivel nacional,[4] lo que incluyó diagnosticar a 90 % de los casos y proporcionar las primeras 750 000 pruebas rápidas de anticuerpos y 12 500 antivirales de acción directa (AAD), con prioridad a poblaciones con alto riesgo de VHC, incluidas las PID, las personas que viven con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otras poblaciones clave.[5] Sin embargo, es incierto cómo la pandemia ha obstaculizado la instrumentación de esta política y el logro de los objetivos para la erradicación del VHC.

Entre las poblaciones prioritarias para recibir tratamiento contra la hepatitis C, como parte de la política nacional de eliminación de este enfermedad en México, más de la mitad de las infecciones por VHC se atribuye al uso de drogas inyectables.[6] Las metas de eliminación de la hepatitis C en México solo se lograrán si se prioriza el tratamiento y se adaptan las intervenciones a las poblaciones clave que soportan una alta carga de la enfermedad, como las PID. Un análisis específico de modelamiento ha estimado que la estrategia de solo brindar tratamiento con los AAD es suficiente para alcanzar la meta de incidencia de la infección por el VHC, pero el total de tratamientos necesarios por año disminuye si se combina con intervenciones de reducción de daños (RD), como la terapia con agonistas opiáceos y los programas de intercambio de jeringas de alta cobertura.[7] Además, el tratamiento en combinación con servicios de RD escalado de alta cobertura (por ejemplo, a 50 %) es la estrategia más óptima y rentable.[8] Dado que obtener y mantener el financiamiento para los servicios de RD sigue siendo un desafío, debe ser una prioridad financiar e implementar programas de RD asequibles y físicamente accesibles para las PID.

Desafíos para la eliminación del VHC en México antes de la pandemia

Antes de la pandemia de COVID-19, solo una cuarta parte de las personas con hepatitis C crónica fue diagnosticada a nivel nacional y una proporción aún menor fue tratada (< 1 %).[9] No solo el número estimado de casos de infección por VHC no detectados es alto, sino quizás incluso mayor en las comunidades que experimentan una alta carga de la enfermedad como las PID, que sufren de impedimentos significativos para acceder a las pruebas de detección y tratamiento. Para lograr la eliminación del VHC, la búsqueda de casos será fundamental en todas las poblaciones, particularmente entre las PID. Además, se requerirán protocolos específicos para identificar nuevos casos y vincularlos al tratamiento. El trabajo comunitario llevado a cabo por las organizaciones no gubernamentales será esencial para llegar a estas poblaciones clave y lograr la política gubernamental de cobertura universal.

Al principio, el costo de los AAD era una barrera, pero con los precios recién negociados por el gobierno federal casi se ha eliminado este impedimento histórico. Como parte del compromiso de México, el tratamiento asignado será gratuito. Si se requieren tratamientos de AAD adicionales para lograr la eliminación del VHC, se necesitará una mayor inversión financiera del gobierno.

Desafíos para el progreso de la eliminación del VHC en la era de COVID-19

Con la pandemia de COVID-19, las prioridades en el sistema de salud cambiaron significativamente. Las unidades de atención médica se centraron en los pacientes infectados por SARS-CoV-2; quizás lo más preocupante de este giro ha sido el impacto en las poblaciones altamente vulnerables, como las PID. Incluso un retraso de un solo año en la implementación de las pruebas, el tratamiento y los programas de intervención para limitar la infección por VHC podría resultar en un número excesivo de casos prevenibles y mortalidad relacionada con el ese virus.[10] Este retraso aumentaría la incidencia de casos de hepatitis C y los tratamientos perdidos. Es fundamental que continúen los programas financiados actuales relativos a la infección por VHC y los servicios de detección, diagnóstico y tratamiento.

Junto con la Ciudad de México, Mexicali y Ciudad Juárez, Tijuana fue una de las más afectadas de

inmediato por la pandemia de COVID-19.[11] El consiguiente cierre de la frontera entre Estados Unidos y México y las restricciones de viaje obligaron a más PID a dejar de trabajar, quienes, además, aumentaron el uso compartido de jeringas y medicamentos para evitar la abstinencia, lo que incrementó aún más el riesgo de transmisión del VHC y VIH. Respecto a este escenario, es necesario precisar que las PID tienen un alto riesgo de morbilidad y mortalidad por COVID-19, porque carecen de acceso a recursos básicos de higiene y atención médica tan simples como agua, jabón y equipos de inyección estériles.

La ausencia de servicios de RD y el aumento de la introducción de fentanilo, particularmente a lo largo de la frontera norte de México, ha incrementado la preocupación por las sobredosis y la transmisión del VHC y VIH.[12] Ante este difícil escenario, es fundamental, ahora más que nunca, mantener la continuidad de los servicios de RD y ampliarlos. Cualquier interrupción obstaculizará los esfuerzos de eliminación del VHC. El modelado en la ciudad de Tijuana ha demostrado que la eliminación de la terapia con agonistas opiáceos y de los programas de intercambio de jeringas de alta cobertura resulta en un repunte de los casos de infección por VHC casi de inmediato entre las PID. Esto es quizás lo más preocupante ya que podría ser una consecuencia duradera de la era de COVID-19. No financiar y no garantizar la continuidad de los servicios de recursos humanos en este momento, alimentará el riesgo de inyección y riesgos asociados como la transmisión del VHC y VIH, así como las sobredosis entre las PID.

Asegurando el progreso de la eliminación del VHC: los próximos pasos

A pesar de estos desafíos, existen oportunidades significativas como la integración de los servicios de diagnóstico y de tratamiento del VHC en la infraestructura existente, con las pruebas y el tratamiento para el VIH y los programas de RD; estas sinergias podrían acelerar el progreso hacia la eliminación de la hepatitis C. Evidencia reciente sobre la integración de la atención del VHC en los centros de VIH entre las PID ha demostrado grandes éxitos en el aumento de la detección del VHC, así como en la conciencia del estado de infección, la conexión con la atención médica, el inicio del tratamiento y el logro de una respuesta virológica sostenida.[13] Sin acciones precisas y la priorización continua de los programas de financiamiento para los servicios integrados de RD para las PID, el riesgo de los brotes de VIH y VHC aumentará. Mantener y expandir los servicios de RD es fundamental para lograr estos objetivos, pero también debe reconocerse que los servicios básicos no se estaban proporcionando a las PID antes ni durante la pandemia. Estos asuntos fundamentales deben abordarse para lograr alcanzar con éxito las metas de la Organización Mundial de la Salud y el ONUSIDA.

Conclusiones

A pesar de la crisis de salud pública causada por la epidemia de COVID-19, el compromiso de México con la erradicación de la hepatitis C en México es prometedora. No se debe permitir que las repercusiones económicas de la pandemia desmantelen las metas descritas en 2019, ya que la priorización de las pruebas y el tratamiento de la hepatitis C sería rentable. Por último, la eliminación de la hepatitis C se logrará más fácilmente mediante la aplicación de intervenciones apropiadas para las poblaciones con alta carga de la enfermedad.

Financiamiento

Lara K. Márquez fue financiada por el National Institute on Drug Abuse, NIDA (número T32 DA023356), y por el Centro Internacional Fogarty, ambos de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos; así como por el Instituto de la Salud Global de la Universidad de California San Diego (número D43TW009343). Annick Borquez fue financiada por el NIDA (número DP2DA049295). Steffanie A. Strathdee agradece el financiamiento del NIDA (número R01DA049644). Natasha K. Martin fue financiada por el National Institute of Allergy and Infectious Diseases, el NIDA (número R01AI147490) y el Centro de Investigación del SIDA de la Universidad de California San Diego, programa financiado por los Institutos Nacionales de Salud (número P30 AI036214).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron 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. World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. [Consultado 2019 Jun 10]. Disponible en: https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en
2. Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Ávila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, et al. Trends and projections on hepatitis C virus epidemiology in Latin America. Liver Int. 2011; 31(suppl 2):18-29. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02538.x
3. Fleiz-Bautista C, Domínguez-García M, Villatoro-Velázquez JA, Vázquez-Quiroz F, Zafra-Mora E, Sánchez-Ramos R, et al. Cuqueando la chiva: contextos del consumo de heroína en la frontera norte de México. México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; 2019.
4. Gobierno de México [Internet]. México: Secretaría de Salud. México establecerá una estrategia de tratamiento y eliminación de la hepatitis C. Comunicado 2019 Jul 30. [Consultado 2021 Oct 19]. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/prensa/239-mexico-tendra-disponible-nuevo-tratamiento-que-cura-la-hepatitis-c
5. De la Sen. Alejandra Noemí Reynoso Sánchez, del Grupo Parlamentario del Partido Acción Nacional, con punto de acuerdo que exhorta al titular del Ejecutivo Federal a incluir tanto en el Plan Nacional de Salud como en el Plan Nacional de Desarrollo 2018-2024 un Programa Integral de Eliminación de la Hepatitis C Crónica. Gaceta del Senado. LXIV/1PPO-72/88340. 2018 Dec 19. [Consultado 2020 Ago 28]. Disponible en: https://www.senado.gob.mx/64/gaceta_del_senado/documento/88340
6. Trickey A, Fraser H, Lim AG, Peacock A, Colledge S, Walker JG, et al. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun;4(6):435-444. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30085-8. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun;4(6):e5.
7. Márquez LK, Cepeda JA, Bórquez A, Strathdee SA, González-Zúñiga PE, Fleiz C, et al. Is hepatitis C virus (HCV) elimination achievable among people who inject drugs in Tijuana, Mexico? A modeling analysis. Int J Drug Policy. 2020 9:102710. DOI: 10.1016/j.drugpo.2020.102710
8. Márquez LK, Fleiz C, Burgos JL, Cepeda JA, McIntosh C, Garfein RS, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus (HCV) elimination strategies among people who inject drugs (PWID) in Tijuana, Mexico. Addiction. 2021;116(10):2734-2745. DOI: 10.1111/add.15456
9. Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Ávila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, et al. Trends and projections on hepatitis C virus epidemiology in Latin America. Liver Int. 2011; 31(suppl 2):18-29. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02538.x
10. Blach S, Kondili LA, Aghemo A, Cai Z, Fugan E, Estes C, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. J Hepatol. 2021;74(1):31-36. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.042.
11. Fleiz C, Chávez A. El Covid-19 y los usuarios de drogas inyectadas en la frontera norte de México. Aristegui Noticias. 2020 Apr 22. Disponible en: http://aristeguinoticias.com/2204/mexico/el-covid-19-y-los-usuarios-de-drogas-inyectadas-en-la-frontera-norte-de-mexico-articulo
12. Ospina-Escobar A. Adicciones, exclusión social y COVID-19: política de exterminio. Nexos. 2020 May 7. Disponible en: https://economia.nexos.com.mx/?p=3039
13. Solomon SS, Quinn TC, Solomon S, McFall AM, Srikrishnan AK, Verma V, et al. Integrating HCV testing with HIV programs improves hepatitis C outcomes in people who inject drugs: A cluster-randomized trial. J Hepatol. 2020;72(1):67-74. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.022

Check for updates

CARTA AL EDITOR

Afecciones de la salud mental debidas a la enfermedad del coronavirus 2019

Mental health conditions due to coronavirus disease 2019

Melecio B. Carlos-Reyes[1] y Liliana R. Carlos-Gutierrez[2]*

[1]Facultad de Educación, Universidad Nacional "Federico Villarreal"; [2]Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada "San Juan Bautista", Filial Chorrillos. Lima, Perú

Con mucho interés hemos leído la investigación de Rodríguez *et al*.,[1] en la cual se efectuó una investigación mediante encuestas a una población mexicana, con el fin de analizar la ansiedad e insomnio causados por la enfermedad ocasionada por el coronavirus 2019. Por ello, consideramos relevante plantear dos opciones terapéuticas para estos problemas:

- *Apoyo psicológico:* se recomienda pedir ayuda oportuna a psicólogos u otros profesionales, de tal modo que la población pueda participar en estrategias para aprender a sobrellevar la ansiedad. Debido a ello, sería aconsejable que tenga acceso gratuito a consultas con psicólogos, que le permita preservar la salud mental de la mejor manera.[2]
- *Terapia cognitiva conductual:* permite brindar estabilidad mental a los pacientes con insomnio, de tal forma que estos puedan reconocer y sustituir los pensamientos o conductas que inducen sus problemas de sueño, por hábitos que estimulen la adquisición de un sueño profundo.[3]

En conclusión, es importante resaltar que la ansiedad y el insomnio son trastornos que afectan frecuentemente la salud mental de la población mexicana; por ende, es vital el apoyo psicológico y la terapia cognitiva conductual para preservar la adecuada salud mental.

Bibliografía

1. Rodríguez-Hernández C, Medrano-Espinosa O, Hernández-Sánchez A. Salud mental de los mexicanos durante la pandemia de COVID-19. Gac Med Mex. 2021;157:228-233.
2. Urzúa A, Vera-Villarroel P, Caqueo-Urízar A, Polanco-Carrasco R. La psicología en la prevención y manejo del COVID-19. Aportes desde la evidencia inicial. Ter Psicol. 2020;38(1):103-118.
3. González SD, Hernández BG, Castañeda MA. Priorizando el tratamiento no farmacológico en el insomnio. RqR Enferm Comunitaria. 2016; 4(2):30-43.

Correspondencia:
*Melecio B. Carlos-Reyes
E-mail: mcarlos@unfv.edu.pe

Fecha de recepción: 26-11-2021
Fecha de aceptación: 14-12-2021
DOI: 10.24875/GMM.21000795

Gac Med Mex. 2022;158:119
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/).