



# Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

---

---

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

**MEDICINA CONTEMPORÁNEA**

En este número:

- Genotipo y características de Pompe Infantil
- Gen TSC2 protege contra el cáncer colorrectal
- Impacto de infecciones y enterobacterias productoras de BLEE en trasplante renal en México
- Hepatitis aguda grave de origen desconocido



# Gaceta Médica de México

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

Volumen 158 - N.º 5

| Septiembre-Octubre 2022

| ISSN: 0016-3813

| [www.anmm.org.mx](http://www.anmm.org.mx)

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

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

**PRESIDENTE / PRESIDENT**

José Halabe Cherem

**VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT**

Germán E. Fajardo Dolci

**SECRETARIO GENERAL /  
GENERAL SECRETARY**

Mayela de Jesús  
Rodríguez Violante

**TESORERO /  
TREASURER**

Juan Miguel  
Abdo Francis

**SECRETARIO ADJUNTO /  
ASSISTANT SECRETARY**

José de Jesús  
Flores Rivera

**PRESIDENTES DE DEPARTAMENTO**

**Biología Médica**

Alberto Manuel Ángeles Castellanos

**Cirugía**

Ovidio Alberto García Villarreal

**Medicina**

Enrique Wolpert Barraza

**Salud Pública y Sociología Médica**

Ana Carolina Sepúlveda Vildosola

**EDITOR / EDITOR IN CHIEF**

Alejandro Treviño Becerra

**COEDITORES /  
ASSOCIATE EDITORS**

Raúl Carrillo Esper  
Miguel Cruz López

**EDITORES EMÉRITOS /  
HONORARY EDITORS**

Luis Benítez Bribiesca<sup>†</sup>  
Silvestre Frenk<sup>†</sup>

**CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD**

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

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

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

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



# Gaceta Médica de México

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

## COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Sara Gloria  
Aguilar Navarro  
Geriatría

Carlos Alberto  
Aguilar Salinas  
Endocrinología

María Asunción  
Álvarez del Río  
Bioética

Ingebord Dorothea  
Becker Fauser  
Parasitología

Jaime Berumen Campos  
Genética

Jesús Carlos  
Briones Garduño  
Ginecología y Obstetricia

Jorge Arturo  
Cardona Pérez  
Pediatria

José Damián  
Carrillo Ruiz  
Cirugía Neurológica

Jorge Alberto  
Castañón González  
Medicina Crítica

Patricia Elena  
Clark Peralta  
Reumatología

Teresita  
Corona Vázquez  
Neurología

José Luis  
Criales Cortés  
Radiología e Imagen

Oscar Decanini Terán  
Cirugía General

Margarita  
Dehesa Violante  
Gastroenterología

Luis Gerardo  
Domínguez Carrillo  
Medicina de Rehabilitación

Judith Guadalupe  
Domínguez Cherit  
Dermatología

Carolina  
Escobar Briones  
Anatomía

María Teresa  
Estrada García  
Microbiología

Néstor Fabián  
Díaz Martínez  
Embriología

David Erasmo  
García Díaz  
Biofísica

María del Carmen  
García Peña  
Medicina Familiar

Juan  
Garza Ramos  
Medicina Veterinaria

Miguel Ángel  
González Block  
Salud Pública

Antonio  
González Chávez  
Medicina Interna

Quintín Héctor  
González Contreras  
Enfermedades del Colon  
y del Recto

Alicia  
Graef Sánchez  
Medicina Nuclear

Alicia  
Hamui Sutton  
Enseñanza de la Medicina

Rogelio Enrique  
Hernández Pando  
Patología Clínica

Carlos Arturo  
Hinojosa Becerril  
Angiología y Cirugía  
Vascular

José Clemente  
Ibarra Ponce de León  
Ortopedia y Traumatología

Martin  
Iglesias Morales  
Cirugía Plástica, Estética y  
Reconstructiva

Kathrine  
Jauregui Renaud  
Fisiología

Takao  
Kimura Fujikami  
Estomatología

Malaquías  
López Cervantes  
Ecología Médica

Magdalena  
Madero Rovalo  
Nefrología

**COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE**

**Carlos  
Martínez Murillo**  
Hematología

**Marco Antonio  
Martínez Ríos**  
Cardiología

**Juan Manuel  
Mejía Aranguré**  
Epidemiología

**Fernando  
Meneses González**  
Medicina del Trabajo

**Laura María  
Moreno Altamirano**  
Medicina Social

**José Humberto  
Nicolini Sánchez**  
Psiquiatría

**Jaime  
Nieto Zermeño**  
Cirugía Pediátrica

**José Rogelio  
Pérez Padilla**  
Neumología

**Ricardo  
Plancarte Sánchez**  
Anestesiología

**María Adela  
Poitevin Chacón**  
Oncología

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

**Hugo  
Quiroz Mercado**  
Oftalmología

**Cecilia  
Ridaura Sanz**  
Anatomía Patológica

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

**José Manuel  
Arturo Ruano Aguilar**  
Oncología

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

**Mauricio  
Salcedo Vargas**  
Biotecnología

**Daniel San Juan Orta**  
Neurofisiología Clínica

**Patricio  
Santillán Doherty**  
Cirugía del Tórax

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

**Manuel  
Urbina Fuentes**  
Demografía Médica

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

**Gilberto  
Vargas Alarcón**  
Inmunología

**Luis Alberto  
Vargas Guadarrama**  
Antropología

**Marco Antonio  
Velasco Velázquez**  
Farmacología

**Patricia Amalia  
Volkow Hernández**  
Infectología

**Elías  
Zonana Farca**  
Urología

*Coordinación Permanente Ciudad de México: Ana Gutiérrez*

*Cuidado de la Edición: Gabriela Ramírez Parra*

*Asistente Editorial: 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](http://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](http://www.gacetamedicademexico.com).

**2022 Journal Impact Factor,  
Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2022)**



**0.708**

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

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



**PERMANYER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

**Permanyer**

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)

**Permanyer México**

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



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



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

**ISSN:** 0016-3813

**Ref.:** 6963AX215

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.



### Editorial

#### El papel de los médicos individuales en la farmacovigilancia

267

Alberto Lifshitz, Oscar Arrieta, Miguel A. Celis, Judith Domínguez-Cherit, Sergio Islas-Andrade, Armando Mansilla-Olivares, Iris Martínez, Alberto J. Mimenza-Alvarado, Alejandro A. Reyes-Sánchez, Luisa L. Rocha-Arrieta, Guillermino J. Ruiz-Argüelles, Antonio Soda-Merhy, Julio Sotelo-Morales, Sonia Toussaint, Diana Vilar-Compte y Emma Verástegui

### Artículos originales

#### Índice TG/HDL para identificar a sujetos con síndrome metabólico en población mexicana

269

Blanca G. Baez-Duarte, Irma Zamora-Ginez, Saúl O. Rodríguez-Ramírez, Lady K. Pesqueda-Cendejas y Karla H. García-Aragón

#### Enfermedad de Pompe de inicio infantil en siete niños mexicanos

275

Luz M. Sánchez-Sánchez, Carmen Ávila-Rejón, Rubicel Díaz-Martínez, Brenda Díaz-Murillo, Ekaterina Kazakova, Jaime López-Valdez, Valentina Martínez-Montoya, Julio Olaiz-Urbina, Pablo Radillo-Díaz, Edgar Ricárdez-Marcial, Roberto Sandoval-Pacheco, Benjamín Torres-Octavo e Imelda Vergara-Sánchez

#### Valoración antropométrica de escolares del área de salud de La Mancha-Centro. Comparación con el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

281

M. Piedad Falero-Gallego, Olga Redondo-González, Abel González-González, Ana Muñoz-Serrano, Ángel Arias-Arias e Irene M. Moreno-Manzanaro-Fernández-Montes

#### Nueva mutación en el gen TSC2 protege contra el cáncer colorrectal en población mexicana

293

Christian O. González-Villaseñor, Angélica A. Ramírez-Guerrero, José M. Moreno-Ortiz, Evelia Leal-Ugarte, Valeria Peralta-Leal y Nelly M. Macías-Gómez

#### Conocimientos y actitudes hacia la donación de órganos en una muestra de médicos de dos hospitales en México

299

María L. Marván, Jannella Mora-Gallegos, Claudia García-Prieto, Francisco J. Rosas-Santiago y Patricio Santillán-Doherty

#### Impacto de infecciones y enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en la supervivencia del injerto y del paciente en un programa de trasplante renal en México

305

Emmanuel E. Pérez-Granados, Ernesto Díaz-Chávez, José A. Álvarez, Alejandro E. Macías, Virginia Arreguín, Lizeth G. Gutiérrez-Canales, Karen I. Gutiérrez-Aguirre, Valeria E. Mosiño-Salas, Ignacio Méndez-Gómez-Humaran y Eduardo Guani-Guerra

#### Variaciones por edad y sexo en las tendencias de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 2003-2017

312

Efrén Murillo-Zamora, Oliver Mendoza-Cano, Benjamín Trujillo-Hernández, Iván Delgado-Enciso, José Guzmán-Esquível, María R. Ochoa-Castro y José A. Guzmán-Soldórzano

#### Cuantificación de la carga viral en el tracto respiratorio superior en pacientes con COVID-19 al ingreso hospitalario y su asociación con la gravedad de la enfermedad

320

Yelitza Vega-de LoPresti, Elimar Montilva-Gutiérrez, Alejandro Valenzuela-Vegas, Karelis E. Salazar-Pérez, Andrea S. Paredes-Manodanda, Allan J. Alvarado-García, Anny E. González-Zarraga, Yudith K. Suárez-Osorio, Marialejandra Mendoza, Carmen E. Altamiranda, Cleizer Altamiranda, Yamile L. Aparicio-de Marín, Roald Gómez, Vanessa Villarreal, Zoujair Salmen y Siham Salmen

### Artículos de revisión

#### Inmunidad y vacunas contra la COVID-19. Revisando las bases

327

Alfonso Ruiz-Romero, Félix O. Quijano-Castro, Ricardo López-Romero, Xiaomei Chavarría-Arriaga, Michelle Torres y Mauricio Salcedo

#### Reparación valvular mitral transcatóter "borde a borde": influencia del sesgo en estudios aleatorizados

334

Ovidio A. García-Villarreal

### Comunicación breve

#### Hepatitis aguda grave de origen desconocido

339

José L. Pérez-Hernández, Norma A. Salgado-Galicia y Raúl Carrillo-Esper

#### ¿Quién juzga la actuación médica?

343

Mucio Moreno, Oscar Arrieta, Miguel A. Celis, Judith Domínguez, Sergio Islas-Andrade, Alberto Lifshitz, Armando Mansilla-Olivares, Iris Martínez, Alberto Mimenza, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermino J. Ruiz-Argüelles, Antonio Soda-Merhy, Emma Verástegui, Luisa Rocha-Arrieta, Sonia Toussaint, Diana Vilar-Compte y Julio Sotelo

### Cartas al editor

#### Acerca del comportamiento de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en trabajadores de salud antes y después de la vacunación

346

Rujittika Mungmunpuntipantip y Viroj Wiwanitkit

#### Respuesta a la carta al editor "Acerca del comportamiento de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 IgG en trabajadores de la salud antes y después de la vacuna"

347

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

#### Deficiencia de vitamina D como factor de mortalidad por COVID-19

348

Clara C. Balbin-Archi, Irene Álvarez-Oscco y Pedro Chunga-Tume

#### Efectos de la vitamina D en pacientes con COVID-19 según la comorbilidad asociada

349

Jorge F. Izaguirre-Berrios, Sebastián L. Encalada-Caballero y Cindy E. Alcarraz-Molina

#### Respuesta a la carta al editor "Efectos de la vitamina D en pacientes con COVID-19 según la comorbilidad asociada"

350

Erick J. Martínez-Rodríguez, Juan Gutiérrez-Mejía, Camilo Ríos-Castañeda, Sonia Rojas-Maya y Adrián Soto-Mota



## Editorial

### Role of individual physicians in pharmacovigilance

267

Alberto Lifshitz, Oscar Arrieta, Miguel A. Celis, Judith Domínguez-Cherit, Sergio Islas-Andrade, Armando Mansilla-Olivares, Iris Martínez, Alberto J. Mimenza-Alvarado, Alejandro A. Reyes-Sánchez, Luisa L. Rocha-Arrieta, Guillermino J. Ruiz-Argüelles, Antonio Soda-Merhy, Julio Sotelo-Morales, Sonia Toussaint, Diana Vilar-Compte, and Emma Verástegui

## Original articles

### TG/HDL index to identify subjects with metabolic syndrome in the Mexican population

269

Blanca G. Baez-Duarte, Irma Zamora-Ginez, Saúl O. Rodríguez-Ramírez, Lady K. Pesqueda-Cendejas, and Karla H. García-Aragón

### Infantile-onset Pompe disease in seven Mexican children

275

Luz M. Sánchez-Sánchez, Carmen Ávila-Rejón, Rubicel Díaz-Martínez, Brenda Díaz-Murillo, Ekaterina Kazakova, Jaime López-Valdez, Valentina Martínez-Montoya, Julio Olaiz-Urbina, Pablo Radillo-Díaz, Edgar Ricárdez-Marcial, Roberto Sandoval-Pacheco, Benjamín Torres-Octavo, and Imelda Vergara-Sánchez

### Anthropometric assessment of schoolchildren from the La Mancha-Centro health area. Comparison with the Spanish Cross-Sectional Growth Study 2010

281

M. Piedad Falero-Gallego, Olga Redondo-González, Abel González-González, Ana Muñoz-Serrano, Ángel Arias-Arias, and Irene M. Moreno-Manzanaro-Fernández-Montes

### A novel mutation in the TSC2 gene protects against colorectal cancer in the Mexican population

293

Christian O. González-Villaseñor, Angélica A. Ramírez-Guerrero, José M. Moreno-Ortiz, Evelia Leal-Ugarte, Valeria Peralta-Leal, and Nelly M. Macías-Gómez

### Knowledge and attitudes towards organ donation in a sample of physicians from two hospitals in Mexico

299

María L. Marván, Jannella Mora-Gallegos, Claudia García-Prieto, Francisco J. Rosas-Santiago, and Patricio Santillán-Doherty

### Impact of infections and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae on graft and patient survival in a kidney transplantation program in Mexico

305

Emmanuel E. Pérez-Granados, Ernesto Díaz-Chávez, José A. Álvarez, Alejandro E. Macías, Virginia Arreguín, Lizeth G. Gutiérrez-Canales, Karen I. Gutiérrez-Aguirre, Valeria E. Mosiño-Salas, Ignacio Méndez-Gómez-Humaran, and Eduardo Guani-Guerra

### Gender and age-related variations in human immunodeficiency virus infection trends at the Mexican Institute of Social Security: 2003-2017

312

Efrén Murillo-Zamora, Oliver Mendoza-Cano, Benjamín Trujillo-Hernández, Iván Delgado-Enciso, José Guzmán-Esquivel, María R. Ochoa-Castro, and José A. Guzmán-Solórzano

### Upper respiratory tract viral load quantification in COVID-19 patients at hospital admission and its association with disease severity

320

Yelitza Vega-de LoPresti, Elimar Montilva-Gutiérrez, Alejandro Valenzuela-Vegas, Karelis E. Salazar-Pérez, Andrea S. Paredes-Manodanda, Allan J. Alvarado-García, Anny E. González-Zarraga, Yudith K. Suárez-Osorio, Marialejandra Mendoza, Carmen E. Altamiranda, Cleizer Altamiranda, Yamile L. Aparicio-de Marín, Roald Gómez, Vanessa Villarreal, Zoujair Salmen, and Siham Salmen

## Review articles

### Immunity and COVID-19 vaccines. Revisiting the bases

327

Alfonso Ruiz-Romero, Félix O. Quijano-Castro, Ricardo López-Romero, Xiaomei Chavarría-Arriaga, Michelle Torres, and Mauricio Salcedo

### Transcatheter “edge-to-edge” mitral valve repair: influence of bias in randomized trials

334

Ovidio A. García-Villarreal

## Comunicación breve

### Severe acute hepatitis of unknown origin

339

José L. Pérez-Hernández, Norma A. Salgado-Galicia, and Raúl Carrillo-Esper

### Who judges medical practice?

343

Mucio Moreno, Oscar Arrieta, Miguel A. Celis, Judith Domínguez, Sergio Islas-Andrade, Alberto Lifshitz, Armando Mansilla-Olivares, Iris Martínez, Alberto Mimenza, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermino J. Ruiz-Argüelles, Antonio Soda-Merhy, Emma Verástegui, Luisa Rocha-Arrieta, Sonia Toussaint, Diana Vilar-Compte, and Julio Sotelo

## Letters to the editor

### About anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies pre- and post-vaccination behavior in health workers

346

Rujittika Mungmunpantipantip, and Viroj Wiwanitkit

### Reply to the letter to the editor “About anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies pre- and post-vaccination behavior in health workers”

347

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

### Vitamin D deficiency as a COVID-19 mortality factor

348

Clara C. Balbin-Archí, Irene Álvarez-Oscco, and Pedro Chunga-Tume

### Effects of vitamin D in patients with COVID-19 according to associated comorbidity

349

Jorge F. Izaguirre-Berrios, Sebastián L. Encalada-Caballero, and Cindy E. Alcarraz-Molina

### Reply to the letter to the editor “Effects of vitamin D in patients with COVID-19 according to associated comorbidity”

350

Erick J. Martínez-Rodríguez, Juan Gutiérrez-Mejía, Camilo Ríos-Castañeda, Sonia Rojas-Maya, and Adrián Soto-Mota

## El papel de los médicos individuales en la farmacovigilancia

### *Role of individual physicians in pharmacovigilance*

Alberto Lifshitz,\* Oscar Arrieta, Miguel A. Celis, Judith Domínguez-Cherit, Sergio Islas-Andrade, Armando Mansilla-Olivares, Iris Martínez, Alberto J. Mimenza-Alvarado, Alejandro A. Reyes-Sánchez, Luisa L. Rocha-Arrieta, Gujillermo J. Ruiz-Argüelles, Antonio Soda-Merhy, Julio Sotelo-Morales, Sonia Toussaint, Diana Vilar-Compte y Emma Verástegui

Academia Nacional de Medicina de México, Comité de Ética y Transparencia Médica con la Industria Farmacéutica, Ciudad de México, México

El registro de los medicamentos y la autorización para su empleo exige que se cumpla una serie de requisitos que permiten conocer la eficacia, efectos adversos, dosis recomendadas, contraindicaciones y cuidados que deben acompañar su uso, los cuales suelen anotarse en lo que se conoce como “información para prescribir”, que, por ley, dan a conocer los fabricantes y sirve de guía a los prescriptores. Sin embargo, después de liberar un fármaco puede aparecer información adicional, la cual no se conoce a partir de los ensayos clínicos y se manifiesta después del uso masivo del medicamento. Uno de los ejemplos más dramáticos fue el de la talidomida a mediados del siglo XX, la cual se recomendaba como sedante suave para mujeres embarazadas y cuyos efectos teratogénicos solo se conocieron después de la aparición de numerosos casos de focomelia.

Y es que en los ensayos previos a la autorización de los fármacos, estos se aplican a un número relativamente corto de pacientes, que no se compara con el uso extenso que después ocurrirá en la población; además, suelen administrarse a pacientes seleccionados según criterios de inclusión y exclusión (por ejemplo, numerosos protocolos no incluyen adultos mayores o niños, ni personas que estén recibiendo medicamentos concomitantes) y en condiciones “ideales”, “controladas”, lo cual contrasta con la práctica cotidiana. Por eso, los medicamentos requieren una validación adicional a la de los ensayos que condujeron a su autorización, que se conoce como

“poscomercialización”, una de cuyas herramientas es la farmacovigilancia.

La Organización Mundial de la Salud define a la farmacovigilancia como “las estrategias relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con los fármacos”. Es, primordialmente, una actividad de salud pública y de las agencias reguladoras, pero en la que colaboran todos los participantes de los distintos procesos de atención.

El propósito de la farmacovigilancia es, obviamente, identificar los efectos adversos previamente desconocidos y evitar que estos ocurran en pacientes adicionales. El concepto se ha extendido hacia vacunas, remedios herbolarios, medicinas alternativas e, incluso, a la falta de eficacia de un fármaco (lo que hoy se considera también un efecto adverso).

Numerosas instituciones, incluyendo hospitales y empresas fabricantes o distribuidoras de medicamentos, cuentan con áreas de farmacovigilancia, la cual está normada prácticamente en todos los países. Pero si se parte de la idea de que los médicos individuales y sus pacientes son los primeros testigos y víctimas de los efectos adversos, tienen la oportunidad de ser ellos quienes los reporten. Aunque seguramente varios lo hacen, no es una práctica extendida; más aún, tales efectos adversos pasan inadvertidos para el resto de la comunidad, pues suele ocurrir que si un paciente los experimenta, cambia de médico en lugar de reportarlos al prescriptor original, quien nunca se entera que

#### Correspondencia:

\*Alberto Lifshitz

E-mail: alberto464@gmail.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/>).

Fecha de recepción: 14-04-2022

Fecha de aceptación: 28-04-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000125

Gac Med Mex. 2022;158:267-268

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

ocurrieron. Hay que señalar que el reporte se refiere a la sospecha y no es necesario tener pruebas irrefutables, porque las instancias técnicas correspondientes se encargarán de investigar, verificar y reportar a los organismos internacionales o concentradores de la información.

El problema estriba, en parte, en que muchos colegas desconocen que tienen esta prerrogativa o esta obligación, pero, probablemente, también en que los formatos y normas no están debidamente simplificados para facilitarlos. Los principales interesados en perfeccionar el uso de los fármacos somos los médicos individuales y nuestros pacientes

En México, la COFEPRIS, a través de la Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia, cuenta con herramientas electrónicas para la notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (ESAVI). El *e-Reporting* está disponible para el público y personal de salud (Formato\_COFEPRIS-04-017.pdf, [www.gob.mx](http://www.gob.mx)), y para centros estatales, institucionales, coordinadores, centros institucionales y unidades de farmacovigilancia del Sistema Nacional de Salud mediante la plataforma VigiFlow, herramienta desarrollada por el Centro de Monitoreo de Uppsala para los países participantes en el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud.

## Recomendaciones

1. Al prescribir, los médicos debemos explicar a los pacientes que con todos los fármacos pueden ocurrir reacciones adversas inesperadas. De presentarse estas o de no sentirse bien con el

medicamento prescrito, que de inmediato lo informen a su médico, quien debe estar accesible siempre para ello.

2. Los médicos que identifiquen alguna reacción adversa a sus prescripciones deberán notificarla al área de farmacovigilancia de COFEPRIS.
3. Los médicos debemos estar pendientes de las notificaciones que realice el área regulatoria sobre los efectos adversos identificados durante la poscomercialización.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

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

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

# Índice TG/HDL para identificar a sujetos con síndrome metabólico en población mexicana

Blanca G. Baez-Duarte,<sup>1\*</sup> Irma Zamora-Ginez,<sup>1</sup> Saúl O. Rodríguez-Ramírez,<sup>1</sup>  
Karen Pesqueda-Cendejas<sup>1</sup> y Karla H. García-Aragón<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Hospital Universitario de Puebla, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla; <sup>2</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala. México

## Resumen

**Antecedentes:** El índice triglicéridos/lipoproteína de alta densidad (TG/HDL) ha sido propuesto como un indicador de riesgo cardiovascular. En México, existe un estudio en adultos jóvenes que lo relaciona con resistencia a la insulina, pero no se ha definido un punto de corte que distinga a sujetos con síndrome metabólico. **Objetivo:** Determinar el punto de corte para el índice TG/HDL que identifique a sujetos con síndrome metabólico en población mexicana. **Métodos:** El síndrome metabólico se diagnosticó mediante los criterios establecidos en el Tercer Reporte del Panel de Tratamiento para Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol adaptados a la población mexicana. Para identificar el punto de corte del índice TG/HDL se utilizó el análisis de curvas ROC y el índice de Youden. **Resultados:** En el estudio participaron 1318 sujetos con edad de  $40.9 \pm 13.0$  años; 65.6 % fueron mujeres y 34.4 % hombres; 41.2% presentó síndrome metabólico. El índice TG/HDL obtuvo un valor del área bajo la curva de 0.85 y un valor óptimo de punto de corte  $\geq 3.46$ , con sensibilidad de 79.6 % y especificidad de 76.4 %. **Conclusiones:** El punto de corte  $\geq 3.46$  para el índice TG/HDL es adecuado para identificar a sujetos con síndrome metabólico en población mexicana.

**PALABRAS CLAVE:** Índice TG/HDL. Población mexicana. Punto de corte. Síndrome metabólico.

## TG/HDL index to identify subjects with metabolic syndrome in the Mexican population

### Abstract

**Background:** The triglyceride/high-density lipoprotein (TG/HDL) index has been proposed as an indicator of cardiovascular risk. In Mexico, there is a study in young adults that relates it to insulin resistance, but no cutoff point that identifies subjects with metabolic syndrome has been defined. **Objective:** To determine the cutoff point for the TG/HDL index that identifies subjects with metabolic syndrome in the Mexican population. **Methods:** Metabolic syndrome was diagnosed using the criteria established by the Third Report of the Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program adapted to the Mexican population. To identify the TG/HDL index cutoff point, ROC curve analysis and the Youden index were used. **Results:** 1,318 subjects aged  $40.9 \pm 13.0$  years participated in the study; 65.6% were women and 34.4% men; 41.2% had metabolic syndrome. The TG/HDL index obtained an area under the curve of 0.85 and an optimal cutoff point value  $\geq 3.46$ , with a sensitivity of 79.6% and specificity of 76.4%. **Conclusions:** TG/HDL index cutoff point  $\geq 3.46$  is suitable for identifying subjects with metabolic syndrome in the Mexican population.

**KEYWORDS:** TG/HDL index. Mexican population. Cutoff point. Metabolic syndrome.

### Correspondencia:

\*Blanca G. Baez-Duarte

E-mail: blanca.baez@correo.buap.mx

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/>).

Fecha de recepción: 09-03-2022

Fecha de aceptación: 17-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000079

Gac Med Mex. 2022;158:269-274

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Introducción

El índice triglicéridos/lipoproteína de alta densidad (TG/HDL) ha sido propuesto como un marcador de riesgo cardiovascular,<sup>1,2</sup> resistencia a la insulina,<sup>3-5</sup> riesgo de presentar hígado graso no alcohólico<sup>6</sup> y riesgo metabólico.<sup>7</sup>

Por otro lado, en estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación se reportó que este índice correlacionó significativamente con la proteína C reactiva ultrasensible y con la actividad de diferentes enzimas antioxidantes,<sup>8</sup> así como con la baja sensibilidad a la insulina y con el síndrome metabólico (SMet).<sup>9</sup>

El SMet es una enfermedad multifactorial que se considera un problema de salud pública.<sup>10</sup> Se define por alteraciones metabólicas como hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, hiperglucemia, valores elevados de presión arterial (PA) y obesidad central; su presentación identifica a personas en riesgo alto de desarrollar diabetes tipo 2 (DT2) y enfermedades cardiovasculares (ECV),<sup>11</sup> las cuales se encuentran dentro de las tres principales causas de muerte en México junto con COVID-19,<sup>12</sup> de la cual el SMet y sus componentes son factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones.<sup>13</sup>

Diferentes estudios han reportado un punto de corte para el índice TG/HDL que identifica a sujetos con riesgo de desarrollar el mismo SMet<sup>14</sup> y enfermedades relacionadas con este como diabetes,<sup>15</sup> hígado graso no alcohólico,<sup>6</sup> hiperinsulinemia,<sup>16</sup> resistencia a la insulina,<sup>3,5,17</sup> sin embargo, hasta el momento, solo existe un estudio realizado en jóvenes mexicanos de 17 a 24 años en quienes se definió el punto de corte para detectar sujetos aparentemente sanos con resistencia a la insulina y riesgo metabólico incrementado.<sup>7</sup>

Tomando en consideración la falta de un punto de corte para personas adultas y que existe evidencia sobre que los puntos de corte pueden variar en función de la etnia o antecedentes raciales,<sup>2,18</sup> el objetivo de este estudio fue determinar el punto de corte para el índice TG/HDL que identifique a sujetos con SMet en población mexicana de entre 18 y 80 años.

## Métodos

### Sujetos

Se diseñó un estudio transversal, prolectivo y analítico en el que participaron sujetos del centro de

México. Fueron excluidos los individuos con historia clínica incompleta o diagnóstico previo de enfermedades inflamatorias, endocrinas y crónicas (excepto obesidad, hipertensión y dislipidemia), así como aquellos con tratamiento farmacológico, fumadores o con dependencia al consumo de alcohol, con embarazo o en periodo de lactancia.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Científica de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y se obtuvo el consentimiento informado firmado por todos los participantes.

### Caracterización clínica

Se determinó el índice de masa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>) mediante una báscula electrónica digital (modelo HBF-514C Sensor Full Body, Omron). Se consideró como peso normal un IMC < 25, como sobrepeso un IMC ≥ 25 y < 30 y como obesidad un IMC ≥ 30.<sup>19</sup> La circunferencia de cintura (CC) se midió en el punto medio entre el punto más alto de la cresta ilíaca y el punto más bajo del margen costal en la línea axilar media, con una cinta antropométrica que no se estira. La PA se obtuvo en posición sedente y después de cinco minutos de reposo,<sup>20</sup> con un baumanómetro (Microlife AG, Heerbrugg, Suiza) y un estetoscopio (3M Littmann Classic II, Neuss, Alemania).

### Caracterización bioquímica

Mediante venopunción se tomaron muestras sanguíneas después de un ayuno de 10 a 12 horas. Se cuantificó glucosa e insulina, colesterol total, TG, HDL y lipoproteína de baja densidad (LDL) con el Architect System (Architect I 2000 SR, Abbott Laboratories), de acuerdo con los protocolos convencionales del laboratorio del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Se calculó el índice del modelo homeostático actualizado para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA2-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*) para determinar la presencia de resistencia a la insulina mediante la calculadora de la Universidad de Oxford.<sup>21</sup>

El índice TG/HDL se calculó dividiendo los niveles de TG entre los de HDL. El SMet se definió de acuerdo con el Tercer Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación en Colesterol de Estados Unidos (NCEP-ATP III-),<sup>22</sup> con valores ajustados para la población mexicana.<sup>23</sup> El diagnóstico de SMet se

**Tabla 1.** Características generales de los sujetos de estudio

Variable	Media ± DE	Mediana	Mínimo-máximo
Edad (años)	40.9 ± 13.0	40	18-80
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.9 ± 4.8	27.4	18.5-49.2
CC (cm)	93.1 ± 12.3	92.2	33.7-150
PA sistólica (mm Hg)	111.5 ± 14.1	110	70-180
PA diastólica (mm Hg)	73.6 ± 9.5	70	40-110
Glucosa de ayuno (mg/dL)	95.7 ± 19.2	93	50-322
Insulina de ayuno (μU/mL)	10.7 ± 7.5	8.8	0.8-88
TG (mg/dL)	163.1 ± 98.9	141	32-823
CT (mg/dL)	191.1 ± 41.5	190	73-412
LDL (mg/dL)	104.2 ± 44.8	108.2	9.2-318.3
HDL (mg/dL)	44.2 ± 13.9	43	10-115.8
Índice HOMA2-IR	1.39 ± 0.85	1.18	0.36-6.85
Índice TG/HDL	4.4 ± 3.9	3.3	0.56-53.4

CC: circunferencia de cintura; ; CT: colesterol total; DE: desviación estándar; HDL: lipoproteína de alta densidad; HOMA2-IR: modelo homeostático actualizado de evaluación de la resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad. PA: presión arterial; TG: triglicéridos.

estableció si tres o más de los siguientes criterios estaban presentes: PA  $\geq$  130/85 mmHg, glucosa en ayuno  $\geq$  100 mg/dL, TG  $\geq$  150 mg/dL, HDL  $<$  40 mg/dL en hombres y  $<$  50 mg/dL en mujeres; y CC  $\geq$  90 cm en hombres y  $\geq$  80 cm en mujeres.

### Análisis estadístico

Para determinar la normalidad de la distribución de las variables se utilizó la prueba de Curtosis. Las variables no paramétricas se compararon mediante la prueba de U de Mann Whitney. Se realizó análisis de correlación mediante la prueba de rangos de Spearman. Para establecer la asociación entre variables se utilizó la regresión logística multinomial. Para definir el punto de corte del índice TG/HDL en que se obtiene la mayor sensibilidad y especificidad se empleó el análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristic*) y el índice de Youden (sensibilidad más especificidad menos uno); se usó como variable categórica el SMet y como variable continua al índice TG/HDL. Se consideró un área bajo la curva (AUC, *area under curve*)  $\geq$  0.7 como aceptable. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico NCSS 12 (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, Estado Unidos). Se consideró como significativo un valor de  $p \leq$  0.05.

### Resultados

En el estudio participaron 1318 sujetos, con una edad de  $40.9 \pm 13.0$  años, de los cuales 65.6 % fueron mujeres y 34.4 % hombres; 28.7 % presentó normopeso, 43.3 % sobrepeso y 28.0 % obesidad; 41.2 % presentó SMet. Las características generales se describen en la Tabla 1.

Mediante el análisis de curvas ROC se obtuvo un AUC para el índice TG/HDL de 0.8528 (IC 95 % = 0.8311-0.8719,  $p <$  0.001). Como valor óptimo de punto de corte se definió  $\geq$  3.46 de acuerdo con el índice de Youden más alto (0.5595), con una sensibilidad de 79.6 %, especificidad de 76.4 % y una proporción de correctamente clasificados de 77.7 %.

En la Tabla 2 se presentan las características de los sujetos de estudio de acuerdo con la presencia o ausencia de SMet y con el punto de corte del índice TG/HDL: 46.6 % tuvo un índice TG/HDL  $\geq$  3.46, así como alteraciones metabólicas semejantes a las observadas en el grupo con SMet.

Por otro lado, el índice TG/HDL se correlacionó con los componentes del SMet y con las variables establecidas: CC ( $\rho = 0.3518$ ,  $p <$  0.001), glucosa ( $\rho = 0.2271$ ,  $p <$  0.001), PA sistólica ( $\rho = 0.1797$ ,  $p <$  0.001), PA diastólica ( $\rho = 0.1885$ ,  $p <$  0.001),

**Tabla 2.** Características de los sujetos de estudio de acuerdo con el SMet y el índice TG/HDL

Variable	SMet				Índice TG/HDL					
	Sin (n = 775, 58.8 %)		Con (n = 543, 41.2 %)		p	Bajo (n = 704, 53.4 %)		Alto (n = 614, 46.6 %)		p
Sexo (M/H)+	517/258		348/195		0.3240	537/167		328/286		< 0.001
	Mediana	Media ± DE	Mediana	Media ± DE		Mediana	Media ± DE	Mediana	Media ± DE	
Edad (años)*	39	39.3 ± 13.3	42	43.3 ± 12.2	< 0.001	40.5	40.8 ± 13.6	40	41.1 ± 12.4	0.5571
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	25.8	26.4 ± 4.4	29.5	30.1 ± 4.4	< 0.001	26.4	27.1 ± 4.9	28.4	28.9 ± 4.4	< 0.001
CC (cm)*	87.5	88.8 ± 11.7	97.7	99.2 ± 10.6	< 0.001	88.5	89.9 ± 12.5	95.5	96.6 ± 11.1	< 0.001
PA sistólica (mm Hg)*	110	108.4 ± 12.3	110	115.9 ± 15.3	< 0.001	110	109.5 ± 14.1	110	113.8 ± 13.8	< 0.001
PA diastólica (mm Hg)*	70	71.8 ± 8.6	80	76.3 ± 9.9	< 0.001	70	72.2 ± 4.4	75	75.2 ± 9.3	< 0.001
Glucosa de ayuno (mg/dL)*	90	90.0 ± 8.8	100	103.8 ± 26.0	< 0.001	92	92.5 ± 13.0	96	99.4 ± 23.9	< 0.001
Insulina de ayuno (μU/mL)*	7.5	8.7 ± 6.1	11.4	13.5 ± 8.3	< 0.001	7.5	8.7 ± 5.9	11	12.9 ± 8.4	< 0.001
TG (mg/dL)*	112	125.7 ± 70.8	189	216.5 ± 108.5	< 0.001	101	105.4 ± 35.9	201.5	229.3 ± 106.5	< 0.001
CT (mg/dL)*	185	188.1 ± 40.6	195	195.3 ± 42.4	< 0.001	185	187.8 ± 38.7	195	194.8 ± 44.3	< 0.001
LDL (mg/dL)*	107	102.5 ± 45.0	111.9	106.6 ± 44.4	0.1070	107.9	103.4 ± 43.3	108.7	105.1 ± 46.4	0.7172
HDL (mg/dL)*	48.3	49.0 ± 14.3	37	37.4 ± 10.3	< 0.001	49.6	51.4 ± 13.1	36	36.0 ± 9.9	< 0.01
Índice HOMA2-IR*	1.0	1.1 ± 0.7	1.5	1.8 ± 0.9	< 0.001	1.0	1.2 ± 0.6	1.46	1.7 ± 1.0	< 0.001
Índice TG/HDL*	2.3	2.9 ± 2.1	5.2	6.6 ± 4.9	< 0.001	2.1	2.1 ± 0.8	5.5	7.0 ± 4.6	< 0.001
Sujetos con SMet+						15.9		70.2		< 0.001
Sujetos con índice TG/HDL alto+	23.6%		79.4%		< 0.001					

CC: circunferencia de cintura; CT: colesterol total; DE: desviación estándar; M: mujer; H: hombre; HDL: lipoproteína de alta densidad; HOMA2-IR: modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina actualizado; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; PA: presión arterial; SMet: síndrome metabólico; TG: triglicéridos.

\*Prueba de U de Mann Whitney para muestras independientes.

+Prueba de chi cuadrada de Pearson.

insulina ( $\rho = 0.3835$ ,  $p < 0.001$ ) e índice HOMA2-IR ( $\rho = 0.3890$ ,  $p < 0.001$ ). Asimismo, se reportó una asociación entre SMet e índice TG/HDL, incluso después del ajuste por sexo y edad ( $p < 0.001$ ), así como entre el índice TG/HDL y HOMA2-IR ( $p < 0.001$ ) (Tabla 3).

Complementariamente, se revisó el punto de corte para el índice TG/HDL  $\geq 3.0$ , obteniendo una sensibilidad de 86.9 %, especificidad de 66.8 % y proporción de correctamente clasificados de 75.1 %.

## Discusión

Hasta donde conocemos, este estudio provee por primera vez evidencia sobre el punto de corte del índice TG/HDL, que alcanza la sensibilidad y especificidad más altas conjuntamente en población del centro de México con una edad de entre 18 y 80 años, el cual permite identificar a sujetos con SMet, enfermedad cuyos componentes aumentan el riesgo de complicaciones en los sujetos que padecen COVID-19.<sup>13</sup>

**Tabla 3. Asociación del índice TG/HDL con el SMet y el índice HOMA2-IR**

Razón de momios	IC 95 %	p
Asociación entre índice TG/HDL y SMet		
12.45	9.54-16.24	< 0.001
16.71*	12.37-22.57	< 0.001
Asociación entre índices TG/HDL y HOMA2-IR		
2.48	2.07-2.96	< 0.001
*2.56	2.13-3.08	< 0.001

\*Valor ajustado por sexo y edad. Prueba de regresión logística multinomial.

HOMA2-IR: modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina actualizado. IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %; SMet: síndrome metabólico.

Previamente se había reportado en sujetos mexicanos de entre 17 y 24 años un punto de corte;<sup>7</sup> sin embargo, no identifica a sujetos con SMet. Por otro lado, en 2652 estadounidenses mayores de 20 años se propuso el punto de corte de 3.0 (sensibilidad de 64.1 % y especificidad de 71.1 %) para el índice TG/HDL como predictor de hiperinsulinemia en individuos mexicanoamericanos; sin embargo, se sugiere que un mismo punto de corte no puede ser aplicable en diversas poblaciones.<sup>16</sup>

Al evaluar en nuestra población el punto de corte  $\geq 3.0$  para el índice TG/HDL propuesto en otros estudios,<sup>1,16</sup> se obtuvo mayor sensibilidad y menor especificidad en comparación con el punto de corte que proponemos, lo que indica que ese punto de corte podría utilizarse para el tamizaje, pero no para la confirmación del SMet.

El índice TG/HDL se considera un método simple, económico, reproducible y fácil de interpretar,<sup>4,16</sup> el cual había sido sugerido como predictor de SMet en población alemana<sup>14</sup> y argentina;<sup>17</sup> sin embargo, como se mencionó, los puntos de corte deben establecerse para cada población.

Por otra parte, el índice TG/HDL se asoció significativamente con el SMet y el índice HOMA2-IR, incluso después de ser ajustados por sexo y edad. Además, se correlacionó con CC, glucosa, PA, insulina e índice HOMA2-IR, lo cual concuerda con lo reportado por Borrayo *et al.*,<sup>24</sup> quienes encontraron una correlación entre el índice TG/HDL y los niveles de glucosa, de insulina e índice HOMA-IR, así como una asociación con resistencia a la insulina en mujeres mexicanas de entre 40 a 60 años. Asimismo, en un estudio realizado en Corea en sujetos de entre 30 y 69 años, se observó que conforme aumenta el

índice TG/HDL aumentan los valores de obesidad, PA, insulina y riesgo cardiovascular.<sup>25</sup>

Algunas fortalezas de nuestro estudio son la participación de una muestra amplia, la utilización de los criterios de SMet adaptados a la población mexicana y el uso de pruebas de rutina de laboratorio estandarizadas. Una limitación es que el número de hombres y mujeres no fue igual entre los grupos. Por otro lado, deberá realizarse un estudio experimental en el que se evalúe el efecto de la intervención médica y nutricional sobre los niveles de índice TG/HDL elevados.

## Conclusiones

Los resultados indican que el punto de corte  $\geq 3.46$  para el índice TG/HDL en nuestra población tuvo conjuntamente parámetros de sensibilidad y especificidad altos, lo que permite sugerirlo para identificar a sujetos con SMet en forma práctica, rápida y reproducible.

## Agradecimientos

Este estudio se llevó a cabo en la Facultad de Medicina y en el Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Se agradece el compromiso y dedicación de los químicos, nutriólogos, médicos y personal que participó en este proyecto de investigación, especialmente al director del Hospital Universitario de Puebla, doctor Eulalio Morales Palacios; así como a la maestra en ciencias Susana Pérez Fernández, a la administradora de Farmacias Universitarias Fleming, maestra María de los Ángeles Benítez Simontes, y al jefe de comercialización Farmacias Universitarias Fleming, maestro en dirección de empresas Juan Miguel Roldán Flores.

## Financiamiento

Los autores recibieron patrocinio de la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla a través de las convocatorias de Proyectos VIEP.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se

conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que 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 pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, Laporte F, Foulon T, Halimi S. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care.* 2000;23:1679-1685.
- Tejera CH, Minnier J, Fazio S, Safford MM, Colantonio LD, Irvin MR, et al. High triglyceride to HDL cholesterol ratio is associated with increased coronary heart disease among White but not Black adults. *Am J Prev Cardiol.* 2021;7:100198.
- Yang Y, Wang B, Yuan H, Li X. Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio is the best surrogate marker for insulin resistance in nonobese middle-aged and elderly population: a cross-sectional study. *Int J Endocrinol.* 2021;2021:1-8.
- Gasevic D, Frohlich J, Mancini GBJ, Lear SA. The association between triglyceride to high-density-lipoprotein cholesterol ratio and insulin resistance in a multiethnic primary prevention cohort. *Metabolism.* 2012;61:583-589.
- Young KA, Maturu A, Lorenzo C, Langefeld CD, Wagenknecht LE, Chen Y-DI, et al. The triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a predictor of insulin resistance,  $\beta$ -cell function, and diabetes in Hispanics and African Americans. *J Diabetes Complications.* 2019;33:118-122.
- Fan N, Peng L, Xia Z, Zhang L, Song Z, Wang Y, et al. Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a surrogate for nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2019;18:39.
- Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Sigris-Flores SC, Espinoza-Camacho MA, Jiménez-Morales M, Piña E, et al. Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. *J Lipid Res.* 2013;54:2795-2799.
- Báez-Duarte BG, Ríos-Fuentes JC, Zamora-Ginez I, Mendoza-Carrera F, Briones-Rojas R. Relationship of triglycerides/high density lipoprotein-cholesterol index with antioxidant defense and outstanding association with high sensitive C-reactive protein in Mexican subjects. *Int J Pub Health Clin Sci.* 2018;5:169-179.
- Báez-Duarte BG, Zamora-Ginez I, González-Duarte R, Torres-Rasgado E, Ruiz-Vivanco G, Pérez-Fuentes R, et al. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. *Gac Med Mex.* 2017;153:152-158.
- Castillo-Hernández JL, Cuevas-González MJ, Galiana MA, Romero-Hernández EY. Síndrome metabólico, un problema de salud pública con diferentes definiciones y criterios. *Rev Med UV.* 2017;17:7-24.
- Aguilar-Salinas CA, Rojas-Martínez R. Epidemiología de la diabetes y el síndrome metabólico en México. *Ciencia.* 2012;36-45.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Características de las defunciones registradas en México durante 2020. Comunicado de prensa número 402/21. México; Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2021.
- Vargas-Lara AK, Schreiber-Vellnagel V, Ochoa-Hein E, López-Ávila A. SARS-CoV-2: una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento médico sobre la enfermedad. *Neumol Cir Torax.* 2020;79:185-196.
- von Bibra H, Saha S, Hapfelmeier A, Müller G, Schwarz P. Impact of the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the hypertriglyceremic-waist phenotype to predict the metabolic syndrome and insulin resistance. *Horm Metab Res.* 2017;49:542-549.
- Chen Z, Hu H, Chen M, Luo X, Yao W, Liang Q, et al. Association of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and incident of diabetes mellitus: a secondary retrospective analysis based on a Chinese cohort study. *Lipids Health Dis.* 2020;19:33.
- Li C, Ford ES, Meng Y-X, Mokdad AH, Reaven GM. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol.* 2008;7:4.
- Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva-Sisniegues CE, March CE, Balbin E, et al. Comparison of the abilities of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the metabolic syndrome to identify insulin resistance. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10:346-352.
- Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio. *Diabetes Care.* 2011;34:1869-1874.
- American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of Type 2 Diabetes: Standards of medical care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44:S100-S110.
- Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. México: Diario Oficial de la Federación; 2017 Mar 31.
- Diabetes Trial Unit [internet]. Inglaterra: HOMA2 calculator; 2021. Disponible en: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator>
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.
- Báez-Duarte BG, Sánchez-Guillén MDC, Pérez-Fuentes R, Zamora-Ginez I, León-Chavez BA, Revilla-Monsalve C, et al.  $\beta$ -cell function is associated with metabolic syndrome in Mexican subjects. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010;3:301-309.
- Borrayo G, Basurto Acevedo M de L, González-Escudero E, Díaz A, Vázquez A, Sánchez L, et al. TG/HDL-C ratio as cardio-metabolic biomarker even in normal weight women. *Acta Endocrinol.* 2018;14:261-267.
- Lee H-R, Kim J-K, Kim J-H, Chung T-H. Compared to serum triglyceride alone, the association between serum triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and 10-year cardiovascular disease risk as determined by Framingham risk scores in a large Korean cohort. *Clin Chim Acta.* 2021;520:29-33.

## Enfermedad de Pompe de inicio infantil en siete niños mexicanos

Luz M. Sánchez-Sánchez,<sup>1\*</sup> Carmen Ávila-Rejón,<sup>2</sup> Rubicel Díaz-Martínez,<sup>3</sup> Brenda Díaz-Murillo,<sup>4</sup> Ekaterina Kazakova,<sup>5</sup> Jaime López-Valdez,<sup>6</sup> Valentina Martínez-Montoya,<sup>5</sup> Julio Olaiz-Urbina,<sup>4</sup> Pablo Radillo-Díaz,<sup>5</sup> Edgar Ricárdez-Marcial,<sup>7</sup> Roberto Sandoval-Pacheco,<sup>8</sup> Benjamín Torres-Octavo<sup>9</sup> e Imelda Vergara-Sánchez<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Nuevo León; <sup>2</sup>Servicio de Genética, Hospital de Especialidades 14, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz; <sup>3</sup>Servicio de Genética, Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón", Secretaría de Salud, Tabasco; <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Baja California Sur; <sup>5</sup>Departamento Médico de Enfermedades Raras, Sanofi Alta Especialidad, Ciudad de México; <sup>6</sup>Servicio de Genética, Centenario Hospital "Miguel Hidalgo", Secretaría de Salud, Aguascalientes; <sup>7</sup>Servicio de Genética, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; <sup>8</sup>Servicio de Urgencias de Pediatría, Hospital Central Militar, Secretaría de la Defensa Nacional, Ciudad de México; <sup>9</sup>Laboratorio de Fibra Nerviosa Delgada, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México; <sup>10</sup>Servicio de Neurología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social, Yucatán. México

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Pompe (EP) es una forma rara de miopatía metabólica; la presentación infantil clásica es severa y el fallecimiento acontece antes del año de vida, y la forma no clásica es de progresión más lenta y la sobrevivencia puede superar el año. **Objetivo:** Describir genotipo y características de pacientes mexicanos con EP de inicio infantil. **Métodos:** Se incluyeron siete pacientes con enfermedad confirmada mediante actividad enzimática y estudio molecular del gen GAA. Se revisaron las mutaciones en bases de datos genómicas. **Resultados:** La mediana de la edad de inicio de los síntomas fue de cuatro meses (1-12 meses) y la edad de diagnóstico fue de ocho meses (4-16 meses). Todos los pacientes tenían cardiomiopatía: cuatro que fallecieron antes del año presentaron mutaciones que predicen enfermedad severa (c.2431dup, c.2560C>T, c.655G>A, c.1987delC) y CRIM (cross-reactive immunologic material) negativo; tres sobrevivieron después del año de edad con terapia de reemplazo enzimático, uno casi cinco años, otro 18 meses y una niña tenía casi tres años al momento de este informe; sus variantes patogénicas predecían enfermedad potencialmente menos severa (c.1979G>A, c.655G>A, c.1447G>A) y CRIM positivo. **Conclusión:** Existió buena correlación entre genotipo y fenotipo en niños con enfermedad de Pompe.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Pompe infantil. Miopatía metabólica. Niños.

### Infantile-onset Pompe disease in seven Mexican children

#### Abstract

**Introduction:** Pompe disease (PD) is a rare form of metabolic myopathy; the classic infantile presentation is severe, with death occurring before reaching one year of life, and the non-classical form is of slower progression and survival can exceed one year. **Objective:** To describe the genotype and characteristics of Mexican patients with infantile-onset PD. **Methods:** Seven patients with PD confirmed by enzymatic activity determination and GAA gene molecular analysis were included. Mutations

#### Correspondencia:

\*Luz M. Sánchez-Sánchez

E-mail: luzsanchez68@hotmail.com

Fecha de recepción: 27-01-2022

Fecha de aceptación: 17-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000027

Gac Med Mex. 2022;158:275-280

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/>).

were reviewed in genomic databases. **Results:** Median age at symptom onset was four months (1-12 months) and age at diagnosis was eight months (4-16 months). All patients had cardiomyopathy: four who died before one year of age had mutations that predicted severe disease (c.2431dup, c.2560C>T, c.655G>A, c.1987delC) and were negative for cross-reactive immunologic material (CRIM). Three patients survived after one year of age with enzyme replacement therapy; one survived almost five years, another 18 months, and one girl was almost three years of age at the time of this report; their pathogenic variants predicted potentially less severe disease (c.1979G>A, c.655G>A, c.1447G>A) and they were positive for CRIM. **Conclusion:** There was a good correlation between genotype and phenotype in children with Pompe disease.

**KEYWORDS:** Infantile Pompe disease. Metabolic myopathy. Children.

## Introducción

La enfermedad de Pompe (EP) es una miopatía metabólica rara, progresiva y a menudo fatal, causada por mutaciones en el gen *GAA*, que dan lugar en forma secundaria a deficiencia o ausencia de alfa-glucosidasa ácida, con el consecuente almacenamiento de glucógeno en los lisosomas de los músculos.<sup>1</sup>

El fenotipo varía según la edad de inicio, el involucramiento de órganos y la velocidad de progresión de la enfermedad. El espectro clínico es heterogéneo, pero en un intento de clasificar la enfermedad en función de la presentación clínica se ha dividido en formas infantiles (clásica y no clásica) y de inicio tardío (juvenil y del adulto).<sup>2</sup>

Los pacientes con EP de inicio infantil presentan miocardiopatía hipertrófica desde los primeros meses de vida, debilidad muscular e hipotonía. La muerte ocurre por insuficiencia cardiorrespiratoria generalmente antes del primer año de vida. La EP infantil no clásica progresa más lentamente; los síntomas habitualmente comienzan antes de los 12 meses de edad y los pacientes pueden sobrevivir más allá del primer año de vida.<sup>3</sup>

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) con alfa-glucosidasa (alfa-glucosidasa ácida recombinante humana) es el tratamiento específico actual de la EP.<sup>4</sup>

En este trabajo describimos el genotipo y características de siete pacientes mexicanos con EP infantil.

## Métodos

Revisión retrolectiva de expedientes clínicos de pacientes con EP infantil. Se contactó a médicos que habían diagnosticado o tratado a pacientes con EP de inicio infantil en México que aceptaron participar enviando información de forma anónima y confidencial. De todos los pacientes se obtuvo el consentimiento

informado para manejo de datos, acorde a los lineamientos de cada institución de salud y a las buenas prácticas clínicas internacionales. La enfermedad se confirmó mediante determinación de actividad enzimática de alfa-glucosidasa ácida en gota de sangre seca y estudio molecular del gen *GAA*, el cual se llevó a cabo mediante secuenciación de nueva generación.

Se revisaron bases de datos de variantes patogénicas de EP; la clasificación de estas en patogénica, probablemente patogénica, de significado incierto, probablemente benigna y benigna se efectuó de acuerdo con las directrices del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica. Se analizaron los datos clínicos con estadística descriptiva.

## Resultados

Se reportan siete niños mexicanos con EP de inicio infantil. Dos pacientes fueron diagnosticados en la Ciudad de México, uno en Aguascalientes, uno en Yucatán, uno en Veracruz, uno en Baja California Sur y otro en Tabasco. La mediana de edad de inicio de los síntomas fue cuatro meses (rango de uno a 12 meses) y al diagnóstico, ocho meses (rango de cuatro a 16 meses). Los especialistas responsables del diagnóstico fueron genetistas y pediatras. La enfermedad se confirmó mediante determinación de la actividad enzimática de alfa-glucosidasa ácida y análisis molecular. Ningún paciente fue sometido a electromiografía o a biopsia de músculo. En un paciente se registró antecedente familiar sugerente de EP (sin diagnóstico confirmado): una hermana que murió a los 12 meses de insuficiencia cardiorrespiratoria e hipotonía. Todos los pacientes presentaban cardiomiopatía diagnosticada por ecocardiograma. La creatinina cinasa media basal fue de 1090 UI/L (rango 246-1924 UI/L) (Tabla 1).

Al momento de este informe, solo una paciente continuaba viva: una niña de 28 meses en quien se inició TRE con alfa-glucosidasa alfa a partir de los 14 meses. Tres niños manifestaron la sintomatología

**Tabla 1. Características de siete pacientes mexicanos con enfermedad de Pompe infantil**

Paciente	Estado de procedencia	Sexo	Edad en meses			AHF	Estado al informe	CK basal (UI/L)	Cardiomiopatía	Ventilación mecánica	TRE
			Al iniciar síntomas	Al diagnóstico	Al informe						
1	Ciudad de México	F	1	4	NA	No	Falleció (4 meses)	1830	Sí	Sí	No
2	Aguascalientes	M	3	4	NA	No	Falleció (7 meses)	NR	Sí	Sí	Sí (3 dosis)
3	Yucatán	F	2	12	28	No	Vivo	786	Sí	No	Sí (26 dosis y sigue en TRE)
4	Ciudad de México	M	3	4	NA	Sí	Falleció (57 meses)	246	Sí	No	Sí (4 años)
5	Veracruz	F	4	10	NA	No	Falleció (10 meses)	1924	Sí	Sí	1 dosis
6	Baja California Sur	M	12	16	NA	No	Falleció (18 meses)	666	Sí	Sí	Sí (4 dosis)
7	Tabasco	F	6	6	NA	No	Falleció (7 meses)	NR	Sí	Sí	No

AHF: antecedentes heredo-familiares; CK: creatina cinasa; TRE; terapia de reemplazo enzimático.

antes de los 12 meses de edad, pero sobrevivieron más allá de esta edad, lo cual sugiere la forma infantil no clásica. De los seis pacientes fallecidos, cuatro murieron antes de los 12 meses de edad, uno a los 18 meses y otro a los 57 meses de edad. Las características de los pacientes se detallan en la Tabla 1.

En la Tabla 2 se describe la cuantificación enzimática de alfa-glucosidasa ácida y las variantes patogénicas de los pacientes en los dos alelos del gen *GAA*. Todos tenían actividad enzimática inferior a la normal. Los pacientes 1, 2, 4, 6 y 7 eran homocigotos a una variante patogénica de EP. El paciente 5 era heterocigoto con distintas variantes patogénicas en el exón 14. La paciente 3 presenta una variante patogénica en el exón 14 y una variante de significado incierto en el exón 19.

Sobre la correlación genotipo-fenotipo en nuestra serie, conforme a las bases de datos de variantes del gen *GAA* en la EP se identificó que los pacientes 1, 2, 5 y 7 tenían un genotipo que predice una enfermedad severa (variantes patogénicas c.2431dup, c.2560C>T, c.655G>A, c.1987delC) y CRIM (*cross-reactive immunologic material*) negativo; murieron antes del primer año de

vida. Los pacientes 3, 4 y 6 presentaron un genotipo que predice una enfermedad potencialmente menos severa (variantes patogénicas c.1979G>A, c.655G>A, c.1447G>A) y lograron sobrevivir después de los 12 meses (Tabla 2).

## Discusión

La EP es una miopatía metabólica rara de espectro clínico heterogéneo. En un intento por clasificar la enfermedad en función de la presentación clínica, se ha dividido en formas infantiles (clásicas y no clásicas) y de inicio tardío (aparición juvenil y adulta).<sup>5</sup> La incidencia parece variar según el origen étnico y la geografía. La forma de inicio infantil tiene una frecuencia estimada de 1:138 000 recién nacidos vivos y la incidencia general de la EP es de aproximadamente 1:40 000, que incluye la enfermedad de inicio tardío.<sup>6</sup> En México se desconoce su incidencia.

En este reporte de casos describimos el genotipo y características de siete pacientes mexicanos con EP de inicio infantil.

**Tabla 2. Mutaciones y predicción de la severidad, fenotipo y CRIM en siete niños mexicanos con enfermedad de Pompe infantil**

Paciente	Enzima (nmol/mL/hora)	Mutación 1	Mutación 2	Predicción de la severidad	Predicción del fenotipo	Predicción del CRIM
1	0.13	Exon 17 c.2431dup (p.Leu811Profs*73)	Exon 17 c.2431dup (p.Leu811Profs*73)	Muy severa	Infantil clásico	Negativo
2	0.97	Exon 18 c.2560C>T (p.Arg854Ter)	Exon 18 c.2560C>T (p.Arg854Ter)	Muy severa	Infantil clásico	Negativo
3	0.06	Exon 14 c.1979G>A (p.Arg660His)	Exon 19 c.2799G>A(p.Lys933Lys)	Potencialmente menos severa	De la infancia	Positivo
4	0.6	Exon 3 c.655G>A (p.Gly219Arg)	Exon 3 c.655G>A (p.Gly219Arg)	Potencialmente menos severa	Infantil clásico	Positivo
5	0.3	Exon 14 c.1615G>A (p.Glu539Lys)	Exon 14 c.1987delC(p.Gln663Serfs*33)	Muy severa	Infantil clásico	Negativo
6	0.14	Exon 10 c.1447G>A (p.Gly483Arg)	Exon 10 c.1447G>A (p.Gly483Arg)	Potencialmente menos severa	Infantil clásico	Positivo
7	0.06	Exon 14 c.1987delC (p.Gln663Serfs*33)	Exon 14 c.1987delC (p.Gln663Serfs*33)	Muy severa	Infantil clásico	Negativo

CRIM: cross-reactive immunologic material.

Kishani *et al.* estudiaron a 168 pacientes con EP infantil y reportaron cardiomegalia (92 %), hipotonía (88 %), miocardiopatía (88 %), dificultad respiratoria (78 %), debilidad muscular (63 %), dificultades para la alimentación (57 %) y falla de medro (53 %).<sup>6</sup> Todos los pacientes que describimos presentaban cardiomiopatía y debilidad muscular y cinco (71.4 %), dificultades para la alimentación y falta de crecimiento.

En la literatura se reporta que en promedio la mediana de edad al inicio de los síntomas es de dos meses (rango de 0 a 12 meses), al diagnóstico de 4.7 meses, al requerir ventilación mecánica de 5.9 meses y a la muerte de 8.7 meses (rango de 0.3 a 73.4 meses).<sup>6</sup> En nuestra serie, la edad al inicio de los síntomas fue de cuatro meses (rango de uno a 12 meses) y al diagnóstico de ocho meses (rango de cuatro a 16 meses). El retraso en el diagnóstico puede deberse al desconocimiento de la EP en el ámbito médico, por lo que es importante insistir que esta enfermedad debe considerarse en todo bebé con hipotonía, especialmente si se asocia a cardiomiopatía.

La muerte ocurre antes de los 12 meses de edad en la EP infantil clásica. En la variante no clásica, la progresión de la enfermedad es más lenta, la miocardiopatía menos grave y los pacientes pueden sobrevivir más allá del primer año de vida, aunque los síntomas comienzan antes de los 12 meses.<sup>6</sup> En nuestra serie, tres pacientes tenían EP infantil no clásica: una

paciente, en quien se inició la TRE a los 14 meses, al momento de este informe tenía 28 meses; otro manifestó los síntomas iniciales a los 12 meses, se empezó la TRE a los 16 meses y sobrevivió hasta los 18 meses; otro paciente fue diagnosticado a los cuatro meses y se inició TRE a los seis meses, con la que sobrevivió casi hasta los cinco años. El curso clínico de la enfermedad ha cambiado con el advenimiento de la terapia de reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa.<sup>7</sup>

El diagnóstico clínico es confirmado por la ausencia o reducción acentuada de la actividad de la alfa-glucosidasa ácida.<sup>7</sup> Todos los pacientes tenían baja actividad enzimática de alfa-glucosidasa ácida; posteriormente, el análisis molecular confirmó el diagnóstico. Ningún paciente requirió biopsia de músculo para establecer el diagnóstico, ya que el estudio en gota de sangre seca es rápido, sencillo y no invasivo.

Algunas investigaciones reportan que los pacientes con EP pueden presentar niveles elevados (raramente superiores a 2000 U/L) o normales de creatina cinasa.<sup>8,9</sup> En nuestra serie, se encontraron niveles entre 246 y 1924 UI/L, similares a los reportados en otras publicaciones.

El gen GAA se localiza en el cromosoma 17q25, mide -28 kb de largo, contiene 20 exones y codifica un péptido de 952 aminoácidos con un peso molecular de 110 kDa.<sup>10</sup> La "Pompe disease GAA variant database" (<http://www.pompevariantdatabase.nl>)

enumera y clasifica todas las variantes reportadas del gen GAA, incluye datos clínicos de pacientes recolectados de la literatura, adapta el sistema de clasificación para la severidad de las variantes y agrega la predicción del CRIM de acuerdo con la variante patogénica.<sup>11</sup>

En nuestra serie, se observó una buena correlación entre el genotipo y el fenotipo predicho. Los pacientes en los que se predijo una enfermedad severa murieron antes de los 12 meses de edad; los pacientes con una enfermedad predicha como menos severa sobrevivieron más allá de esa edad.

La presencia de variantes patogénicas puede variar de un país a otro. En China y Taiwán, las variantes más frecuentemente reportadas son c.2662G>T y c.1935C>A.<sup>12</sup> En Brasil y Colombia, una de las variantes más comunes es c.2560C>T, al igual que en la población afroamericana.<sup>13-15</sup> Uno de nuestros pacientes era homocigoto para esta variante.

Al-Hassnan reportó 18 pacientes con EP infantil quienes recibían TRE; tres presentaron la variante c.655G>A y todos murieron entre los 12 y 28 meses.<sup>16</sup> Uno de nuestros pacientes en quien se identificó esta variante sobrevivió casi cinco años con TRE.

En México, la variante c.1987delC fue reportada previamente en la huasteca potosina.<sup>17,18</sup> En nuestro estudio, en dos pacientes se identificó esta variante: uno de Veracruz y otro de Tabasco, lo cual plantea la teoría de que esta mutación no solo es típica de la huasteca potosina, sino que puede tener una frecuencia alélica elevada en otras regiones del país.

La variante c.2431dup, informada en publicaciones europeas, es una mutación panétnica con un posible efecto fundador en la población alemana.<sup>19</sup>

En las bases de datos genómicas encontramos casi todas las mutaciones reportadas, con la severidad, el fenotipo y el CRIM predichos,<sup>19</sup> con excepción de las variantes c.2799G>A exón 19 y c.1615G>A exón 14.

A pesar de que la variante c.2799G>A exón 19 fue clasificada como de significado incierto al realizar nuestro análisis de las secuencias, se comporta como una mutación sinónima con un cambio lisina-lisina en la posición 933 de la proteína (p.Lys933Lys). Lo anterior hace pensar que esta mutación no concuerda con la actividad enzimática documentada en la paciente que la presentó ni explica los síntomas típicos de EP infantil. Creemos que la paciente tiene otra variante no detectada mediante la secuenciación de nueva generación y que es necesario complementar el análisis molecular que incluya regiones no codificantes más allá de los sitios flanqueantes exón/intrón.

El estatus CRIM es importante para predecir la respuesta al tratamiento con alglucosidasa alfa. Los pacientes CRIM positivos tienen mejor respuesta a la TRE que los pacientes CRIM negativos, quienes tienen respuesta pobre debido al desarrollo de anticuerpos anti-Rh GAA, que neutralizan la alglucosidasa alfa.<sup>20</sup> El estatus CRIM se puede predecir con base en la mutación, ya que las bases de datos sobre variantes patogénicas de la EP incluyen la predicción del CRIM.

Esta evaluación no pretende generalizar la forma de presentación de la EP de inicio infantil en México, donde existe poca información al respecto, por lo que resulta esencial dar a conocer esta enfermedad rara para efectuar diagnósticos y tratamientos oportunos.

## Conclusión

Este trabajo es una revisión de siete casos de EP de inicio infantil en México; cuatro de ellos tenían una forma muy severa de la enfermedad y murieron antes del primer año de vida (EP infantil clásica) y los otros tres tenían enfermedad menos severa (EP infantil no clásica). La correlación genotipo-fenotipo concordó con las bases de datos de EP, pero dos variantes no fueron identificadas.

## Agradecimientos

A todos los médicos comprometidos con los niños con enfermedades raras.

## Financiamiento

No se requirió financiamiento ni se recibió compensación alguna para la realización de este trabajo.

## Conflicto de intereses

Ekaterina Kazakova, Valentina Martínez-Montoya y Pablo Radillo-Díaz trabajan en el Departamento Médico de Enfermedades Raras, Sanofi Alta Especialidad. Su participación estribó en el análisis de la información y apoyo en la redacción, sin participar en la discusión.

## 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 obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J.* 1963;86:11-16.
2. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr.* 2004;144:S35-S43.
3. Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr.* 2000;137:283-285.
4. van den Hout HMP, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GPA, Bakker HD, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics.* 2003;112:332-340.
5. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006;148:671-676.
6. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8:267-288.
7. Khallaf HHA, Propst J, Geffrard S, Botha E, Pervaiz MA. CRIM-negative Pompe disease patients with satisfactory clinical outcomes on enzyme replacement therapy. *JIMD Rep.* 2013;9:133-137.
8. van der Beek N, de Vries J, Hagemans M, Hop W, Kroos M, Wokke JHJ, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:88.
9. Al-Ghamdi F, Darras BT, Ghosh PS. Spectrum of neuromuscular disorders with HyperCKemia from a tertiary care pediatric neuromuscular center. *J Child Neurol.* 2018;33:389-396.
10. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, Michelakakis H, Pomponio R, van der Ploeg A, Halley D, et al. Update of the Pompe disease mutation database with 60 novel GAA review of Pompe disease 225 sequence variants and additional studies on the functional effect of 34 previously reported variants. *Hum Mutat.* 2012;33:1161-1165.
11. Peruzzo P, Pavan E, Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. *Ann Transl Med.* 2019;7:278.
12. Chen X, Liu T, Huang M, Wu J, Zhu J, Guo Y, et al. Clinical and molecular characterization of infantile-onset Pompe disease in mainland Chinese patients: identification of two common mutations. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2017;21:391-396.
13. Oba-Shinjo SM, da Silva R, Andrade FG, Palmer RE, Pomponio RJ, Ciociola KM, et al. Pompe disease in a Brazilian series: clinical and molecular analyses with identification of nine new mutations. *J Neurol.* 2009;256:1881-1890.
14. Becker JA, Vlach J, Raben N, Nagaraju K, Adams EM, Hermans MM, et al. The African origin of the common mutation in African American patients with glycogen-storage disease type II. *Am J Hum Genet.* 1998;62:991-994.
15. Niño MY, Mateus HE, Fonseca DJ, Kroos MA, Ospina SY, Mejía JF et al. Identification and functional characterization of GAA mutations in Colombian patients affected by Pompe disease. *JIMD Rep.* 2013;7:39-48.
16. Al-Hassnan ZN, Khalifa OA, Bubshait DK, Tulbah S, Alkorashy M, Alzaidan H, et al. The phenotype, genotype, and outcome of infantile-onset Pompe disease in 18 Saudi patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;7:50-54.
17. Esmer C, Becerra R, Peña C, Bravo A. A novel homozygous mutation at the GAA gene in Mexicans with early-onset Pompe disease. *Acta Myol.* 2013;32:95-99.
18. Grijalva-Pérez A, Esmer C, Romero-Hidalgo S, Rojo-Domínguez A, Rosas-Madrugal S, Velázquez-Cruz R, et al. Prevalence and ancestral origin of the c.1987delC GAA gene mutation causing Pompe disease in Central Mexico. *Meta Gene.* 2018;15:60-64.
19. de Faria DOS, Groen S, Hoogeveen-Westerveld M, Nino MY, van der Ploeg AT, Bergsma AJ, et al. Update of the Pompe variant database for the prediction of clinical phenotypes: novel disease-associated variants, common sequence variants, and results from newborn screening. *Hum Mutat.* 2021;42:119-134.
20. van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJ. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:305-314.

# Valoración antropométrica de escolares del área de salud de La Mancha-Centro. Comparación con el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

M. Piedad Falero-Gallego,<sup>1</sup> Olga Redondo-González,<sup>2\*</sup> Abel González-González,<sup>3</sup> Ana Muñoz-Serrano,<sup>1</sup> Ángel Arias-Arias<sup>4</sup> e Irene M. Moreno-Manzanaro-Fernández-Montes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real; <sup>2</sup>Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario de Guadalajara; <sup>3</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real; <sup>4</sup>Unidad de Apoyo a la Investigación, Hospital General La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real. España

## Resumen

**Objetivos:** Determinar peso, talla e índice de masa corporal (IMC) de escolares del área de salud La Mancha-Centro y compararlos con los definidos en el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 (ETEC-2010). **Métodos:** Estudio transversal de 954 escolares entre 6 y 12 años. Se obtuvieron media, desviación estándar y distribuciones percentilares de peso, talla e IMC por sexo y edad. Se analizaron las diferencias en cada grupo semestral de edad. **Resultados:** Existió incremento progresivo del IMC con la edad, significativo en las niñas a partir de los nueve años y en los niños desde los 8.5 años. Desde los 10 años, el IMC promedio resultó 2.3 kg/m<sup>2</sup> superior al de edades menores ( $p < 0.001$ ); la mayor diferencia entre los sexos ocurrió a los 12 años:  $2 \pm 0.98$  kg/m<sup>2</sup> más en los varones ( $p = 0.042$ ). Globalmente no se hallaron diferencias significativas de peso, talla e IMC con el ETEC-2010, aunque el peso medio de los niños manchegos de 8.5 a 11.5 años fue 3.9 kg mayor que el del resto de los niños españoles. **Conclusiones:** Los parámetros antropométricos de los escolares manchegos no difieren de los estándares nacionales; sin embargo, los varones preadolescentes manchegos pesan casi 4 kg más.

**PALABRAS CLAVE:** Antropometría. Desarrollo infantil. Índice de masa corporal. Obesidad. Peso corporal.

## Anthropometric assessment of schoolchildren from the La Mancha-Centro health area. Comparison with the Spanish Cross-Sectional Growth Study 2010

### Abstract

**Objectives:** To determine weight, height and body mass index (BMI) of schoolchildren from the La Mancha-Centro health area and compare them with those determined by the Spanish Cross-sectional Growth Study 2010 (SCGS-2010). **Methods:** Cross-sectional study of 954 schoolchildren aged 6-12 years. Mean, standard deviation, and percentile distributions of weight, height, and BMI by gender and age were obtained. Differences in each 6-month age group were analyzed. **Results:** There was a progressive increase in BMI with age, which was significant in girls from nine years of age on and in boys from 8.5 years on. From age 10, average BMI was 2.3 kg/m<sup>2</sup> higher than at younger ages ( $p < 0.001$ ). The biggest difference between genders occurred at age 12:  $2 \pm 0.98$  kg/m<sup>2</sup> higher in boys

### Correspondencia:

\*Olga Redondo-González  
E-mail: oredgon@gmail.com

Fecha de recepción: 01-03-2022

Fecha de aceptación: 17-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000071

Gac Med Mex. 2022;158:281-292

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/>).

( $p = 0.042$ ). Overall, no significant differences were found in weight, height and BMI vs. SCGS-2010, although mean weight of male children from La Mancha-Centro aged between 8.5 and 11.5 years was 3.9 kg higher than that of the rest of Spanish male children. **Conclusions:** Anthropometric parameters of schoolchildren from La Mancha-Centro do not significantly differ from national standards; however, preadolescent males from La Mancha-Centro weigh almost 4 kg more.

**KEYWORDS:** Anthropometry. Child development. Body mass index. Obesity. Body weight.

## Introducción

La evaluación del crecimiento es esencial en la práctica pediátrica, pues es un buen indicador del estado de salud del niño. Las variables antropométricas más empleadas para su valoración son peso y talla. El índice de masa corporal (IMC) es el indicador nutricional más aceptado internacionalmente.<sup>1</sup> Prestigiosos economistas incluyen la talla y el IMC entre los indicadores biomédicos del estado de bienestar de un país.<sup>2</sup>

Existe gran diversidad de patrones mundiales de crecimiento, dada la enorme variedad de razas y situaciones sociosanitarias. La aceleración secular acaecida en algunas poblaciones demuestra que el crecimiento es un fenómeno dinámico y que las curvas de peso y talla cambian con el tiempo.<sup>3,4</sup> Por ello, se recomienda utilizar curvas de crecimiento del propio país.<sup>5</sup>

En España, desde la década de 1970 se han realizado diferentes estudios transversales y longitudinales de peso y talla,<sup>6-8</sup> que han servido como patrón. Actualmente, las curvas del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 (ETEC-2010)<sup>9</sup> son las más utilizadas como referencia para valorar el crecimiento. Fueron confeccionadas en 2010 tras fusionar los datos de peso, talla e IMC del País Vasco, Cataluña, Aragón, Andalucía y Madrid, tras no encontrar diferencias significativas entre ellas. Posterior a estos hallazgos, se asumió que la población española era antropométricamente homogénea en conjunto y se extendió la aplicabilidad de sus curvas en el ámbito nacional.

## Objetivo

El objetivo es estimar los valores de peso, talla e IMC de los escolares de 6 a 12 años del área de salud La Mancha-Centro y valorar si difieren del conjunto nacional a través de la comparación con el estándar ETEC-2010.

## Métodos

### **Población, ámbito de estudio y criterios de selección**

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional, transversal en el área de salud La Mancha-Centro, en la Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha (CLM), España, que agrupa municipios de las provincias Ciudad Real, Toledo y Cuenca.

La Consejería de Educación fue informada del proyecto, el cual fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del hospital de referencia (en Alcázar de San Juan, Ciudad Real). Tras la aprobación de la dirección y el consejo escolar de cada centro, los padres o tutores legales de los niños recibieron un modelo de consentimiento informado. Los datos se recogieron durante el curso escolar 2011-2012.

La población de estudio inicial era de 13 896 escolares entre 6 y 12 años (73 colegios). Se realizó un muestreo por conglomerados bietápico, con probabilidades proporcionales a los tamaños de la unidad de la primera etapa. En la primera fase se seleccionaron 20 conglomerados (colegios). Después se realizó un muestreo aleatorio sistemático de 60 niños en cada centro. Solo un colegio se negó a participar y fue seleccionado otro en su lugar.

Al igual que en el ETEC-2010, los individuos eran españoles, de raza caucásica, hijos de padres de origen español y no padecían enfermedades crónicas ni malformaciones esqueléticas, congénitas o adquiridas, de la columna vertebral o de las extremidades, que pudieran afectar potencialmente el crecimiento.

Se seleccionaron 1187 escolares; 3.8 % no otorgó su consentimiento, 13.8 % fue excluido por no ser español, caucásico o porque alguno de sus progenitores no lo era. Adicionalmente, se excluyeron 11 escolares por enfermedad crónica o malformación y 12 que no acudieron al colegio el día de la exploración. La muestra final estuvo integrada por 954 sujetos.

Este trabajo formó parte de un proyecto de investigación en el que se evaluaron también los trastornos por deficiencia de yodo y los hábitos dietéticos<sup>10,11</sup>

### **Mediciones antropométricas**

Las mediciones de peso y talla fueron obtenidas por el mismo observador, quien había sido capacitado previamente en técnicas auxológicas. Se utilizaron siempre los mismos instrumentos de medida, lo cuales eran revisados y calibrados todos los días antes de las exploraciones. Los datos se recogieron por la mañana, en el propio colegio, en horario escolar. Los sujetos fueron valorados descalzos y en ropa interior.

Para medir el peso se utilizó una báscula digital de columna portátil, marca SECA, modelo 767 (con capacidad de 0 a 200 kg y precisión de 0.1 kg). La talla fue tomada con un estadiómetro transportable Harpenden, rígido, inextensible (con un rango de medición de 810 a 2060 mm y una precisión de 1 mm). El alumno era colocado en bipedestación, pegado al tallímetro, con cuatro puntos de apoyo (occipucio, hombros, nalgas y talones) y con la mirada al frente, respetando la línea de Frankfurt. El IMC se calculó mediante la fórmula de Quetelet: peso en kg/talla m<sup>2</sup>.

### **Análisis estadístico**

Se describieron peso, talla e IMC, estratificados por sexo y grupos semestrales de edad, mediante media aritmética y desviación estándar. Posteriormente se calcularon los percentiles P2, P3, P10, P15, P20, P25, P50, P75, P80, P85, P90, P97 y P98 de dichos parámetros.

Las diferencias antropométricas entre sexos por cada grupo de edad fueron analizadas. Se compararon los valores de las tres variables para ambos sexos con los del ETEC-2010, también por grupos de edad. Las muestras se compararon mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para datos independientes, considerando en todos los análisis un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

El análisis estadístico se realizó mediante los programas estadísticos Stata 12 (Stata Corp LP, Texas, Estados Unidos) y SPSS 18 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

### **Resultados**

El 53.5 % (510/954) de los escolares era varón. En la Tabla 1 se describen las variables antropométricas

de niñas y niños desagregados semestralmente por grupos de edad.

Se observó una tendencia incremental del IMC con la edad, que resultó significativa en las niñas  $\geq 9$  años, con una media de  $2.38 \pm 0.24$  kg/m<sup>2</sup> superior al de las niñas  $< 9$  años: IMC en niñas de 6 a 8.5 años,  $17.18 \pm 0.70$ ; niñas de 9 a 12.5 años,  $19.5 \pm 1.00$  ( $p < 0.0001$ ). El incremento del IMC de los niños fue significativo a los 8.5 años y aumentó aún más a los 11 años: IMC en niños de seis a 8 años,  $16.95 \pm 0.58$ ; niños de 8.5 a 10.5 años,  $18.6 \pm 0.74$ ; niños de 11 a 13 años,  $20.12 \pm 0.79$  ( $p < 0.0001$ ).

A los 9.5 años, los niños tenían una talla media de  $3.29 \pm 1.5$  cm más que las niñas ( $p = 0.032$ , IC 95 % = 0.29-6.28). Desde los 11 años, el IMC de los niños superó al de las niñas, con diferencia significativa a los 12 años, edad en la que el IMC de los niños fue  $2 \pm 0.98$  kg/m<sup>2</sup> mayor que el de las niñas ( $p = 0.042$ , IC 95 % = 0.08-4.00). Globalmente, el IMC de los niños y niñas  $> 10$  años resultó 2.3 kg/m<sup>2</sup> superior al de los menores de esa edad ( $p < 0.001$ ).

Las distribuciones percentilares de peso, talla e IMC de ambos sexos se muestran en las Tablas 2, 3 y 4, respectivamente.

En las Tablas 5 y 6 se comparan las medidas antropométricas de los escolares de La Mancha-Centro con las del ETEC-2010. Globalmente no se hallaron diferencias significativas entre los valores de peso, talla e IMC de ambos estudios, con excepciones puntuales. Así, las niñas presentaron de forma aislada y significativa mayor peso e IMC a los 6.5 y 10 años (Tabla 5). En cambio, los varones de entre 8.5 y 11.5 años pesaron una media de 3.9 kg más que los del ETEC-2010, lo cual, unido a las escasas diferencias en la talla en dicho rango de edad, se tradujo en un IMC significativamente superior en los escolares manchegos (Tabla 6).

### **Discusión**

Este estudio describe la antropometría de los escolares de La Mancha-Centro y aporta unas curvas de crecimiento similares a las nacionales de referencia,<sup>9</sup> sin diferencias globales significativas en las mediciones de peso, talla e IMC, excepto un mayor peso e IMC en los varones preadolescentes manchegos.

Tras publicarse las curvas del ETEC-2010 como estándares de crecimiento,<sup>5,9</sup> no hay estudios posteriores en poblaciones españolas específicas no incluidas en dicho análisis. Por ello, pretendimos conocer si los escolares de La Mancha-Centro son

**Tabla 1. Media aritmética, desviación estándar y rango de peso, talla e IMC en niñas y niños. Estudio La Mancha-Centro 2012, España**

Edad (años)	n	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Niñas (n = 444)				
5.5	1	—	—	—
6	3	25.57 ± 4.47 (20.90-29.80)	119.13 ± 8.15 (111-127.30)	17.89 ± 0.81 (16.96-18.39)
6.5	36	26.38 ± 5.04 (17.40-40.60)	121.92 ± 6.15 (110.30-135.70)	17.63 ± 2.24 (13.90-22.39)
7	39	26.65 ± 6.53 (18.20-46.80)	123.65 ± 4.81 (114.70-132.80)	17.40 ± 3.33 (13.43-27.90)
7.5	32	28.06 ± 8.53 (16.80-62.80)	125.65 ± 5.43 (114.60-141.30)	17.54 ± 3.86 (12.63-33.46)
8	41	30.24 ± 6.01 (20.90-43.10)	129.84 ± 5.71 (116.90-144.50)	17.82 ± 2.65 (14.15-24.92)
8.5	34	31.04 ± 8.24 (20.90-51.90)	131.95 ± 6.95 (121-151.90)	17.65 ± 3.49 (12.92-26.11)
9	32	36.66 ± 12.76 (24.9-83.90)	134.93 ± 7.34 (126.30-151.30)	19.74 ± 4.74 (14.88-36.65)
9.5	35	33.97 ± 7.18 (23.80-58.80)	136.34 ± 6.74 (124.60-151.20)	18.13 ± 2.70 (14.24-26.63)
10	40	40.11 ± 9.99 (23.60-71.10)	141.61 ± 8.41 (124.80-161.20)	19.79 ± 3.68 (13.68-32.03)
10.5	43	39.81 ± 10.03 (28.90-75.40)	144.33 ± 6.71 (131.20-160.10)	18.98 ± 3.90 (14.58-32.51)
11	41	43.15 ± 11.43 (19.70-77.10)	147.37 ± 9.34 (124.80-165.10)	19.59 ± 3.65 (12.65-30.50)
11.5	37	45.12 ± 10.56 (31.40-73.90)	151.07 ± 6.41 (134.90-161)	19.64 ± 3.71 (13.97-30.10)
12	25	47.06 ± 11.13 (32.20-82.20)	154.10 ± 7.88 (137-175)	19.65 ± 3.39 (13.88-26.84)
12.5	5	53.82 ± 15.67 (31.70-74.10)	157.56 ± 13.36 (138.10-174.20)	21.46 ± 5.14 (16.62-28.41)
13	1	—	—	—
Niños (n = 510)				
5.5	1	—	—	—
6	8	24.84 ± 3.89 (19.80-30.20)	122.64 ± 3.38 (116.80-126.20)	16.45 ± 2 (14.42-19.51)
6.5	39	25.04 ± 4.56 (17.20-39.30)	121.52 ± 4.75 (111.50-133.30)	16.88 ± 2.44 (13.11-24.87)
7	49	27.63 ± 5.27 (19.20-41.90)	125.24 ± 4.62 (116.40-133.70)	17.54 ± 2.75 (13.19-24.49)
7.5	53	28.29 ± 4.97 (19.80-42.60)	127.68 ± 5.04 (116.60-139.70)	17.26 ± 2.19 (13.93-24.14)
8	47	29.36 ± 6.65 (21.10-47.20)	130.03 ± 5.79 (118.60-142)	17.24 ± 3.02 (13.47-25.55)
8.5	38	33.98 ± 6.63 (23.90-52.70)	133.51 ± 4.37 (125.10-142.80)	18.99 ± 3.17 (14.06-26.48)
9	57	35.64 ± 8.22 (22.70-59)	137.03 ± 6.04 (124.90-150.30)	18.83 ± 3.38 (12.93-28.69)
9.5	42	37.21 ± 8.72 (24.40-64.50)	139.63 ± 6.42 (126-158.10)	18.91 ± 3.17 (14.53-25.85)
10	34	40.02 ± 8 (28-56.90)	142.54 ± 5.75 (131.30-158.50)	19.58 ± 3.07 (14.81-26.26)
10.5	40	41.13 ± 9.49 (26.10-63)	143.17 ± 6.73 (130-156.30)	19.90 ± 3.65 (14.50-28.76)
11	36	46.60 ± 11.90 (23.10-73)	146.86 ± 7.35 (128-163.70)	21.38 ± 4.46 (14.10-34.39)
11.5	32	50.56 ± 13.35 (29.50-82.70)	151.94 ± 7.56 (136.10-165.50)	21.68 ± 4.46 (15.43-31.13)
12	24	47.55 ± 12.95 (29.70-79)	151.83 ± 6.95 (141-166.40)	20.51 ± 4.73 (14.73-34.29)
12.5	5	49.76 ± 9.73 (37.70-64.10)	153.76 ± 5.75 (147.90-162.60)	21.19 ± 4.92 (16.34-28.34)
13	5	46.98 ± 12 (37-62.10)	154.60 ± 10.33 (142.40-170.30)	19.61 ± 4.55 (15.64-27.24)

IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 2. Percentiles de peso (kg) en niñas y niños. Estudio La Mancha-Centro 2012, España**

Niñas														
Edad (años)	n	P2	P3	P10	P15	P20	P25	P50	P75	P80	P85	P90	P97	P98
5.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	3	20.90	20.90	20.90	20.90	20.90	20.90	26.00	—	—	—	—	—	—
6.5	36	17.40	17.58	20.67	21.65	22.30	22.80	25.30	29.50	30.62	32.62	34.33	40.03	—
7	39	18.20	18.24	20.00	21.00	21.90	22.40	24.60	30.40	30.40	32.60	33.50	46.74	—
7.5	32	16.80	16.80	21.18	21.89	23.26	23.73	27.10	29.95	30.92	32.59	34.72	—	—
8	41	20.90	21.16	22.84	23.24	24.56	25.05	29.00	34.95	35.60	36.32	39.78	42.68	—
8.5	34	20.90	20.96	22.20	22.75	23.70	25.25	28.95	34.30	34.60	41.38	46.10	51.79	—
9	32	24.90	24.90	25.96	27.09	27.10	27.55	33.40	43.33	45.72	48.14	55.11	—	—
9.5	35	23.80	23.81	24.72	25.98	28.48	30.10	32.40	38.00	38.94	40.88	43.02	57.74	—
10	40	23.60	23.90	25.66	29.04	30.92	31.23	39.90	47.68	49.96	50.70	51.85	66.96	—
10.5	43	28.90	29.03	29.70	29.98	30.58	30.90	37.70	46.00	48.26	50.50	52.48	70.66	—
11	41	19.70	21.03	31.14	31.99	32.66	34.05	42.30	50.45	53.50	54.22	56.20	73.82	—
11.5	37	31.40	31.51	33.18	33.82	34.90	35.85	42.70	51.90	53.64	55.70	61.16	72.99	—
12	25	32.20	32.20	32.42	33.79	36.62	39.00	45.30	52.75	54.00	57.72	60.40	—	—
12.5	5	31.70	31.70	31.70	31.70	34.80	39.45	57.10	66.55	71.08	—	—	—	—
13	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Niños														
Edad (años)	n	P2	P3	P10	P15	P20	P25	P50	P75	P80	P85	P90	P97	P98
5.5	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	8	19.80	19.80	19.80	20.12	20.52	21.13	24.80	28.60	29.40	29.85	—	—	—
6.5	39	17.20	17.62	20.10	20.20	20.70	21.20	24.10	28.70	29.10	29.80	31.20	37.92	—
7	49	19.20	19.70	21.40	22.45	22.70	23.10	26.60	32.70	33.20	33.75	34.90	39.55	—
7.5	53	19.84	20.11	22.70	24.01	24.28	24.45	27.80	30.85	31.82	34.95	36.08	41.48	42.46
8	47	21.10	21.41	22.94	23.72	23.96	24.60	27.30	33.60	35.00	36.72	40.90	46.89	—
8.5	38	23.90	23.92	26.08	27.37	29.00	29.88	31.80	36.65	39.34	41.25	43.21	52.04	—
9	57	22.89	23.59	26.06	26.47	27.28	29.05	35.30	40.30	41.44	45.74	47.72	54.49	58.02
9.5	42	24.40	24.92	28.33	29.10	29.46	30.43	35.30	41.43	43.14	45.67	49.42	62.99	—
10	34	28.00	28.03	29.70	31.18	32.10	33.38	38.90	46.95	48.20	49.60	51.95	56.75	—
10.5	40	26.10	26.24	27.24	31.24	33.14	33.68	39.90	49.78	51.30	53.11	54.32	61.85	—
11	36	23.10	23.44	31.56	33.75	37.10	38.00	44.70	54.65	57.30	59.47	62.07	72.89	—
11.5	32	29.50	29.50	36.83	38.08	38.38	39.85	47.25	59.53	63.78	67.85	69.19	—	—
12	24	29.70	29.70	37.45	39.15	39.40	40.90	42.85	50.78	60.80	64.23	74.20	—	—
12.5	5	37.70	37.70	37.70	37.70	39.26	41.60	48.80	58.40	61.82	—	—	—	—
13	5	37.70	37.70	37.70	37.70	37.38	37.95	39.00	60.00	61.26	—	—	—	—

**Tabla 3. Percentiles de talla (cm) en niñas y niños. Estudio La Mancha-Centro 2012, España**

Niñas														
Edad (años)	n	P2	P3	P10	P15	P20	P25	P50	P75	P80	P85	P90	P97	P98
5.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	3	111.00	111.00	111.00	111.00	111.00	119.10	—	—	—	—	—	—	—
6.5	36	110.30	110.32	111.90	114.74	115.88	117.25	123.55	126.48	127.38	127.89	128.65	135.02	—
7	39	114.70	114.96	117.20	117.80	118.60	118.80	123.30	128.10	128.80	129.20	131.40	132.96	—
7.5	32	114.60	114.60	118.49	120.98	121.32	121.40	126.55	128.80	128.92	129.25	130.66	—	—
8	41	116.90	117.45	121.88	125.07	125.94	126.1	129.90	132.90	134.20	136.64	137.88	143.46	—
8.5	34	121.00	121.00	122.70	124.38	126.40	127.60	130.35	137.32	138.20	139.25	141.15	151.48	—
9	32	126.30	126.30	126.88	127.59	127.66	128.73	133.50	141.58	143.04	144.01	146.62	—	—
9.5	35	124.60	124.63	126.20	128.08	129.84	132.30	136.10	139.90	141.12	142.58	146.92	151.18	—
10	40	124.80	125.17	130.51	131.84	134.02	135.18	142.20	146.48	147.96	149.94	152.97	159.96	—
10.5	43	131.20	131.30	136.70	137.30	137.78	139.00	143.70	147.80	150.22	152.58	153.60	159.56	—
11	41	124.80	125.66	135.08	137.54	140.28	142.25	148.20	152.00	155.72	158.55	161.08	164.42	—
11.5	37	134.90	135.98	143.94	144.84	145.66	146.25	151.10	156.75	158.40	158.83	160.72	161.00	—
12	25	137.00	137.00	144.52	145.38	147.02	148.75	153.40	159.45	159.76	161.17	163.74	—	—
12.5	5	138.10	138.10	138.10	138.10	140.96	145.25	161.50	167.90	171.68	—	—	—	—
13	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Niños														
Edad (años)	n	P2	P3	P10	P15	P20	P25	P50	P75	P80	P85	P90	P97	P98
5.5	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	8	116.80	116.80	116.80	117.85	119.20	119.80	124.10	125.33	125.64	125.96	—	—	—
6.5	39	111.50	111.66	116.40	116.80	117.40	117.70	121.30	124.00	125.70	126.30	127.90	132.76	—
7	49	116.40	116.55	118.10	119.45	120.20	121.25	126.20	128.40	128.90	130.15	130.80	133.40	—
7.5	53	116.80	118.15	121.18	122.43	123.36	123.90	127.40	130.90	131.18	133.58	135.14	138.52	139.55
8	47	118.60	118.95	122.96	123.88	124.78	126.10	129.90	134.00	135.02	136.52	138.64	141.82	—
8.5	38	125.10	125.25	127.21	129.17	130.32	130.48	133.50	135.65	136.86	138.86	140.74	142.72	—
9	57	124.92	124.97	130.54	131.44	132.34	132.90	136.10	141.85	142.30	143.58	145.36	149.86	150.20
9.5	42	126.00	126.29	129.81	134.33	135.76	136.08	139.50	143.03	143.76	144.70	146.98	156.39	—
10	34	131.30	131.32	134.00	135.43	137.00	139.23	143.05	146.20	147.10	148.20	148.85	158.10	—
10.5	40	130.00	130.35	133.70	134.39	136.20	139.00	143.00	147.93	149.12	150.00	153.45	155.91	—
11	36	128.00	128.59	134.93	139.79	142.24	142.75	147.65	151.68	152.06	152.74	155.67	163.16	—
11.5	32	136.10	136.10	139.85	143.62	144.28	148.20	152.20	157.68	159.28	159.51	162.01	—	—
12	24	141.00	141.00	141.60	144.70	146.80	146.98	151.25	157.43	159.50	160.43	162.45	—	—
12.5	5	147.90	147.90	147.90	147.90	148.40	149.15	151.90	159.30	161.28	—	—	—	—
13	5	142.40	142.40	142.40	142.40	144.12	146.70	151.60	164.00	167.78	—	—	—	—

**Tabla 4. Percentiles de IMC (kg/m<sup>2</sup>) en niñas y niños. Estudio La Mancha-Centro 2012, España**

Niñas														
Edad (años)	n	P2	P3	P10	P15	P20	P25	P50	P75	P80	P85	P90	P97	P98
5.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	3	16.96	16.96	16.96	16.96	16.96	16.96	18.33	—	—	—	—	—	—
6.5	36	13.90	13.94	14.60	15.10	15.61	15.84	17.29	18.91	19.82	20.34	21.23	22.35	—
7	39	13.43	13.48	14.24	14.56	14.91	15.13	16.77	18.41	18.71	21.61	22.51	27.68	—
7.5	32	12.63	12.63	14.23	14.25	14.65	14.88	16.93	19.05	19.74	20.24	20.89	—	—
8	41	14.15	14.17	14.76	14.85	15.13	15.68	17.45	19.79	20.38	21.06	21.28	24.39	—
8.5	34	12.92	12.94	13.96	14.26	14.42	14.99	16.67	20.17	20.45	21.29	22.23	26.11	—
9	32	14.88	14.88	15.13	15.56	16.34	16.57	18.64	21.74	22.48	23.55	26.98	—	—
9.5	35	14.24	14.27	15.42	15.77	16.03	16.45	17.20	19.17	20.44	21.66	22.29	26.36	—
10	40	13.68	13.87	14.90	15.64	16.22	16.95	19.97	21.77	22.57	23.76	24.36	30.57	—
10.5	43	14.58	14.60	15.37	15.54	15.65	15.77	17.48	22.08	22.99	23.44	24.00	30.72	—
11	41	12.65	12.92	15.10	15.60	16.37	17.19	19.21	21.70	22.05	23.62	24.96	29.55	—
11.5	37	13.97	14.02	15.32	16.26	16.43	17.01	18.70	21.77	22.59	23.70	25.09	29.73	—
12	25	13.80	13.88	15.32	16.28	17.24	17.58	18.78	21.82	22.49	23.15	25.86	—	—
12.5	5	16.62	16.62	16.62	16.62	16.91	17.35	18.82	26.91	27.81	—	—	—	—
13	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Niños														
Edad (años)	n	P2	P3	P10	P15	P20	P25	P50	P75	P80	P85	P90	P97	P98
5.5	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	8	14.42	14.42	14.42	14.45	14.48	14.50	16.32	18.39	18.90	19.24	—	—	—
6.5	39	13.11	13.24	14.29	14.41	14.58	14.68	16.59	18.41	18.68	19.08	20.08	24.04	—
7	49	13.19	13.51	14.17	14.68	15.13	15.39	16.78	19.61	20.05	20.78	21.91	23.55	—
7.5	53	13.95	14.10	15.01	15.04	15.44	15.64	16.65	18.26	18.91	19.47	20.69	23.06	24.00
8	47	13.47	13.67	14.39	14.58	14.70	15.06	16.23	19.23	20.03	21.12	21.77	25.40	—
8.5	38	14.06	14.24	15.79	16.00	16.38	16.51	18.03	20.81	21.41	22.07	24.65	26.42	—
9	57	13.02	13.36	14.57	14.85	15.35	16.05	18.94	21.21	21.64	22.34	23.27	26.44	28.20
9.5	42	14.53	14.63	15.29	15.69	15.84	16.04	18.37	20.45	21.41	22.48	24.97	25.84	—
10	34	14.81	14.83	15.83	16.39	16.60	17.08	18.78	21.76	22.22	23.59	23.94	26.24	—
10.5	40	14.50	14.58	15.07	15.80	16.72	17.45	19.17	21.79	23.06	23.55	25.77	28.56	—
11	36	14.10	14.17	16.35	16.71	17.19	18.07	20.57	23.35	24.75	26.14	27.03	34.07	—
11.5	32	15.43	15.43	15.98	16.22	16.97	17.62	20.68	25.65	26.35	27.05	27.59	—	—
12	24	14.73	14.73	16.01	16.61	16.74	17.10	19.56	22.43	24.31	25.83	28.54	—	—
12.5	5	16.34	16.34	16.34	16.34	16.76	17.40	18.70	26.22	27.49	—	—	—	—
13	5	15.64	15.64	15.64	15.64	15.91	16.31	18.25	23.60	25.78	—	—	—	—

**Tabla 5.** Comparación de peso, talla e IMC de las niñas del Estudio La Mancha-Centro 2012 con el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

Edad (años)	Casos (n)		Media aritmética		Desviación estándar		p
	MC-2012	ETEC-2010	MC-2012	ETEC-2010	MC-2012	ETEC-2010	
Peso en kilogramos (p = 0.446)*							
6	3	460	25.57	21.76	4.47	3.75	-
6.5	36	429	26.38	23.46	5.04	4.14	< 0.0001
7	39	505	26.65	24.56	6.53	4.49	1.0000
7.5	32	479	28.06	26.84	8.53	5.08	0.4298
8	41	521	30.24	28.38	6.01	5.79	0.0488
8.5	34	421	31.04	30.3	8.24	6.45	0.6124
9	32	462	36.66	32.19	12.76	7.41	0.5890
9.5	35	428	33.97	34.05	7.18	7.48	0.9514
10	40	436	40.11	35.93	9.99	8.31	0.0029
10.5	43	458	39.81	38.62	10.03	8.65	0.3956
11	41	484	43.15	41.76	11.43	9.58	0.3804
11.5	37	403	45.12	43.38	10.56	8.85	0.2612
12	25	422	47.06	45.2	11.13	9.73	1.0000
12.5	5	352	53.82	48.37	15.67	11.38	-
13	1	352	-	50.85	-	11.03	-
Talla en centímetros (p = 0.500)*							
6	3	460	119.13	116.47	8.15	4.57	-
6.5	36	427	121.92	119.47	6.15	4.98	0.0057
7	39	505	123.65	122.3	4.81	4.59	0.0784
7.5	32	477	125.65	125.59	5.43	5	0.9479
8	41	521	129.84	128.34	5.71	5.11	1.0000
8.5	34	420	131.95	130.99	6.95	5.59	0.3454
9	32	462	134.93	134.15	7.34	5.92	0.4787
9.5	35	428	136.34	136.84	6.74	6.13	0.6454
10	40	436	141.61	139.33	8.41	6.4	0.1020
10.5	43	458	144.33	143.45	6.71	6.7	0.4107
11	41	484	147.37	146.21	9.34	6.77	1.0000
11.5	37	403	151.07	149.48	6.41	6.58	0.1594
12	25	422	154.1	151.76	7.88	6.52	0.8570
12.5	5	352	157.56	154.96	13.36	6.67	-
13	1	352	-	156.96	-	6.09	-
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup> (p = 0.208)*							
6.5	36	427	17.63	16.36	2.24	2.27	0.0013
7	39	505	17.40	16.36	3.33	2.41	0.0629

(continúa)

**Tabla 5.** Comparación de peso, talla e IMC de las niñas del Estudio La Mancha-Centro 2012 con el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 (*continuación*)

Edad (años)	Casos (n)		Media aritmética		Desviación estándar		p
	MC-2012	ETEC-2010	MC-2012	ETEC-2010	MC-2012	ETEC-2010	
7.5	32	477	17.54	16.94	3.86	2.53	0.3929
8	41	521	17.82	17.14	2.65	2.84	0.1386
8.5	34	420	17.65	17.55	3.49	2.93	0.8505
9	32	462	19.74	17.74	4.74	3.12	0.0250
9.5	35	428	18.13	18.05	2.70	3.00	0.8817
10	40	436	19.79	18.36	3.68	3.30	0.0097
10.5	43	458	18.98	18.65	3.90	3.39	0.5473
11	41	484	19.54	19.42	3.65	3.64	0.7742
11.5	37	403	19.64	19.33	3.71	3.27	0.5857
12	25	422	19.65	19.51	3.39	3.36	0.8398
12.5	5	352	21.46	20.04	5.14	4.06	0.4395
13	1	352	-	20.58	-	4.03	-

ETEC-2010: Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010. MC-2012: Estudio La Mancha-Centro 2012.

\*Comparación global, prueba U de Mann-Whitney.

antropométricamente similares a los incluidos en el ETEC-2010, sin representatividad de “las dos Castillas”, áreas geográficas extensas que podrían presentar peculiaridades.

Identificamos diferencias significativas puntuales de mayor IMC en las escolares manchegas respecto a las niñas españolas. El mayor aumento de talla de las niñas españolas se produce entre los 10 y 10.5 años (4.1 cm), con el inicio del “estirón puberal”; y en las manchegas, medio año antes (5.3 cm). Más destacable es que el peso e IMC promedio de los varones manchegos entre 6 y 12 años superan a los de sus homólogos españoles, especialmente entre los 8.5 y 11.5 años, edades en las que hay significación estadística. La diferencia máxima de peso e IMC de los manchegos en comparación con los españoles es de 7.7 kg y 2.2 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente, a los 11.5 años. En cuanto a la talla, hubo un repunte de casi 8.7 cm en los chicos manchegos entre los 10.5 y 11.5 años, mientras que los niños españoles crecen más un año después (6.8 cm).

Entre los estudios de crecimiento en CLM, destaca el de Sáez Crespo<sup>12</sup> en el año 2000. Comparativamente, apenas hay variaciones de las tallas medias respecto al estudio de La Mancha-Centro, pero los pesos medios de prácticamente todas los grupos etarios de nuestro

estudio son mayores. La diferencia de peso es mayor en preadolescentes (8 a 11 años), sobre todo en varones.

Más numerosas son las investigaciones relativas a la sobrecarga ponderal infantil en CLM, bien como parte de estudios nacionales (enKid<sup>13</sup> o ALADINO<sup>14</sup>) o circunscritas a alguna zona.<sup>15</sup> Entre las últimas destaca el Estudio Cuenca,<sup>16,17</sup> que desde hace 20 años investiga la prevalencia del sobrepeso y los factores de riesgo cardiovascular asociados. Algunos estudios han encontrado que la prevalencia de exceso ponderal (sobrepeso-obesidad) en los niños castellanomanchegos está entre las más altas de España<sup>17,18</sup> e, incluso, de Europa,<sup>19</sup> especialmente en los varones.<sup>13,16,19</sup> Estos datos están en consonancia con los resultados presentados en nuestro estudio. Algunos autores señalan a la preadolescencia como de especial riesgo para la sobrecarga ponderal infantil,<sup>20</sup> hecho que, además de en nuestra área, ocurre en Galicia<sup>21</sup> y Canarias.<sup>22</sup>

Una de las fortalezas del presente trabajo es su representatividad, pues la muestra incluyó a 6.9 % de todos los escolares entre 6 y 12 años. El sesgo de selección fue mínimo, dada la obligatoriedad de la escolarización; además, la selección de los centros y de los niños fue aleatoria. Únicamente la información de los niños sin

**Tabla 6.** Comparación de peso, talla e índice de masa corporal de los niños del Estudio La Mancha-Centro 2012 con el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

Edad (años)	Casos (n)		Media aritmética		Desviación estándar		p
	MC-2012	ETEC-2010	MC-2012	ETEC-2010	MC-2012	ETEC-2010	
Peso en kilogramos (p = 0.422)*							
6	8	454	24.84	22.15	3.89	3.72	-
6.5	39	448	25.04	23.85	4.56	4.4	0.1069
7	49	448	27.63	25.38	5.27	4.83	0.0059
7.5	53	446	28.29	26.9	4.97	5.32	0.0881
8	47	418	29.36	28.35	6.65	5.18	0.3184
8.5	38	478	33.98	31.48	6.63	7.21	0.0391
9	57	466	35.64	32.84	8.22	7.03	0.0165
9.5	42	491	37.21	35.18	8.72	7.65	0.1507
10	34	488	40.02	36.17	8	8.06	0.0101
10.5	40	519	41.13	38.26	9.49	9.14	0.0714
11	36	493	46.60	41.05	11.9	9.38	0.0094
11.5	32	456	50.56	42.77	13.35	9.67	0.0027
12	24	455	47.55	45.53	12.95	10.42	0.3613
12.5	5	394	49.76	48.77	9.73	10.65	-
13	5	411	46.98	50.15	12	10.9	-
Talla en centímetros (p = 0.476)*							
6	8	454	112.64	116.83	3.38	4.96	
6.5	39	446	121.52	120.51	4.75	5.06	0.2303
7	49	448	125.24	123.55	4.62	5.42	0.0362
7.5	53	445	127.68	126.33	5.04	5.76	0.1031
8	47	418	130.03	129.24	5.79	5.29	0.3369
8.5	38	477	133.51	132.79	4.37	5.77	0.3461
9	57	466	137.03	134.67	6.04	5.66	0.0033
9.5	42	491	139.63	137.82	6.42	6.12	0.0674
10	34	488	142.54	139.64	5.75	6.09	1.0000
10.5	40	519	143.17	142.43	6.73	6.8	0.5072
11	36	493	146.86	145.42	7.35	6.03	0.1740
11.5	32	456	151.94	147.79	7.56	6.81	0.0010
12	24	455	151.83	151.39	6.95	7.32	0.7737
12.5	5	394	153.76	154.68	5.75	7.24	-
13	5	410	154.6	157.52	10.33	7.84	-
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup> (p = 0.129)*							
6	8	454	16.45	16.16	2	2.08	0.6959
6.5	39	446	16.88	16.36	2.44	2.29	0.1768

(continúa)

**Tabla 6.** Comparación de peso, talla e índice de masa corporal de los niños del Estudio La Mancha-Centro 2012 con el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 (*continuación*)

Edad (años)	Casos (n)		Media aritmética		Desviación estándar		p
	MC-2012	ETEC-2010	MC-2012	ETEC-2010	MC-2012	ETEC-2010	
7	49	448	17.54	16.54	2.75	2.33	0.0053
7.5	53	445	17.26	16.75	2.19	2.50	0.1558
8	47	418	17.24	16.91	3.02	2.48	0.3986
8.5	38	477	18.99	17.73	3.17	3.14	0.0177
9	57	466	18.83	18.01	3.38	3.11	0.0633
9.5	42	491	18.91	18.39	3.17	3.07	0.2938
10	34	488	19.58	18.41	3.07	3.14	0.0359
10.5	40	519	19.90	18.72	3.65	3.51	0.0225
11	36	493	21.38	19.30	4.46	3.57	0.0094
11.5	32	456	21.68	19.44	4.46	3.47	0.0088
12	24	455	20.51	19.72	4.73	3.50	0.4278
12.5	5	394	21.19	20.26	4.92	3.53	0.5605
13	5	410	19.61	20.04	4.55	3.54	0.7880

ETEC-2010: Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010; MC-2012: Estudio La Mancha-Centro 2012.

\*Comparación global, prueba U Mann-Whitney.

consentimiento paterno (3.8 %) podría inducir a error si la negativa a participar se debiera a tener valores extremos de las variables analizadas, sobre todo del peso. Además, los niños de la muestra final eran españoles, caucásicos y sanos, como en el ETEC-2010, para que ambas poblaciones pudieran ser comparables.

Asimismo, siguiendo las recomendaciones de Sánchez,<sup>5</sup> se cumplieron todos los criterios de selección muestral: abarcar todos los estratos socioeconómicos, representación de las distintas edades y de ambos sexos, exclusión de los individuos con patologías que pudieran afectar el crecimiento y reflejar las variaciones del crecimiento normal. Respecto a las mediciones de las variables, su fiabilidad fue máxima, ya que fueron obtenidas directamente y con precisión por un único observador, con los mismos instrumentos, los cuales fueron calibrados diariamente. Los datos que presentamos no fueron referidos por los propios sujetos ni por los padres, quienes suelen subestimar el exceso ponderal o sobreestimar la altura,<sup>23</sup> ni fueron obtenidos de las historias clínicas (distintos observadores, diferentes aparatos de medida).

Como limitaciones, destacamos el pequeño tamaño muestral en las franjas etarias de los extremos, por lo que los resultados obtenidos en estas fueron poco

valorables. Igualmente, el número de escolares manchegos estudiados por rangos de edad es mucho menor que en el ETEC-2010. Aunque las diferencias de IMC entre niños manchegos y españoles resultan evidentes, no podemos concluir nada sobre las diferencias puntuales de IMC halladas entre las niñas. Quizás un mayor tamaño muestral en los rangos de edad de las niñas habría permitido analizar mejor si esas diferencias se deben a un fenómeno de dientes de sierra y, por tanto, si son aisladas y no determinantes.

## Conclusiones

Globalmente, la población escolar manchega es antropométricamente similar a la española. Esto refuerza la hipótesis de homogeneidad antropométrica de la población española actual y justifica el uso de las curvas del ETEC-2010 como referencia; no obstante, los varones preadolescentes manchegos pesan más que sus homólogos españoles.

Es necesario seguir confeccionando periódicamente curvas de crecimiento e investigar sobre el exceso ponderal de nuestros niños, para conocer las edades con más prevalencia y promover campañas que fomenten hábitos de vida saludable.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a María Jesús Fernández Montes Ramos, auxiliar de enfermería del Servicio de Pediatría del Hospital General La Mancha-Centro, su ayuda desinteresada desde un principio en la recopilación de los datos para el estudio.

## Financiamiento

El trabajo fue financiado con la ayuda de un proyecto de investigación de la Fundación Sociosanitaria de Castilla-La Mancha (AN-2010/44).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se 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 han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity world-wide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-1245.
2. Fogel RW. *The escape from hunger and premature death, 1700-2100. Europe, America and the Third World*. EE. UU.: The University of Chicago Press; 2004.
3. Papadimitriou A, Konstantinidou M, Christopanou H, Xepadaki P, Giannouli O, Nicolaidou P. Secular trend in body height of schoolchildren in Northeast Attica, Greece. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22:13-17.
4. Casado E. Tendencia secular del crecimiento. *An Rnm*. 1999;116:83-96.
5. Sánchez-González E, Carrascosa-Lezcano A, Fernández-García JM, Ferrández-Longás A, López-de Lara D, López-Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:193.e1-193.e16.
6. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, Sobradillo B, et al. Curvas y tablas de crecimiento. España: Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbeago Eizaguirre; 2011.
7. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. España: Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbeago Eizaguirre; 2004.
8. Fernández C, Lorenzo H, Vrotsou K, Aresti U, Rica I, Sánchez E. Estudio de crecimiento de Bilbao: curvas y tablas de crecimiento (Estudio transversal). España: Fundación Faustino Orbeago Eizaguirre; 2011.
9. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, et al. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011;2:59-62.
10. Falero-Gallego MP. Antropometría, estado ponderal y hábitos alimentarios de la población escolar del Área de Salud de la Mancha Centro [Tesis doctoral]. Universidad de Castilla-La Mancha; 2018.
11. González-González A, Falero-Gallego MP, Redondo-González O, Muñoz-Serrano. Food habits of the school population from La Mancha-Centro Health Area (Ciudad Real). *An Pediatr*. 2016;84:133-138.
12. Sáez-Crespo A, Fernández-Páez F, del Ama-Manzano JA, López-Triviño R, Crespo-Vasco J. Patrones de crecimiento infantil en Castilla-La Mancha. *Int J Early Child*. 2000;32:59-82.
13. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Saavedra-Santana P, Peña-Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003;121:725-732.
14. Pérez-Farínós N, López-Sobaler AM, Dal Re MA, Villar C, Labrado E, Robledo T, et al. The ALADINO study: a national study of prevalence of overweight and obesity in Spanish children in 2011. *Biomed Res Int*. 2013;2013:1-7.
15. Plaza-Almeida J, Siurana-Rodríguez JM, Vergara-González LL, Rodríguez FM, Romero-Belluga MI. Prevalencia de obesidad en escolares. *Rev Clin Med Fam*. 2008;2:106-110.
16. Martínez-Vixcaíno F, Sánchez-López M, Moya-Martínez P, Solera-Martínez M, Notario-Pacheco B, Salcedo-Aguilar F, et al. Trends in excess of weight and thinness among Spanish schoolchildren in the period 1992-2004: the Cuenca study. *Public Health Nutr*. 2009;12:1015-1018.
17. Martínez-Vizcaíno V, Solera-Martínez M, Notario-Pacheco B, Sánchez-López M, García-Prieto, Torrijos-Niño C, et al. Trends in excess of weight, underweight and adiposity among Spanish children from 2004 to 2010: the Cuenca study. *Public Health Nutr*. 2012;15:2170-2174.
18. Sánchez-Cruz JJ, Jiménez-Moleón JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalencia de obesidad infantil y juvenil en España en 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:371-376.
19. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev*. 2003;4:195-200.
20. Thompson DR, Obarzanek E, Franko DL, Barton BA, Morrison J, Biro FM, et al. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr*. 2007;150:18-25.
21. Vázquez FL, Díaz O, Pomar C. Prevalence of overweight and obesity among preadolescent schoolchildren in Galicia, Spain. *Child Care Health Dev*. 2010;36:392-395.
22. Henríquez-Sánchez P, Doreste-Alonso J, Láinez-Sevillano P, Estévez-González MD, Iglesias-Valle M, López-Martín G, et al. Prevalence of obesity and overweight in adolescents from Canary Islands, Spain. Relationship with breakfast and physical activity. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:606-610.
23. Huybrechts I, Himes JH, Ottevaere C, de Vriendt T, de Keyzar W, Cox B, et al. Validity of parent-reported weight and height of preschool children measured at home or estimated without home measurement: a validation study. *BMC Pediatr*. 2011;11:63-70.

## Nueva mutación en el gen *TSC2* protege contra el cáncer colorrectal en población mexicana

Christian O. González-Villaseñor,<sup>1</sup> Angélica A. Ramírez-Guerrero,<sup>1</sup> José M. Moreno-Ortiz,<sup>2</sup>  
Evelia Leal-Ugarte,<sup>3</sup> Valeria Peralta-Leal<sup>3</sup> y Nelly M. Macías-Gómez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética Humana, Centro Universitario del Sur, Universidad de Guadalajara, Jalisco; <sup>2</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco; <sup>3</sup>Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Tamaulipas. México

### Resumen

**Introducción:** El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad compleja debido al gran número de factores que influyen en su desarrollo, incluyendo variantes en genes supresores de tumores. **Objetivo:** Estimar las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes c.3915G>A y c.5371G>A del gen *TSC2* en una población mexicana con CCR, así como analizar la asociación con el desarrollo de CCR. **Métodos:** Se incluyeron 126 muestras de sangre periférica de pacientes con diagnóstico de CCR esporádico y 134 de individuos sanos, considerados como grupo de control. La identificación de los genotipos se llevó a cabo mediante PCR tradicional y digestión enzimática. Todos los individuos firmaron una carta de consentimiento informado. **Resultados:** El alelo A de la variante c.3915G>A (RM = 0.31, IC 95 % = 0.15-0.69, p = 0.004), así como el haplotipo A/G de las variantes c.3915G>A y c.5371G>A (RM = 0.28, IC 95 % = 0.12-0.68, p = 0.005) mostraron un posible efecto protector contra CCR esporádico. El análisis *in silico* indicó que ambas variantes generan modificaciones en el proceso de corte y empalme. **Conclusión:** La presencia de la variante c.3915G>A del gen *TSC2* sugiere un posible efecto protector contra CCR esporádico en población mexicana; sin embargo, no se observó esta asociación con la variante c.5371G>A.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer colorrectal. Complejo esclerosis tuberosa 2. Gen *TSC2*. Genes supresores de tumores.

### A novel mutation in the *TSC2* gene protects against colorectal cancer in the Mexican population

### Abstract

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is a complex disease due to the large number of factors that influence its development, including variants in tumor suppressor genes. **Objective:** To estimate allelic and genotypic frequencies of c.3915G>A and c.5371G>A variants of the *TSC2* gene in a Mexican population with CRC, as well as to analyze their association with the development of CRC. **Methods:** 126 peripheral blood samples from patients diagnosed with sporadic CRC and 134 from healthy individuals, regarded as the control group, were included. Identification of genotypes was carried out using traditional PCR and enzymatic digestion. All individuals signed an informed consent letter. **Results:** The A allele of the c.3915G>A variant (OR = 0.31, 95% CI = 0.15-0.69, p = 0.004), as well as A/G haplotype of the c.3915G>A and c.5371G>A variants (OR = 0.28, 95% CI = 0.12-0.68, p = 0.005) showed a possible protective effect against sporadic CRC. *In silico* analysis indicated that both

### Correspondencia:

\*Nelly M. Macías-Gómez

E-mail: nellymacias\_2000@yahoo.com.mx

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/>).

Fecha de recepción: 02-02-2022

Fecha de aceptación: 29-04-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000037

Gac Med Mex. 2022;158:293-298

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

variants generate modifications in the splicing process. **Conclusion:** The presence of TSC2 gene c.3915G>A variant suggests a possible protective effect against sporadic CRC in the Mexican population; however, no association was observed with the c.5371G>A variant.

**KEYWORDS:** Colorectal cancer. Tuberous sclerosis complex 2. TSC2 gene. Tumor suppressor genes.

## Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad compleja en cuyo desarrollo intervienen factores genéticos y ambientales, así como la evolución propia de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.<sup>1</sup> El CCR es el cuarto cáncer más común en todo el mundo y la tercera causa de muerte por cáncer.<sup>2</sup> De acuerdo con el modelo de Vogelstein, el desarrollo del CCR se inicia con la adquisición de una mutación “driver” en alguno de los oncogenes o genes supresores de tumores.<sup>3</sup>

Recientemente se han identificado variantes involucradas en el desarrollo del cáncer en el gen supresor de tumor TSC2, el cual regula el crecimiento y la proliferación celular mediante la inactivación de la vía del fosfatidilinositol-3-cinasa que inhibe al complejo mTOR (*mammalian target of rapamycin*).<sup>4</sup> TSC2 forma un heterodímero con TSC1 y ambos han sido estudiados como reguladores del crecimiento tumoral en pacientes con esclerosis tuberosa, caracterizada por la presencia de tumores benignos en piel, cerebro, riñón, pulmón, retina y corazón.<sup>5,6</sup> Se ha descrito una asociación de variantes del complejo TSC1/TSC2 con el desarrollo de cáncer, incluido el CCR.<sup>7,8</sup>

En este trabajo determinamos las frecuencias alélicas y genotípicas de dos variantes de TSC2 recientemente incluidas en Catalogue of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC):

- c.3915G>A (COSV51911975), ubicada en el exón 33, involucra un nucleótido no conservado y se ha relacionado con meningioma y CCR.
- c.5371G>A (COSV51913362), en la que se reemplaza el aminoácido glicina con un residuo de serina (variante AA = p.G1791S) y cuyo significado es incierto.<sup>9,10</sup> Posteriormente exploraremos su posible asociación con el desarrollo de CCR en población mexicana.

## Métodos

### Muestras y diseño del estudio

Se incluyeron muestras de ADN extraído de sangre periférica de 126 pacientes con diagnóstico de CCR

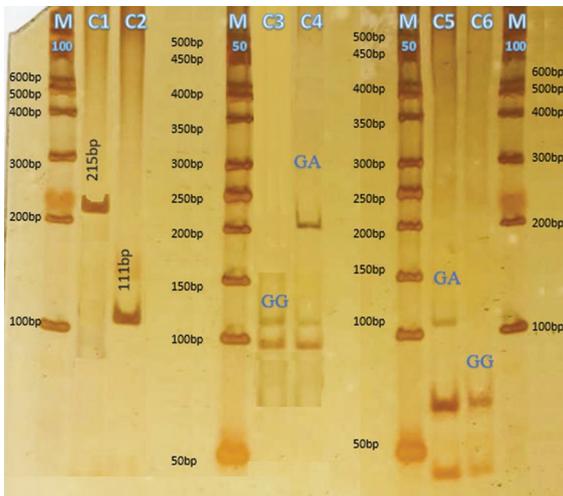
esporádico y 134 de sujetos sanos sin historia familiar de cáncer, obtenidas de un banco de sangre. Se incluyeron pacientes con CCR esporádico, de ambos sexos, con edad de 18 a 80 años, sin metástasis y sin características clínicas de esclerosis tuberosa. Los pacientes fueron captados en el Hospital Alfredo Pumarejo (Matamoros, Tamaulipas, México) durante 2017 y 2018. Las muestras del grupo de control fueron obtenidas del área clínica del Centro Universitario del Sur en Ciudad Guzmán, Jalisco, México.

### Extracción del ADN y PCR-RFLP

El ADN se extrajo a partir de 5 mL de sangre periférica mediante el método de Miller.<sup>11</sup> La pureza y la cuantificación del ADN se analizaron con un equipo NanoDrop ONE™ (Thermo Fisher Scientific). Las variantes alélicas se identificaron mediante el método PCR-RFLP tradicional. El diseño de los iniciadores utilizados para la amplificación de los fragmentos de las variantes se realizó con el programa Primer-Blast (National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, Estados Unidos).<sup>12</sup> Los fragmentos amplificados fueron de 215 pares de bases en la variante c.3915G>A, para lo cual se usó el iniciador sentido 5' AGGAGAAGGCTG GTTCTCG 3' y el iniciador antisentido 5' GCCTACAGCAGGGTGAGTGT 3'. En la variante c.5371G>A, el fragmento amplificado fue de 111 pares de bases con la utilización del iniciador sentido 5' CCCTCCGTCCCATAGCAAA 3' y del iniciador antisentido 5' GTGGAGGACTTCACCGAGTT 3'. Los fragmentos amplificados fueron digeridos con las enzimas HpaII y HaeIII, respectivamente, de acuerdo con el programa NEBcutter V2.0 (New England Biolabs).<sup>13</sup> En ambos casos, las enzimas reconocieron el alelo silvestre y la digestión se realizó a 37 °C en un plazo de 16 a 24 horas, con una inactivación a 80 °C por 20 minutos. Los fragmentos de digestión fueron observados mediante geles de poliacrilamida y AgNO<sub>3</sub> (Figura 1).

### Análisis estadístico e in silico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 25 (IBM Corp., Armonk, New York,



**Figura 1.** Electroforesis de los productos de PCR y digestión enzimática en gel de poliacrilamida a 6 % teñido con  $\text{AgNO}_3$ . M100 se refiere al uso de un marcador de pares de bases (pb) y cada fragmento visible equivale a 100 pb; se aprecian fragmentos desde 100 pb hasta 600 pb. M50 se refiere al uso de un marcador de pb y cada fragmento visible equivale a 50 pb; se aprecian fragmentos desde 50 pb hasta 500 pb. C1 muestra el fragmento amplificado de c.3915G>A. C2 muestra el fragmento amplificado de c.5371G>A. C3 y C4 indican los fragmentos digeridos de c.3915G>A con el genotipo encontrado. C5 y C6 indican los fragmentos digeridos de c.5371G>A con el genotipo encontrado. Para evitar un error en la metodología ocasionado por una posible digestión parcial, se utilizó el fago lambda al no encontrar el genotipo AA, con lo cual se pudo verificar que efectivamente la digestión fue correcta y el genotipo no estaba presente en la población analizada.

Estados Unidos). Se estableció la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas de las dos variantes, que se compararon entre grupos mediante prueba de chi cuadrada. Se realizaron cuatro modelos de herencia (codominante, dominante, sobredominante y recesivo) y se calcularon las razones de momios (RM) y los intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %) correspondientes para medir las asociaciones. El análisis de haplotipos se efectuó con el programa Arlequin ver 3.5.2.2 (Genetics Software, Berna, Suiza).<sup>14</sup> El criterio de significación estadística fue  $p < 0.05$ . Para cada variante se realizó un análisis predictivo *in silico* con el programa Human Splicing Finder (Genomnis SAS, Marsella, Francia).<sup>15</sup>

### Aprobación ética

El estudio fue aprobado por el comité de ética local del Centro Universitario del Sur (número 05-2010-1-853) de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las guías nacionales de la Ley General de Salud de México en Materia de Investigación en Salud, título segundo,

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes con cáncer colorrectal y de los sujetos del grupo de control

Variable	Con cáncer colorrectal (n = 126)		Grupo de control* (n = 134)	
	Media ± DE		Media ± DE	
Edad en años	58.9 ± 9.2		40.6 ± 10.1	
	n	%	n	%
Mujeres	52	41.3	55	41.0
Hombres	74	58.7	79	59.0

\*Sujetos sanos. DE: desviación estándar.

artículo 17, además de los artículos 13 a 21 (publicada el 22 de junio de 2017 en el Diario Oficial de la Federación).

### Resultados

La muestra total estuvo integrada por 153 varones (59 %) y 107 mujeres (41 %), la edad promedio fue de  $59.4 \pm 7.2$  años en el grupo con CCR y de  $40.6 \pm 10.4$  en el grupo de control (Tabla 1); ambos grupos fueron pareados por sexo, pero no por edad. Las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes c.3915G>A y c.5371G>A, así como los modelos de herencia se describen en la Tabla 2. En los modelos codominante y sobredominante de la variante c.3915G>A se observó que el genotipo GA muestra una disminución del riesgo de CCR en comparación con el grupo de control (RM = 0.29, IC 95 % = 0.13-0.64,  $p = 0.002$ ), al igual que el alelo A (RM = 0.31, IC 95 % = 0.15- 0.69,  $p = 0.004$ ). Es importante resaltar que el genotipo AA de esta variante no se observó en ningún grupo. Respecto a la variante c.5371G>A no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Las distribuciones genotípicas de las dos variantes examinadas en este estudio estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0.05$ , datos no mostrados).

De acuerdo con el análisis de haplotipos (Tabla 3), el haplotipo A/G, en el orden c.3915G>A/c.5371G>A, mostró un posible efecto protector contra CCR (RM = 0.28, IC 95% = 0.12-0.68,  $p = 0.005$ ).

Finalmente, el análisis *in silico* mostró que la variante c.3915G>A crea un sitio silenciador de empalme exónico, lo que puede generar una modificación en el empalme alternativo, con el resultado de una proteína trunca o fácilmente degradable, lo cual probablemente altera su funcionalidad. Por otro lado, la presencia del alelo A de c.5371G>A activa un sitio

**Tabla 2.** Frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes c. 3915G>A y c. 5371G>A del gen *TSC2* en pacientes con cáncer colorrectal y en los sujetos del grupo de control, conforme a cuatro modelos de herencia

	Modelo de herencia	Alelos	CCR (n = 126)		Grupo de control* (n = 132)		RM	IC 95 %	p
			n	%	n	%			
c. 3915G > A	Codominante	GG	117	92.9	106	79.1	1	Referencia	-
		GA	9	7.1	28	20.9	0.29	0.13-0.64	<b>0.002</b>
		AA	0	0	0	0	0.9	0.02-46.08	0.960
	Dominante	GG	117	92.9	106	79.1	1	Referencia	-
		GA + AA	9	7.1	28	20.9	0.29	0.13-0.64	<b>0.002</b>
	Recesivo	GG + GA	126	100	134	100	1	Referencia	-
		AA	0	0	0	0	1.06	0.02-53.99	0.976
	Sobredominante	GG + AA	117	92.9	106	79.1	1	Referencia	-
		GA	9	7.1	28	20.9	0.29	0.13-0.64	<b>0.002</b>
		G	243	96.4	240	89.5	1	Referencia	-
		A	9	3.6	28	10.5	0.31	0.15-0.69	<b>0.004</b>

	Modelo de herencia	Alelos	CCR (n = 122)		Grupo de control (n = 122)		RM	IC 95 %	p
			n	%	n	%			
c. 5371G > A	Codominante	GG	117	95.9	117	95.9	1	Referencia	-
		GA	5	4.1	5	4.1	1.0	0.28-3.55	1.000
		AA	0	0	0	0	1.0	0.02-50.82	1.000
	Dominante	GG	117	95.9	117	95.9	1	Referencia	-
		GA + AA	5	4.1	5	4.1	1.0	0.28-3.55	1.000
	Recesivo	GG + GA	126	100	134	100	1	Referencia	-
		AA	0	0	0	0	1.0	0.02-53.99	0.976
	Sobredominante	GG + AA	117	95.9	117	95.9	1	Referencia	-
		GA	5	4.1	5	4.1	1.0	0.28-3.55	1.000
		G	239	97.9	239	97.9	1	Referencia	-
		A	5	2.1	5	2.1	1.0	0.29-3.49	1.000

\*Sujetos sanos.

Las variables fueron comparadas con la prueba de chi cuadrada. Se tomó en cuenta como valor de referencia el genotipo y el alelo más frecuente de cada variante. Los valores en negritas indican los datos estadísticamente significativos. Se consideró una p < 0.05.

CCR: cáncer colorrectal; IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %; RM: razón de momios.

**Tabla 3.** Análisis de haplotipos de las variantes c. 3915G>A y c. 5371G>A del gen *TSC2* en muestras de pacientes con cáncer colorrectal y grupo de control

Haplotipo c. 3915G>A/ c. 5371G>A	CCR (n = 100)	Grupo de control* (n = 107)	RM	IC 95 %	p
G/G	0.944	0.867	1	Referencia	-
G/A	0.016	0.016	0.98	0.19-4.91	0.979
A/G	0.036	0.114	0.28	0.12-0.68	0.005**
A/A	0.004	0.003	0.98	0.06-15.77	0.988

Las variables fueron comparadas con la prueba de chi cuadrada. \*Sujetos sanos.

\*\*Representa una diferencia significativa entre los pacientes con CCR y los individuos del grupo de control (p < 0.05).

CCR: cáncer colorrectal; IC 95%: intervalo de confianza de 95%; RM: razón de momios.

aceptor crítico exónico y un sitio donante crítico exónico, que también pueden ocasionar modificaciones del corte y el empalme (Tabla 4).

## Discusión

Las variantes en el heterodímero TSC1/TSC2 están asociadas a esclerosis tuberosa; estudios recientes han sugerido que *TSC2* es un regulador celular negativo importante de la vía de señalización mTOR, que participa en procesos asociados al desarrollo de tumores.<sup>16</sup>

En el presente estudio, las frecuencias genotípicas de la variante c.3915G>A en el grupo de control son

Tabla 4. Análisis *in silico* de variantes del gen TSC2 humano

	Variante c 3915G>A	Variante c 5371G>A	
Posición	16:2083816-2083729: +	16:2088547-2088560: +	16:2088551-2088559: +
Secuencia	AGGGAAGTCCGGGC	CTATGAGGTGGGCC	GAGGTGGGC
Localización y cambio de nucleótido	16 2083726 g/a	16 2088557 g/a	16 2088557 g/a
Señal	Nuevo aceptor del sitio de empalme.	Nuevo aceptor del sitio de empalme.	Nuevo donador del sitio de empalme.
Variación	44.66 > 72.53 (62.4 %)	38.78 > 66.65 (71.87 %)	6.32 > 8.7 (37.66 %)
Puntuación	72	66	8
Fuerza	Débil	Débil	Media
Interpretación	— Activación de un sitio aceptor críptico exónico. — Alteración potencial del corte y empalme.	— Activación de un sitio aceptor críptico exónico. — Alteración potencial del corte y empalme	— Activación de un sitio donador críptico exónico. — Alteración potencial del corte y empalme.

diferentes a las reportadas en la base de datos HapMap (mapa de haplotipos) y en el Proyecto 1000 Genomas, en mexicanos de Los Ángeles (G = 0.959 y A = 0.041), caucásico-estadounidenses (G = 0.94 y A = 0.006) y poblaciones europeas (G = 0.998 y A = 0.002). Sin embargo, fueron más cercanas a las encontradas en población luhya de Kenia (G = 0.867 y A = 0.133). Estas cifras pueden explicarse debido al alto mestizaje de la población indígena mexicana con los aproximadamente 250 000 africanos traídos en los tiempos de la Colonia; Kenia fue uno de los lugares de procedencia. Actualmente existen dos millones de afrodescendientes en México y es de estimar que un gran porcentaje de individuos no reconocidos como afrodescendientes posean características genotípicas africanas.<sup>17,18</sup> Respecto a c.5371G>A, la frecuencia genotípica del alelo G fue de 0.979 y la del alelo A de 0.021 en el grupo de control; el alelo A estuvo ausente en los pacientes con cáncer colorrectal.<sup>19-22</sup>

Como lo muestra el análisis *in silico*, la activación de un sitio aceptor críptico de la variante c.3915G>A parece modificar tanto la secuencia intrónica como el proceso de empalme, lo que puede traducirse en diferentes modificaciones del empalme, como los silenciadores de empalme exónico, los cuales regulan el empalme alternativo, con lo que se producen dos o más isoproteínas con funciones distintas.<sup>23</sup> De acuerdo con nuestros resultados, sugerimos que la presencia del alelo A de la variante c.3915G>A favorece el empalme del ARNm que se traduce en una ventaja proteica. Los estudios funcionales podrían ayudar a

determinar si esta variante tiene un efecto sobre la síntesis o expresión de la proteína.<sup>22,24-26</sup> Por otro lado, el alelo A de la variante c.3915G>A se observó únicamente en heterocigosis y con una frecuencia muy baja en ambos grupos, lo que sugiere un posible efecto protector contra el desarrollo de CCR (p = 0.004). Sin embargo, debido a que no existen reportes previos al respecto, será necesario confirmar estos datos, principalmente en tejido tumoral, así como su posible relación con variantes en el gen APC.

La variante c.5371G>A ha sido previamente identificada en forma heterocigota en muestras de tejido de melanoma maligno.<sup>26</sup> Hasta el momento, nuestro estudio es el primero en reportar las frecuencias genotípicas de la variante en población sana, así como en pacientes con CCR; observamos que en la mayoría de los sujetos del grupo de control se encontró de manera heterocigota y que estuvo ausente el genotipo homocigoto en el alelo A, tanto en el grupo de control como en los pacientes con CCR.

La variante sin sentido c.5371G>A genera el cambio de la glicina a serina y se encuentra justo al final de TSC2, muy cerca del gen PDK1. Los resultados del análisis *in silico* mostraron que el alelo A activó un sitio donante críptico exónico con un efecto potencial sobre el empalme. Debido a que el genotipo GA se observó en solo cinco pacientes (4.1 %) con CCR y en cinco individuos del grupo de control (4.1 %), no fue posible estimar su efecto sobre el desarrollo de CCR, lo cual resultó ser una limitación del estudio. Posiblemente, el seguimiento de la enfermedad en los individuos con

presencia del genotipo GA pudiera proporcionar más información respecto al impacto de la variante en la evolución del CCR.<sup>26</sup> Finalmente, se observó que el haplotipo A/G de las variantes c.3915G>A y c.5371G>A, respectivamente, tiene un posible efecto protector en la población con CCR; por lo que podemos concluir que el haplotipo con los alelos ancestrales no brinda protección ni reduce el riesgo de CCR.

## Conclusiones

El presente estudio muestra que el alelo A de la variante c.3915G>A de *TSC2* tiene un posible efecto protector contra CCR, al igual que el haplotipo A/G de las variantes c.3915G>A y c.5371G>A. Sin embargo, debido al tamaño muestral, será necesario realizar más estudios en una población mayor de las mismas regiones geográficas para obtener resultados con una fuerza estadística más robusta, ya que la comparación de sujetos de poblaciones distintas (en los casos o en los sujetos de control) podría derivar en conclusiones incorrectas. Asimismo, el análisis *in silico* señala que la presencia de las variantes puede implicar una modificación del proceso de corte y empalme que cambie la expresión de la proteína en pacientes con CCR.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor Horacio Rivera por su apoyo y revisión crítica del manuscrito, así como a la doctora Ana Rebeca Jaloma Cruz y al estudiante de doctorado Irving Jair Lara Navarro, por su apoyo en los procedimientos metodológicos.

## Financiamiento

Christian Octavio González Villaseñor recibió una beca del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología para la realización del doctorado.

## 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. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-249.
3. Vogelstein B, Fearon E, Hamilton S, Kern S, Preisinger A, Leppert M et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319:525-532.
4. Dibble C, Cantley L. Regulation of mTORC1 by PI3K signaling. *Trends Cell Biol*. 2015;25:545-555.
5. Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, et al. The genecards suite: From Gene Data Mining to disease genome sequence analyses. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2016;54:1.30.1-1.30.33.
6. Xu L, Sterner C, Maheshwar M, Wilson P, Nellist M, Short P, et al. Alternative splicing of the tuberous sclerosis 2 (*TSC2*) gene in human and mouse tissues. *Genomics*. 1995;27:475-480.
7. Yang P, Comejo K, Sadow P, Cheng L, Wang M, Xiao Y, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:895-909.
8. Ho D, Chan L, Chiu Y, Xu I, Poon R, Cheung T, et al. *TSC1/2* mutations define a molecular subset of HCC with aggressive behaviour and treatment implication. *Gut*. 2016;66:1496-1506.
9. Tate J, Bamford S, Jubb H, Sondka Z, Beare D, Bindal N, et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res*. 2019;47:D941-D947.
10. Howe K, Achuthan P, Allen J, Allen J, Álvarez-Jarreta J, Amodé M, et al. Ensembl 2021. *Nucleic Acids Res*. 2020;49:D884-D891.
11. Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16:1215-1215.
12. Ye J, Coulouris G, Zaretskaya I, Cutcutache I, Rozen S, Madden T. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction. *BMC Bioinformatics*. 2012;13.
13. Vincze T, Posfai J, Roberts R. NEBcutter: a program to cleave DNA with restriction enzymes. *Nucleic Acids Res*. 2003;31:3688-3691.
14. Excoffier L, Lischer H. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour*. 2010;10:564-567.
15. Desmet F, Hamroun D, Lalande M, Collod-Bérout G, Claustres M, Bérout C. Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. *Nucleic Acids Res*. 2009;37:e67.
16. Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Vélez A. Bases moleculares y aplicaciones farmacológicas de la vía de mTOR en dermatología. *Act Dermo Sifiliogr*. 2016;107:379-390.
17. Bryc K, Velez C, Karafet T, Moreno-Estrada A, Reynolds A, Auton A, et al. Colloquium paper: genome-wide patterns of population structure and admixture among Hispanic/Latino populations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:8954-8961.
18. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Censo de población y vivienda 2020. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2020.
19. Sherry S, Ward M, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski E, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001;29:308-311.
20. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*. 2003;426:789-796.
21. Auton A, Abecasis G, Altshuler D, Durbin R, Abecasis G, Bentley D, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526:68-74.
22. Landrum M, Lee J, Benson M, Brown G, Chao C, Chitipiralla S, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res*. 2017;46:D1062-D1067.
23. Mort M, Sterne-Weiler T, Li B, Ball E, Cooper D, Radivojac P, et al. MutPred Splice: machine learning-based prediction of exonic variants that disrupt splicing. *Genome Biol*. 2014;15:R19.
24. Goren A, Ram O, Amit M, Keren H, Lev-Maor G, Vig I, et al. Comparative analysis identifies exonic splicing regulatory sequences—The complex definition of enhancers and silencers. *Mol Cell*. 2006;22:769-781.
25. Cai X, Pacheco-Rodríguez G, Fan Q-Y, Haughey M, Samsel L, El-Chemaly S, et al. Phenotypic characterization of disseminated cells with *TSC2* loss of heterozygosity in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1410-1418.
26. Berger M, Hodis E, Heffernan T, Deribe Y, Lawrence M, Protopopov A, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent *PREX2* mutations. *Nature*. 2012;485:502-506.

# Conocimientos y actitudes hacia la donación de órganos en una muestra de médicos de dos hospitales en México

María L. Marván,<sup>1\*</sup> Jannella Mora-Gallegos,<sup>2</sup> Claudia García-Prieto,<sup>1</sup> Francisco J. Rosas-Santiago<sup>1</sup> y Patricio Santillán-Doherty<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Psicológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz; <sup>2</sup>Coordinación de Donación de Órganos y Tejidos, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Ciudad de México; <sup>3</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Ciudad de México. México

## Resumen

**Introducción:** Para numerosos pacientes, el trasplante de órganos es el único tratamiento para sobrevivir. Hay una grave escasez de órganos para trasplantes y México tiene una de las tasas más bajas de donación de órganos. Los profesionales de la salud son el vínculo entre la sociedad y el sistema de salud, y pueden promover e incrementar la donación de órganos. **Objetivo:** Explorar los conocimientos generales y las actitudes de médicos mexicanos respecto a la donación de órganos provenientes de cadáveres. **Métodos:** Estudio observacional transversal. Se aplicaron dos cuestionarios a 219 médicos de una institución donde se realizan trasplantes y de un hospital en donde no se llevan a cabo. **Resultados:** La mayoría de los participantes no había recibido entrenamiento sobre donación de órganos. Las principales deficiencias en sus conocimientos estuvieron relacionadas con los criterios para ser donador y la postura de la iglesia sobre la donación de órganos. El conocimiento predijo las actitudes hacia la donación de órganos; este se asoció negativamente a actitudes desfavorables y de desconfianza, mientras que se asoció positivamente a actitudes favorables y la disposición a ser donador. **Conclusión:** Es necesario implementar programas dirigidos a los médicos para dotarlos de herramientas que ayuden a fomentar la cultura de donación de órganos.

**PALABRAS CLAVE:** Actitudes y práctica en salud. Conocimientos. Donación de órganos. Médicos.

## Knowledge and attitudes towards organ donation in a sample of physicians from two hospitals in Mexico

### Abstract

**Introduction:** For many patients, organ transplantation is the only life-saving treatment. There is a severe shortage of organs for transplantation, and Mexico has one of the lowest organ donation rates. Health professionals are the link between society and the health system, and can promote and increase organ donation. **Objective:** To explore general knowledge and attitudes of Mexican physicians with regard to cadaveric organ donation. **Methods:** Cross-sectional, observational study. Two questionnaires were applied to 219 physicians either from an institution where transplants are carried out or from a hospital where the procedure is not performed. **Results:** Most participants had not received any training on organ donation. The main deficits in their knowledge were related to the criteria for being a donor and to the position of the Church on organ donation. Knowledge predicted attitudes towards organ donation: it was negatively associated with unfavorable and mistrust attitudes, whereas it was positively associated with favorable attitudes and willingness to be a donor. **Conclusion:** It is necessary to implement programs aimed at physicians in order to provide them with tools that help promote organ donation culture.

**KEYWORDS:** Attitudes and practice in health. Knowledge. Organ donation. Physicians.

### Correspondencia:

\*María L. Marván

E-mail: mlmarvan@gmail.com

Fecha de recepción: 10-02-2022

Fecha de aceptación: 27-04-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000049

Gac Med Mex. 2022;158:299-304

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/>).

## Introducción

Para numerosos pacientes, el trasplante de órganos es la única opción para sobrevivir o mejorar su calidad de vida. El presente estudio se centra en la donación cadavérica porque permite la extracción de más órganos.

La demanda de órganos ha aumentado exponencialmente en todo el mundo y ha superado el número de órganos disponibles para trasplante. Las tasas de donación varían entre países; España es líder mundial desde 1991. En ese país, en 2019 se realizaron 49.6 donaciones cadavéricas por millón de habitantes (pmp), mientras que la media en los países latinoamericanos fue de 7.48 pmp y en México, de solo 3.8 donantes pmp.<sup>1</sup>

Los profesionales de la salud son el vínculo entre la sociedad y el sistema de salud, calidad con la que pueden promover y aumentar la donación de órganos.<sup>2</sup> Sus actitudes pueden afectar la decisión de los posibles donadores, por lo que es importante que tengan actitudes positivas y conocimientos suficientes sobre el tema, ya que la información que brindan es difícil de revertir, aunque sea incorrecta.<sup>3</sup>

Los médicos que trabajan en instituciones en donde se realizan trasplantes, además de identificar posibles donadores e iniciar el proceso de donación, deben sensibilizar a los pacientes y sus familiares sobre la importancia de la donación. Por otro lado, los médicos de hospitales en los que no se realizan trasplantes pueden ayudar informando y sensibilizando a las personas sobre el tema.<sup>4</sup> Lamentablemente, a numerosos médicos les resulta difícil hablar sobre la donación de órganos por falta de tiempo, conocimientos, experiencia en el tema de la muerte o por sus propias creencias y actitudes.<sup>5</sup>

Resulta escasa la investigación sobre conocimientos y actitudes hacia la donación de órganos del personal de salud mexicano no directamente involucrado en ese proceso. Se ha encontrado que su conocimiento sobre los órganos que pueden ser trasplantados es limitado; además, la falta de disposición a donar resulta del miedo al tráfico de órganos o a no recibir atención médica si se conoce la condición de donador.<sup>6</sup>

El objetivo de este estudio fue explorar los conocimientos básicos sobre donación de órganos provenientes de cadáveres en una muestra de médicos mexicanos que trabajan en un instituto de tercer nivel de atención donde se realiza la procuración de

órganos o en un hospital de segundo nivel donde no se lleva a cabo; así como analizar si sus conocimientos predicen sus actitudes y disposición a donar sus órganos al morir. Otra variable que se consideró fue el entrenamiento sobre donación de órganos.

## Métodos

Estudio observacional transversal en el que se incluyó a médicos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, hospital público de especialidades de tercer nivel de atención donde se realiza donación de órganos (hosp-DO), y del Hospital Regional de Xalapa “Dr. Luis F. Nachón”, hospital público de especialidades donde no se lleva a cabo donación de órganos (grupo hosp-no DO). El protocolo fue aprobado por los comités de ética e investigación de ambos hospitales.

Los criterios de inclusión consistieron en que los médicos tuvieran al menos un año de práctica clínica y que no estuvieran directamente involucrados en el proceso de donación-trasplante de órganos. Los médicos fueron reclutados en diferentes lugares de los hospitales. Al aceptar participar y cumplir los criterios de inclusión, firmaron su consentimiento informado y contestaron los cuestionarios. Se les indicó que su información permanecería anónima. La tasa de aceptación fue de 95 % en el hosp-DO y de 86 % en el hosp-no DO.

Los participantes respondieron algunas preguntas sociodemográficas y si estaban dispuestos a donar sus órganos al morir. A quienes contestaron afirmativamente se les preguntó si habían firmado una tarjeta de donador. Posteriormente, se aplicaron dos cuestionarios a todos los participantes:

- Cuestionario de Conocimientos Generales sobre Donación Cadavérica de Órganos, adaptado del utilizado en un estudio previo realizado con estudiantes de medicina y enfermería mexicanos.<sup>5</sup> La primera pregunta es “¿de qué tipo de donador (vivo, con muerte cerebral o con muerte cardiopulmonar)” se pueden extraer más órganos para trasplante? Posteriormente, se presentan ocho afirmaciones a las que se tienen que responder “verdadero”, “falso” o “no sé”. Cada respuesta tiene una puntuación de 0 (incorrecta) o 1 (correcta). El último reactivo consiste en una lista de ocho órganos y se pide marcar los que pueden ser trasplantados; la calificación varía de 0 (ocho errores) a 1 (sin errores). La puntuación global de cada participante se obtiene sumando

los 10 reactivos y puede variar de 0 (nivel más bajo) a 10 (nivel más alto).

- Cuestionario de Actitudes hacia la Donación de Órganos Postmortem, desarrollado y validado en México.<sup>7</sup> Consta de 21 reactivos tipo Likert de cinco puntos (1, totalmente en desacuerdo; 5, totalmente de acuerdo) con tres subescalas:
  - a) Actitudes favorables, que se refieren a la importancia de la donación de órganos (siete reactivos, por ejemplo, es satisfactorio que los órganos puedan servir a otros, incluso si son extraños).
  - b) Actitudes desfavorables, que reflejan rechazo hacia la donación de órganos (nueve reactivos, por ejemplo, me da miedo que al morir se donen mis órganos).
  - c) Desconfianza, que sugiere escepticismo respecto a la gestión del proceso de donación-trasplante de órganos (cinco reactivos, por ejemplo, desconfío de las instituciones donde se realizan trasplantes de órganos).

El alfa de Cronbach de los tres factores en el presente estudio osciló entre 0.79 y 0.88.

Finalmente, los participantes respondieron si habían recibido alguna formación sobre donación de órganos (curso, seminario o taller); en caso afirmativo, especificaron de qué tipo y su duración.

Los datos se analizaron con la prueba de chi cuadrada y debido a la no normalidad de los datos, con U de Mann-Whitney para hacer comparaciones entre los grupos. Por medio de un modelo de ecuaciones estructurales se analizó el efecto del conocimiento sobre actitudes favorables, desfavorables, de desconfianza, y la disposición a donar órganos al morir. El método de estimación fue el de mínimos cuadrados ponderados por la diagonal.

## Resultados

La muestra estuvo compuesta por 219 médicos, cuyas características se describen en la Tabla 1. La mayoría de los participantes indicaron estar dispuestos a donar sus órganos al morir: 88.8 % (n = 119) de los médicos del hosp-DO y 78.8 % (n = 67) del hosp-no DO. De ellos, 44.1 % (n = 82) había firmado un documento oficial (tarjeta de donador o licencia de donador).

Cuarenta y un médicos (18.7 %) tuvieron alguna formación sobre donación de órganos (19.4 % del hosp-DO y 17.6 % del hosp-no DO). La mayoría solo había asistido a una sola plática o un taller de menos

**Tabla 1. Características sociodemográficas de médicos encuestados acerca de la donación de órganos**

Característica	Tipo de hospital de adscripción			
	Hosp-DO		Hosp-no DO	
	n	%	n	%
Edad (media ± DE)	37.35 ± 11.88		36.17 ± 16.28	
Sexo				
Mujer	58	43.3	43	50.6
Hombre	76	56.7	42	49.4
Religión				
Católica	84	62.7	52	61.2
Derivada del cristianismo	4	3	5	5.9
Otra	1	0.7	1	1.2
Ninguna	19	14.2	16	18.8
Sin respuesta	26	19.4	11	12.9
Grado				
Médico general	47	35.1	37	43.5
Médico especialista	87	64.9	48	56.5

Hosp-DO: hospital en el que se lleva a cabo donación de órganos;

Hosp-no DO: hospital en el que no se lleva a cabo donación de órganos.

de un día (65.9 %, n = 27). Solo siete participantes habían tomado un curso de dos a cinco días y otros siete de más duración.

En la Tabla 2 se detalla la frecuencia de respuestas correctas e incorrectas de cada reactivo del cuestionario de conocimientos. La mayoría de los médicos sabía que los donadores con muerte cerebral son los que pueden donar más órganos. Casi 80 % reconoció su definición; sin embargo, más de 30 % del grupo hosp-no DO creía que algunos enfermos se pueden recuperar de la muerte cerebral (p = 0.011 al comparar médicos de ambos hospitales) y más de 20 % no sabía que la muerte cerebral es un criterio de muerte legalmente reconocido (p = 0.002 al comparar los médicos de ambos hospitales).

Respecto a las creencias que afectan la disposición a donar, más de 40 % de los participantes creía que las religiones derivadas del cristianismo se oponen a la donación de órganos. En cuanto a los criterios para ser donador, la mayoría de los participantes sabía que el trasplante de órganos es viable entre personas que no son familiares; sin embargo, la mayoría también creía que existe un límite de edad para donar y aproximadamente la mitad, que tener una enfermedad cardiovascular es una contraindicación para la donación. Solo hubo dos reactivos en los que hubo una diferencia significativa entre los médicos de ambos hospitales.

No hubo diferencias significativas al comparar el conocimiento global de los médicos que habían

**Tabla 2. Conocimientos de médicos encuestados acerca de la donación cadavérica de órganos**

Reactivo	Tipo de hospital de adscripción	Incorrecto		Correcto (%)			
		n	%	n	%		
¿De qué tipo de donador se pueden extraer más órganos para trasplante?	Hosp-OD	19	14.2	115	85.8		
	Hosp-no OD	18	21.2	67	78.8		
Verdadero/falso: la donación de órganos o tejidos desfigura el cuerpo de tal manera que no es posible realizar un funeral con el ataúd abierto.	Hosp-OD	8	6	126	94		
	Hosp-no OD	4	4.7	81	95.3		
Verdadero/falso: las religiones derivadas del cristianismo (entre ellas la católica) se oponen a la donación de órganos y tejidos.	Hosp-OD	54	40.3	80	59.7		
	Hosp-no OD	38	44.7	47	55.3		
Verdadero/falso: la muerte cerebral es el cese irreversible y total de todas las funciones cerebrales, incluidas las del tallo cerebral.	Hosp-OD	21	15.7	113	84.3		
	Hosp-no OD	17	20	68	80		
Verdadero/falso: hay personas que se han recuperado de la muerte cerebral.	Hosp-OD	23	17.2	111	82.8		
	Hosp-no OD	28	32.9	57	67.1		
Verdadero/falso: la muerte cerebral es un criterio de muerte reconocido legalmente	Hosp-OD	10	7.5	124	92.5		
	Hosp-no OD	20	23.5	65	76.5		
Verdadero/falso: el trasplante de órganos es viable solo entre familiares	Hosp-OD	8	6	126	94		
	Hosp-no OD	12	14.1	73	85.9		
Verdadero/falso: hay una edad límite para donar órganos y tejidos.	Hosp-OD	96	71.6	38	28.4		
	Hosp-no OD	52	61.2	33	38.8		
Verdadero/falso: tener una enfermedad cardiovascular es una contraindicación para ser donador de órganos.	Hosp-OD	56	41.8	78	58.2		
	Hosp-no OD	41	48.2	44	51.8		
	Tipo de hospital de adscripción	5-8 errores		1-4 errores		0 errores	
		n	%	n	%	n	%
Órganos que pueden ser trasplantados*	Hosp-DO	5	3.7	117	87.3	12	9
	Hosp-no DO	4	4.7	76	89.4	5	5.9

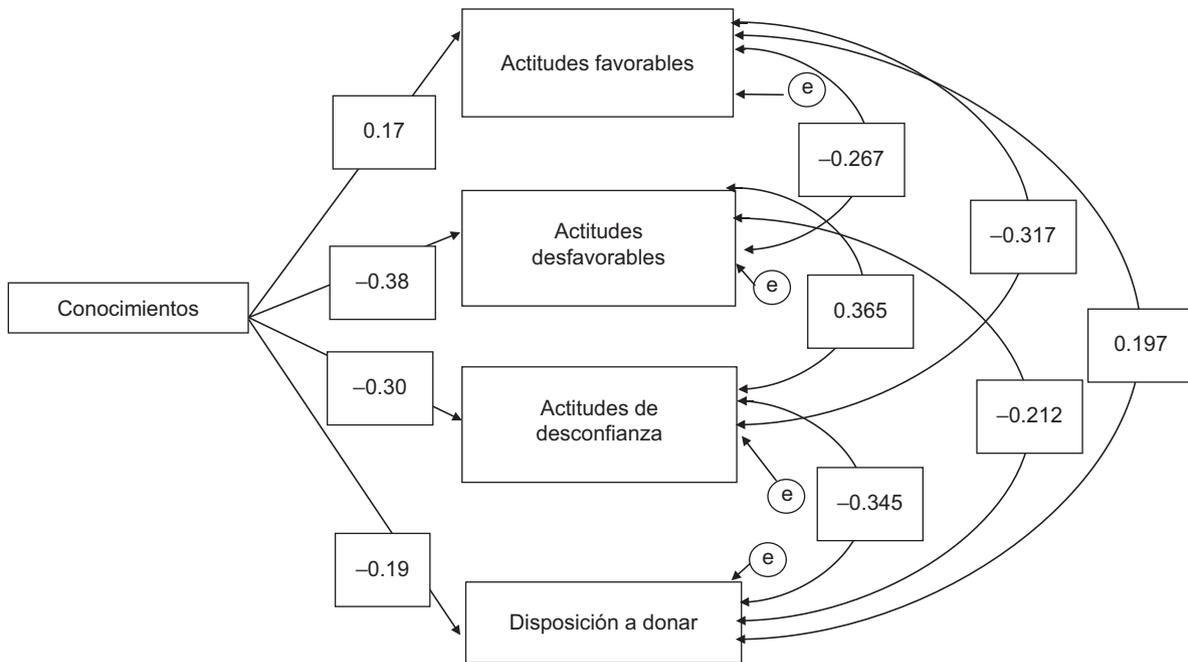
\*Este reactivo fue calificado de acuerdo con el número de errores cometidos al señalar los órganos que se pueden trasplantar. Hosp-DO: hospital en el que se lleva a cabo donación de órganos; Hosp-no DO: hospital en el que no se lleva a cabo donación de órganos.

recibido o no alguna formación sobre donación de órganos.

En cuanto a las actitudes hacia la donación de órganos, las actitudes favorables fueron las que puntuaron más alto, seguidas por la desconfianza y, finalmente, por las actitudes desfavorables. Los médicos del hosp-DO mostraron menos actitudes de desconfianza que los del hosp-no DO (rango medio de 99.50 a 126.55, respectivamente;  $p = 0.002$ ). Las actitudes no difirieron entre los participantes que habían

recibido capacitación sobre donación de órganos y los que no.

La Figura 1 ilustra el modelo propuesto que explica la influencia del conocimiento acerca de la donación sobre las actitudes y la voluntad de ser donador. Los índices de bondad de ajuste (índice de ajuste comparativo, índice de Tucker-Lewis, error de aproximación cuadrático medio y residual cuadrático medio estandarizado) revelaron un ajuste adecuado a los datos. El conocimiento se asoció negativamente a las actitudes



**Figura 1.** Propuesta de modelo de la influencia de los conocimientos generales acerca de la donación de órganos sobre las actitudes hacia ese procedimiento y en la disposición a ser donador.

desfavorables y de desconfianza, mientras que se asoció positivamente a las actitudes favorables y a la disposición a ser donador.

## Discusión

Las mayores deficiencias en el conocimiento de los médicos se relacionaron con los criterios médicos para ser donador, ya que la mayoría creyó que había un límite de edad. En un estudio también realizado en México, pero entre población general, se encontró que numerosas personas de 65 años o más creían que no podían ser donadoras porque sus órganos “ya no sirven”.<sup>8</sup> Esta creencia debe ser corregida, y el personal médico podría encargarse de esta tarea si estuviera preparado adecuadamente. Cabe mencionar que más de 50 % de los donadores en España durante 2019 fueron adultos mayores.<sup>9</sup>

Aunque la mayoría de los participantes reconoció la definición de muerte cerebral, numerosos médicos del hosp-no DO no entendían completamente el concepto ya que creían que un paciente puede recuperarse de la muerte cerebral. Si los médicos no comprenden el concepto de muerte cerebral, pueden transmitir la idea de que un paciente con muerte cerebral no está realmente muerto. De hecho, una barrera para la donación de órganos, incluso para estudiantes

de medicina, es la creencia de que la extracción de órganos se realiza antes de la muerte.<sup>10</sup>

Casi la mitad de los participantes creyó que las religiones derivadas del cristianismo se oponen a la donación de órganos. En el estudio realizado con población general en México,<sup>8</sup> se encontró que esta creencia es una barrera para la donación. Es importante corregir esta idea, porque los dogmas de las religiones cristianas tienen una influencia significativa en los mexicanos. Posiblemente, los profesionales de la salud estarían en condiciones de ayudar al respecto si unieran esfuerzos con el personal eclesástico y estuvieran bien informados sobre los aspectos médicos y religiosos de la donación.

Únicamente cerca de 20 % de los participantes había recibido alguna capacitación sobre donación de órganos, pero en la mayoría de los casos la duración fue de menos de un día. Esto podría explicar por qué no se identificaron diferencias en los conocimientos o actitudes entre los participantes que habían recibido o no capacitación acerca de la donación de órganos. Se debe fomentar la capacitación para que los médicos coadyuven a aumentar la tasa de donación. De hecho, los estudiantes de medicina han manifestado su necesidad de recibirla.<sup>5</sup> Es fundamental que los médicos adquieran, además de conocimientos, herramientas de comunicación para acercarse a los

familiares de los potenciales donadores y discutir la posible donación con sus pacientes.

Los resultados de las actitudes reflejan que los participantes reconocen los beneficios de la donación de órganos. Sin embargo, las actitudes desfavorables no estuvieron ausentes y los médicos también mostraron actitudes de desconfianza, especialmente en el hosp-no DO, probablemente porque pueden estar menos familiarizados con el tema al trabajar en una institución en la que no se realiza la procuración de órganos. De hecho, hubo menos médicos de este hospital que aceptaron participar en el estudio y que estuvieron dispuestos a ser donadores.

Aunque la mayoría de los médicos estaban dispuestos a donar sus órganos, pocos se encontraban registrados. Si los médicos tuvieran una tarjeta de donador podrían convertirse en modelos a seguir<sup>11</sup> y ayudar a las personas a comprender los beneficios de estar registrados como donadores. Aunque los familiares de los posibles donadores tienen la resolución final sobre la donación, una tarjeta puede ayudar en la toma de decisiones porque el paciente recién fallecido expresó con anterioridad su voluntad.

El conocimiento general sobre la donación de órganos fue un predictor significativo tanto de la disposición de ser donador como de las actitudes hacia la donación de órganos, principalmente de actitudes desfavorables y de desconfianza. Los reactivos que comprenden las actitudes desfavorables se relacionan con el componente afectivo de las actitudes, que predice conductas que anteceden a la donación, al contrario del componente cognitivo de las actitudes favorables.<sup>12</sup> Considerando la influencia de los médicos en la sociedad, es importante disminuir sus actitudes desfavorables y de desconfianza para que puedan incentivar la donación de órganos.

Finalmente, es importante considerar algunas limitaciones del estudio y algunas sugerencias. En futuras investigaciones se recomienda considerar otras variables como las experiencias personales relacionadas con la donación o trasplante de órganos. Además, se deben incluir otros profesionales de la salud que se encuentren en contacto tanto con los potenciales donadores como con sus familiares.

## Conclusión

Este estudio evidencia la necesidad de diseñar más programas dirigidos a médicos, para que estos puedan disponer de las herramientas adecuadas que les

permita fomentar la cultura de la donación de órganos.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no 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. Council of Europe. International figures on donation and transplantation. Newsletter Transplant. 2019;25:1-32.
2. Lomero MM, Rasero MJ, Fuentes L, Jaume M. Knowledge and attitude of health personnel at the Garraf Health Consortium regarding donation and transplantation. Transplant Proc. 2015;47:2318-2321.
3. Shahsavarinia K, Tagizadieh A, Pouraghaei M, Soleimanpour H, Kakaie F, Sanaie S, et al. Assessment of attitude and knowledge of personnel in the intensive care unit of Tabriz University of Medical Sciences Hospitals toward organ donation. Transplant Proc. 2016;48:2577-2581.
4. Akpinar B, Ordin YS. Attitudes of the third-year nursing students toward organ donation: cross-sectional study. Transplant Proc. 2017;49:1698-1701.
5. Marván ML, Orihuela-Cortés F, Álvarez A. General knowledge and attitudes towards organ donation in a sample of Mexican medical and nursing students. Rev Cienc Salud. 2020;18:1-19.
6. Guerra-Sáenz EK, Narváez-Navarro ÁG, Hernández-López AC, Bello SJ, Ruiz-Cantú G, Cordero-Pérez P, et al. Actitud hacia la donación y el trasplante de órganos y tejidos de tres instituciones de salud. Gac Med Mex. 2016;152:688-696.
7. Jasso K, Lagunes-Córdoba R, Martínez JM, Marván ML. Desarrollo de un cuestionario de actitudes hacia la donación de órganos postmortem. Psicol Salud. 2018;28:195-205.
8. Marván ML, Álvarez-del Río A, Jasso K, Santillán-Doherty P. Psychosocial barriers associated with organ donation in Mexico. Clin Transplant. 2017;31:e13112.
9. Organización Nacional de Trasplantes [internet]. España: Actividad de donación y trasplante; 2021. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/DOSSI180121114055629.pdf>
10. Sebastián-Ruiz MJ, Guerra-Sáenz EK, Vargas-Yamanaka AK, Barboz-Quintana O, Ríos-Zambudio A, García-Cabello R, et al. Actitud y conocimiento sobre donación de órganos de estudiantes de medicina de una universidad pública del noreste de México. Gac Med Mex. 2017;153:432-442.
11. Sayedalamin Z, Imran M, Almutairi O, Lamfon M, Alhawwar M, Baig M. Awareness and attitudes towards organ donation among medical students at King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia. J Pak Med Assoc. 2017;67:534-537.
12. van den Berg H, Manstead AS, Van der Pligt J, Wigboldus D. The role of affect in attitudes toward organ donation and donor-relevant decisions. Psychol Health. 2005;20:789-802.

# Impacto de infecciones y enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en la supervivencia del injerto y del paciente en un programa de trasplante renal en México

Emmanuel E. Pérez-Granados,<sup>1</sup> Ernesto Díaz-Chávez,<sup>2</sup> José A. Álvarez,<sup>3</sup> Alejandro E. Macías,<sup>4</sup> Virginia Arreguín,<sup>4</sup> Lizeth G. Gutiérrez-Canales,<sup>5</sup> Karen I. Gutiérrez-Aguirre,<sup>5</sup> Valeria E. Mosiño-Salas,<sup>4</sup> Ignacio Méndez-Gómez-Humaran<sup>5</sup> y Eduardo Guaní-Guerra<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nefrología, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, Guanajuato; <sup>2</sup>Unidad de Trasplantes, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, Guanajuato; <sup>3</sup>Departamento de Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, Guanajuato; <sup>4</sup>Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato, Guanajuato; <sup>5</sup>Centro de Investigación en Matemáticas, Unidad de Aguascalientes, Aguascalientes. Mexico

## Resumen

**Introducción:** Los tratamientos inmunosupresores han mejorado las tasas de supervivencia del injerto y del paciente, pero pueden incrementar las infecciones postrasplante. **Objetivos:** Analizar los datos de pacientes con trasplante renal y describir las bacterias responsables de las infecciones que presentan. **Métodos:** Estudio observacional, longitudinal y analítico de 103 pacientes sometidos a trasplante renal. El periodo de seguimiento fue de  $5.07 \pm 1.28$  años. **Resultados:** La tasa de mortalidad fue de 10.68 % y la de pérdida del injerto de 14.56 %. Respecto al riesgo de muerte del receptor, el modelo de regresión de Cox mostró un cociente de riesgo (HR, hazard ratio) de 5.66 en los pacientes con cultivo bacteriano positivo y de 2.22 en aquellos con cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE); en cuanto a la pérdida del injerto, el HR fue de 4.59 en quienes tuvieron cultivo bacteriano positivo y de 4.25 en aquellos con cepas productoras de BLEE. **Conclusiones:** Se encontró riesgo significativo de muerte en receptores de trasplante renal con cultivo bacteriano positivo y mayor riesgo de pérdida del injerto en aquellos con cultivo bacteriano positivo y aislamiento de cepas productoras de BLEE. La tasa de enterobacterias productoras de BLEE es alta, por ello son necesarias estrategias más estrictas para controlar del uso de antibióticos.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedades infecciosas. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. Farmacorresistencia. Supervivencia del injerto. Trasplante renal.

## Impact of infections and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae on graft and patient survival in a kidney transplantation program in Mexico

### Abstract

**Introduction:** Immunosuppressive treatments have improved graft and patient survival rates, but can increase the incidence of post-transplant infections. **Objectives:** To analyze data from kidney transplant patients and describe the pathogens responsible for the infections they experience. **Methods:** Longitudinal, analytical, observational study of 103 patients who underwent kidney transplantation. The follow-up period was  $5.07 \pm 1.28$  years. **Results:** Overall mortality rate was 10.68% and graft loss

#### Correspondencia:

\*Eduardo Guaní-Guerra

E-mail: eduardoguaní@yahoo.com.mx

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/>).

Fecha de recepción: 15-02-2022

Fecha de aceptación: 27-04-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000055

Gac Med Mex. 2022;158:305-311

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

rate was 14.56%. Regarding recipient risk of death, the Cox regression model showed a hazard ratio (HR) of 5.66 for positive bacterial cultures and 2.22 for positive extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing strains; as for graft loss, HR was 4.59 in those with positive bacterial cultures and 4.25 in those who were positive for ESBL-producing strains. **Conclusions:** Significant death risk was found in kidney transplant recipients with positive bacterial cultures and an increased risk of graft loss in those with positive bacterial cultures and in those who were positive for ESBL-producing Enterobacteriaceae isolates. The rate of ESBL-producing Enterobacteriaceae is high, and stricter strategies are therefore necessary to control the use of antibiotics.

**KEYWORDS:** Infectious diseases. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Drug resistance. Graft survival. Kidney transplantation.

## Introducción

Actualmente, el trasplante renal es la modalidad terapéutica preferida para los pacientes con enfermedad renal crónica.<sup>1</sup> La introducción de nuevos tratamientos inmunosupresores ha mejorado las tasas de supervivencia del injerto y del paciente. Irónicamente, los efectos secundarios de los inmunosupresores desempeñan un papel importante en la morbilidad y mortalidad a largo plazo debido a que aumentan el número de infecciones postrasplante.<sup>2,3</sup>

En México, se carece de suficientes estudios sobre la epidemiología del trasplante renal. Los objetivos del presente estudio fueron recolectar y analizar datos de pacientes con trasplante renal en un hospital de tercer nivel ubicado en el centro de México y describir los agentes patógenos implicados en las infecciones que presentan.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y descriptivo de 103 pacientes sometidos a trasplante renal en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. Los pacientes fueron seguidos durante un periodo promedio de  $5.07 \pm 1.28$  años.

Para cada aislamiento se realizó la prueba de susceptibilidad antimicrobiana mediante el método de difusión en disco conforme a las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (2014). La producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se determinó mediante la prueba de difusión en doble disco con cefotaxima (30 mg) y ceftazidima (30 mg), sola y en combinación con ácido clavulánico (10 mg) (BBL®, BD®, Ciudad de México, México).

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (número de aprobación 020-10). Los participantes

suministraron su consentimiento informado por escrito. Los datos de privacidad y confidencialidad de los pacientes se mantuvieron de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Las variables cuantitativas se describieron mediante media  $\pm$  y desviación estándar, y los datos categóricos mediante frecuencias absolutas y relativas. Se utilizó una tabla de supervivencia de Kaplan-Meier para estimar las tasas de supervivencia del injerto y del paciente según el tipo de donante. Un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por edad sirvió para evaluar las tasas diferenciales de supervivencia del injerto y de los pacientes según el tipo de donante. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA 15. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

En el estudio se incluyeron 103 pacientes, 74 varones (71.84 %) y 29 mujeres (28.16 %). El trasplante renal de donante vivo fue el más frecuente, en 64.1 %. Tras el periodo de seguimiento se registró la pérdida del injerto en 15 individuos y la defunción de 11 (Tabla 1).

El análisis de Kaplan-Meier mostró que las tasas de supervivencia de los pacientes que recibieron trasplantes de órganos de donantes vivos a uno, tres y cinco años fueron de 98.5, 98.5 y 97 %, respectivamente; la supervivencia de los receptores de trasplantes de órganos de donantes fallecidos fue de 86, 81 y 78 %.

Para realizar el modelo de regresión de Cox se consideraron los trasplantes de donadores vivos relacionados y vivos no relacionados como un único grupo. Al ajustar la regresión solo por la edad del receptor, el cociente de riesgo (HR, *hazard ratio*) fue de 0.31 (IC 95 % = 0.07-1.33,  $p = 0.115$ ) en los receptores de trasplante de donadores vivos y de 3.04 (IC 95 % = 0.69-13.32  $p = 0.141$ ) en aquellos de donador fallecido.

**Tabla 1. Características generales de los pacientes del estudio**

Característica	Grupo de estudio (n = 103)	
Sexo masculino/femenino (n/n)	74/29	
	Media ± DE	
Edad promedio al inicio del estudio (años)	26.97 ± 13.36	
Tiempo de isquemia en frío en injertos de donadores vivos (minutos)	67.94 ± 33.94	
Tiempo de isquemia en frío en injertos de donadores fallecidos (minutos)	860.62 ± 159.96	
	n	%
Etiología de la enfermedad renal crónica		
Idiopática	83	80.6
Diabetes mellitus tipo I y II	4	3.9
Hipertensión arterial sistémica	2	1.9
Glomerulonefritis	3	2.9
Enfermedad poliquística renal	2	1.9
Otras	9	8.74
Terapia de reemplazo renal previa al trasplante renal		
Hemodiálisis	62	60.19
Diálisis peritoneal	41	39.81
Tipo de donación		
Vivo relacionado	61	59.2
Vivo no relacionado	5	4.9
Fallecido	37	35.9
Técnica de anastomosis ureteral de Lich-Gregoir	103	100
Complicaciones quirúrgicas	9	8.73
Inducción del tratamiento inmunosupresor		
Basiliximab	47	45.63
Rituximab	1	0.97
Sin inducción	55	53.40
Inmunosupresión de mantenimiento		
Ciclosporina-micofenolato-prednisona	68	66
Tacrolimus-micofenolato-prednisona	27	26.2
Micofenolato-prednisona	8	7.8
Riesgo de infección por citomegalovirus		
Bajo	7	6.80
Intermedio	80	77.67
Alto	16	15.53
Pacientes que desarrollaron enfermedad por citomegalovirus	4	3.9
Antecedentes de rechazo de injerto renal	14	13.59
Pérdida del injerto	15	14.56
Tasa de mortalidad global	11	10.68
Causa de muerte (n = 11)		
Falla orgánica múltiple	3	27.27
Neumonía	3	27.27
Neoplasias malignas	2	18.18
No reportada	2	18.18
Complicaciones relacionadas con el trasplante	1	9.09
Supervivencia global del injerto renal al final del estudio	84	81.55
Supervivencia global de los receptores del trasplante renal al final del estudio	92	89.32

Las tasas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier de los injertos de donadores vivos a uno, tres y cinco años fueron de 97, 94 y 91 %, respectivamente; y las de los injertos de donadores fallecidos fueron de 91, 81 y 78 %. Mediante la regresión de Cox ajustada por edad, el HR fue de 0.39 (IC 95 % = 0.13-1.15, p = 0.089) en los receptos de injertos de donadores vivos, y de 2.44 (IC 95 % = 0.81-7.31 p = 0.110) en los receptos de injertos de donante fallecido (Tabla 2).

En la regresión de Cox, los parámetros bioquímicos y otras variables reportadas en la Tabla 3 no demostraron riesgo protector o predictivo en la supervivencia del injerto o del paciente.

Se realizaron 467 cultivos microbianos, de los cuales se obtuvo aislamiento positivo en 85 (18.2 %). *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuentemente reportado, 38 aislamientos, de los cuales 16 (42.1 %) eran productores de BLEE (Tabla 4).

De los 103 pacientes, 28 (27.18 %) tuvieron al menos un cultivo bacteriano positivo. El número de aislamientos positivos osciló entre uno y nueve por paciente, con una media de 3.32 ± 2.75, respectivamente.

Característicamente, el modelo de regresión de Cox correspondiente a la tasa de supervivencia de los pacientes mostró un HR = 5.66 (IC 95 % = 1.42-22.50, p = 0.014) en los pacientes con cultivo bacteriano positivo, y HR = 2.22 (IC 95 % = 0.45 -11.06 p = 0.329) en aquellos con cepas productoras de BLEE (Tabla 2, Figuras 1 y 2)

En cuanto a la supervivencia del injerto, se observó HR = 4.59 (IC 95 % = 1.57-13.41, p = 0.005) en los pacientes con cultivo bacteriano positivo y HR = 4.25 (IC 95 % = 1.17-15.49, p = 0.028) en aquellos con cepas productoras de BLEE (Tabla 2, Figuras 3 y 4).

## Discusión

En nuestro estudio, la proporción de trasplantes de donador vivo fue de 64.1 % y la de donador fallecido de 35.9 %, lo cual concuerda con los registros del informe anual del Centro Nacional de Trasplantes de México de 2019, que cita un total de 2959 trasplantes renales realizados en el país, 69.28 % de donantes vivos y 30.72 % de donantes fallecidos.<sup>4</sup> Por el contrario, el Sistema de Datos Renales de Estados Unidos informó que de los 29,450 trasplantes renales efectuados en Estados Unidos durante 2017, 28 % provino de donantes vivos y 72 % de donantes fallecidos.<sup>5</sup> Las diferencias culturales respecto a la donación de órganos podrían explicar la

**Tabla 2.** Riesgo de muerte del receptor de trasplante renal y riesgo de pérdida del injerto en relación con el tipo de donador, cultivos bacterianos y cultivos bacterianos positivos para cepas productoras de BLEE

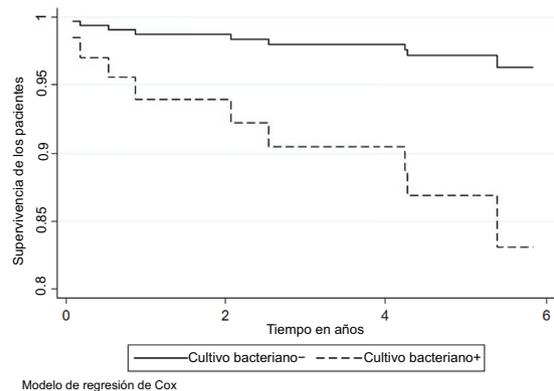
	HR	p*	IC 95%
Receptores de trasplante renal			
Donador vivo relacionado	0.31	0.115	0.07-1.33
Donador fallecido	3.04	0.141	0.69-13.32
Cultivo bacteriano+	5.66	0.014	1.42-22.50
BLEE+	2.22	0.329	0.45-11.06
Injerto renal			
Donador vivo relacionado	0.39	0.089	0.13-1.15
Donador fallecido	2.44	0.110	0.81-7.31
Cultivo bacteriano+	4.59	0.005	1.57-13.41
BLEE+	4.25	0.028	1.17-15.49

\*Modelo de riesgo proporcional de regresión de Cox ajustado por edad.  
BLEE: betalactamasa de espectro extendido; HR: hazard ratio; IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %.

**Tabla 3.** Parámetros bioquímicos de 103 pacientes antes de la realización de trasplante renal

Parámetro	Media ± DE
Hemoglobina (g/dL)	10.83 ± 2.39
Hemoglobina corpuscular media (g/dL)	33.37 ± 1.42
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	90.74 ± 10.65
Leucocitos×10 <sup>9</sup> /L	5926.16 ± 2582.302
Plaquetas×10 <sup>9</sup> /L	183.38 ± 96.34
Glucosa (mg/dL)	93.13 ± 24.15
Urea (mg/dL)	123.88 ± 51.37
Creatinina (mg/dL)	12.67 ± 10.35
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dL)	58.32 ± 25.11
Ácido úrico (mg/dL)	6.0 ± 1.86
Albumina (g/dL)	3.82 ± 0.82
Colesterol (mg/dL)	164.40 ± 39.79
Sodio (mmol/L)	140.78 ± 3.57
Potasio (mmol/L)	5.53 ± 4.50
Cloro (mg/dL)	98.45 ± 11.07
Calcio (mg/dL)	8.84 ± 0.98
Fósforo (mg/dL)	7.41 ± 7.00
Producto calcio-fósforo, CaxP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	57.03 ± 28.28

mayor proporción de trasplantes de riñón de donantes fallecidos en ese país en comparación con México.



**Figura 1.** Tasa de supervivencia de los pacientes con trasplante renal respecto al cultivo bacteriano positivo. En el modelo de regresión de Cox ajustado por la edad del receptor, el HR fue de 5.66 (IC 95 % = 1.42-22.50, p = 0.014) en aquellos con cultivo bacteriano positivo.

La tasa de supervivencia global de los pacientes posterior al trasplante renal en nuestro estudio fue de 89.32 %, similar a la reportada en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde se indican tasas de supervivencia a cinco años de 86.8 y 91.8 %, respectivamente;<sup>6,7</sup> y más alta que la informada en el registro renal español en 2013, en el que la tasa de supervivencia de los pacientes a cinco años fue de 57 %.<sup>8</sup>

La tasa de supervivencia de los pacientes que recibieron trasplantes de donantes vivos a uno y cinco años fueron de 98.5 y 97 %, respectivamente; en cambio, las tasas de supervivencia de quienes recibieron trasplantes de órganos de donadores fallecidos fueron de 86 y 78 %. Mejores tasas de supervivencia en pacientes e injertos de donantes vivos ya habían sido reportadas previamente por otros investigadores, por ejemplo, Wang *et al.* encontraron tasas de supervivencia de 98.7 y 93.1 % a uno y cinco años en receptores de donadores vivos; mientras que en receptores de donadores fallecidos, las tasas de supervivencia fueron de 97 y 86.1 %.<sup>9</sup>

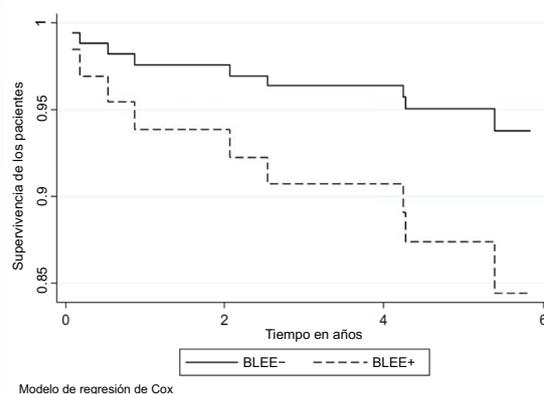
En nuestro estudio, la tasa de supervivencia de injertos de donadores vivos a uno y cinco años fue de 97 y 91 %, respectivamente; y la de injertos procedentes de donante fallecidos, de 91 y 78 %. Similar a nuestro estudio, Wang *et al.* reportaron tasas de supervivencia más bajas en los injertos de donadores fallecidos, de 92.5 y 72.4 % a uno y cinco años, en comparación con 97.2 y 84.6 % en el aloinjerto de los trasplantes de donadores vivos.

En trasplante renal, la infección del tracto urinario es la enfermedad infecciosa más frecuente posterior

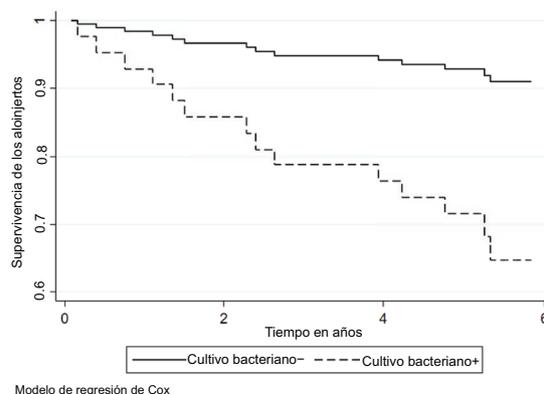
**Tabla 4. Cultivos bacterianos posteriores el trasplante renal**

Tipo de cultivo (n = 467)	Cultivo bacteriano positivo	Microorganismos aislados	n	%
Urocultivo (n = 226)	46 (20.4 %)	<i>Escherichia coli</i>	30	65.2
		BLEE+ <i>Escherichia coli</i>	12	40
		<i>Klebsiella sp.</i>	9	19.56
		BLEE+ <i>Klebsiella sp.</i>	5	55.5
		<i>Pseudomonas sp.</i>	2	4.35
		<i>Candida no albicans</i>	3	6.52
		<i>Acinetobacter urae</i>	1	2.17
		<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	2.17
Hemocultivo (n = 143)	16 (11.2 %)	<i>Escherichia coli</i>	6	37.5
		BLEE+ <i>Escherichia coli</i>	3	50
		<i>Burkholderia cepacia</i>	4	25
		<i>Staphylococcus aureus</i>	3	18.8
		MRSA	0	0
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	6.3
		BLEE+ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	100
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1	6.3
		<i>Staphylococcus warneri</i>	1	6.3
Cultivo de esputo/ lavado bronquial (n = 21)	4 (19.05 %)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	75
		<i>Escherichia coli</i>	1	25
		BLEE+ <i>Escherichia coli</i>	1	100
Líquido pleural (n = 14)	4 (28.57 %)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	50
		<i>Acinetobacter iwoffii</i>	1	25
		<i>Serratia marcescens</i>	1	25
Secreción de herida (n = 16)	8 (50 %)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	87.5
		BLEE+ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	28.57
		<i>Candida albicans</i>	1	12.5
Punta de catéter venoso central (n = 8)	3 (37.5 %)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	33.3
		<i>Burkholderia cepacia</i>	1	33.3
		<i>Escherichia coli</i>	1	33.3
Líquido peritoneal (n = 5)	2 (40 %)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	100
Biopsia de tejidos (n = 2)	2 (100 %)	<i>Escherichia faecalis</i>	1	50
		<i>Nocardia sp.</i>	1	50
Otros (n = 36)	0 (0 %)	—	—	—

BLEE: betalactamasas de espectro extendido.



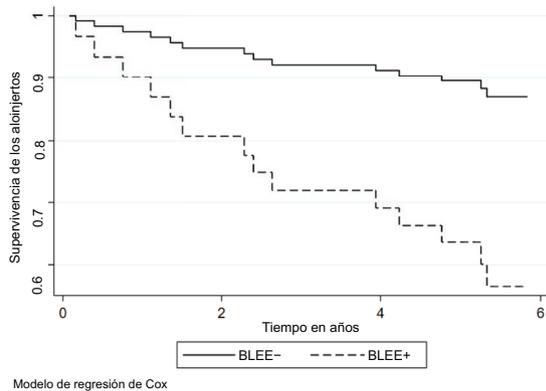
**Figura 2.** Tasa de supervivencia de los pacientes con trasplante renal respecto a las cepas productoras de BLEE positivas o negativas. En el modelo de regresión de Cox ajustado por la edad del receptor, el cociente de riesgo fue de 2.22 (IC 95 % = 0.45-11.06, p = 0.329) en aquellos con cepas BLEE positivas. BLEE: betalactamasas de espectro extendido.



**Figura 3.** Tasa de supervivencia de los aloinjertos en los receptores de trasplante renal respecto al cultivo bacteriano positivo o negativo. En el modelo de regresión de Cox ajustado por la edad del receptor, el HR fue de 4.59 (IC 95 % = 1.57-13.41, p = 0.005) en los pacientes con cultivo bacteriano positivo.

a la cirugía; 46 (54.12 %) de los 85 cultivos microbianos positivos procedían de aislamientos en orina. En otros estudios, la frecuencia de infección del tracto urinario tras el trasplante renal ha oscilado entre 35 y 79 %.<sup>3</sup> *Escherichia coli* fue el uropatógeno más frecuentemente en las infecciones del tracto urinario. En dos análisis diferentes, la proporción de *Escherichia coli* aislada en los cultivos de orina fue de 32 y 31 %, <sup>10,11</sup> mientras que en nuestro estudio la proporción fue de 65 %, considerablemente superior.

En total se identificaron 16 hemocultivos positivos (18.82 %). Esto es importante, ya que la infección del torrente sanguíneo es una complicación



**Figura 4.** Tasa de supervivencia alogénica en receptores de trasplantes renal respecto a las cepas productoras de BLEE positivas o negativas. En el modelo de regresión de Cox ajustado por la edad del receptor, el cociente de riesgo fue de 4.25 (IC 95 % = 1.17-15.49,  $p = 0.028$ ) en los pacientes con cepas BLEE positivas. BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

potencialmente mortal en los receptores de trasplantes de órganos sólidos. Su incidencia oscila entre 8.6 y 26 %, dependiendo del tipo de trasplante.<sup>12</sup> *Escherichia coli* fue el patógeno más frecuentemente aislado, en 37.5 %, lo que coincide con otros estudios, por ejemplo, hospitales de Grecia y Londres han informado frecuencias de 23 y 46.6 %, respectivamente.<sup>13,14</sup>

La prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE ha aumentado en los pacientes con trasplante renal en los últimos años.<sup>15</sup> En nuestro estudio, la frecuencia global de cepas positivas para BLEE en los cultivos de orina fue de 37 %. En 2017, Masoomeh *et al.* informaron la presencia de enterobacterias productoras de BLEE en 58.3 % de receptores iraníes con infección del tracto urinario. El mismo estudio encontró 30.6 % de cepas de *Escherichia coli* positivas a BLEE,<sup>16</sup> lo que coincide con el 40 % observado en nuestro estudio.

Encontramos que la proporción de *Escherichia coli* productora de BLEE en los hemocultivos fue de 50 %. En 2018, Cowan *et al.* informaron que ninguno de los aislamientos de hemocultivos de *Escherichia coli* produjo betalactamasas de espectro extendido.<sup>17</sup> De ahí que esta sea un área por mejorar en nuestro hospital, ya que las enterobacterias productoras de BLEE se han asociado a mayor mortalidad en los pacientes con trasplante.

Se identificó que 27.18 % de los pacientes del estudio tuvieron al menos un cultivo positivo; el número de aislados positivos osciló entre uno y nueve por paciente, con una media de  $3.32 \pm 2.75$ . Estos

resultados son similares a los de Cowan *et al.*, quienes registraron que 31 % tenía al menos un cultivo positivo y el número de infecciones oscilaba entre uno y 10 por paciente, con una media de 2.3.<sup>17</sup>

En nuestro estudio, 3.9 % de los receptores de riñón presentó enfermedad por citomegalovirus histológicamente demostrada. Alangaden *et al.* y Cowan *et al.* no encontraron casos de enfermedad invasiva por citomegalovirus en los tejidos.<sup>3,17</sup> Lo anterior probablemente se deba al uso más agresivo de los agentes antivirales y a que 93.2 % de nuestros pacientes fueron clasificados con riesgo intermedio o alto de infección por citomegalovirus antes del trasplante.

En este estudio, las principales causas de muerte fueron neumonía y disfunción orgánica, en 27.27 % cada una. Este resultado coincide con los de otros reportes de países en desarrollo, donde las enfermedades infecciosas son la principal causa de muerte, por ejemplo, en la India, Prakash *et al.* informaron que la sepsis era la causa más común de muerte, en 37 %.<sup>18</sup> Por el contrario, en Estados Unidos, Awan *et al.* observaron que las enfermedades cardiovasculares constituyen las principales causas de muerte (24.7 %), seguidas de las complicaciones infecciosas (15.2 %).<sup>19</sup>

El hecho de que las infecciones fueran de las principales causas de muerte en nuestro estudio, correlaciona con el riesgo incrementado de muerte (HR = 5.66) en los receptores de riñón con cultivo bacteriano positivo, así como con el riesgo incrementado de pérdida del injerto en pacientes con cultivo bacteriano positivo (HR = 4.59) y aislamientos positivos de enterobacterias productoras de BLEE (HR = 4.25). Característicamente, existen pocos estudios que relacionen el riesgo de muerte o pérdida del injerto en pacientes con infecciones por enterobacterias productoras de BLEE. En 2011, Emmanuel Canet *et al.* observaron un mayor riesgo de muerte (RM = 2.53) en sujetos con trasplante e infección bacteriana que fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos.<sup>20</sup> En relación con las enterobacterias productoras de BLEE, Brakemeier *et al.*<sup>15</sup> informaron que la supervivencia a cinco años era menor en quienes presentaban una infección del tracto urinario relacionada con BLEE (91.2 % *versus* 83.5 %,  $p = 0.034$ ).

## Conclusiones

Las tasas de supervivencia del injerto y del paciente fueron mayores cuando las fuentes de los órganos fueron donadores vivos; en este sentido, el tamaño

de la muestra constituyó una limitante del estudio. Por otro lado, se encontró riesgo significativo de muerte en los receptores de trasplante renal con cultivo bacteriano positivo, así como mayor riesgo de pérdida del injerto en pacientes con cultivo bacteriano positivo y también en aquellos con aislamientos positivos de enterobacterias productoras de BLEE. La proporción de aislamientos positivos a enterobacterias productoras de BLEE fue elevada (más de 40 %), lo que apunta a la necesidad de estrategias más estrictas para controlar el uso de antibióticos profilácticos y terapéuticos.

## Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento específico para este trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses en este trabajo.

## 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 obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- Zuber K, Howard T, Davis J. Transplant in the 21<sup>st</sup> century. *JAAPA*. 2014;27:26-34.
- Padiyar A, Akoum FH, Hricik DE. Management of the kidney transplant recipient. *Prim Care*. 2008;35:433-50.
- Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006;20:401-409.
- Comportamiento de la donación, procuración y trasplantes de órganos y tejidos. Boletín Estadístico informativo del Centro Nacional de Trasplantes (BEI-CENATRA). 2019;6:18-61. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/646854/BEI-CENATRA\\_Vol5\\_Num2\\_FINAL\\_WEB\\_17jun21.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/646854/BEI-CENATRA_Vol5_Num2_FINAL_WEB_17jun21.pdf)
- United States Renal Data System. US Renal Data System 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. EE. UU: United States Renal Data System; 2019.
- Marino-Vazquez LA, Sánchez-Ugarte R, Morales-Buenrostro LE. Kidney transplantation: consecutive one thousand transplants at National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán in Mexico City. *Rev Invest Clin*. 2011;63:6-13.
- Gracida-Juárez C, Espinoza-Pérez R, Cancino-López JD, Ibarra-Villanueva A, Cedillo-López U, Villegas-Anzo F, et al. Kidney transplant experience at the Specialty Hospital Bernardo Sepulveda National Medical Center Century XXI, Mexican Institute of Social Security. *Rev Invest Clin*. 2011;63:19-24.
- Escobar ME. Registro Español de Enfermos Renales. The Spanish Renal Registry: 2013 report and evolution from 2007-2013. *Nefrología*. 2016;36:97-120.
- Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current status of kidney transplant outcomes: dying to survive. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23:281-286.
- Renoult E, Aouragh F, Mayeux D, Hestin D, Lataste A, Hubert J, et al. Factors influencing early urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 1994;26:2056-2058.
- Oguz Y, Bulucu F, Oktenli C, Doganci L, Vural A. Infectious complications in 135 Turkish renal transplant patients. *Cent Eur J Public Health*. 2002;10:153-156.
- Bodro M, Sabé N, Tubau F, Lladó L, Baliellas C, Roca J, et al. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96:843-849.
- Daskalaki E, Koukoulaki M, Bakalis A, Papastamopoulos V, Belesiotou E, Perivolioti E, et al. Blood stream infections in renal transplant recipients: a single-center study. *Transplant Proc*. 2014;46:3191-3193.
- Shendi AM, Wallis G, Painter H, Harber M, Collier S. Epidemiology and impact of bloodstream infections among kidney transplant recipients: a retrospective single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2018;20.
- Brakemeier S, Taxeidi SI, Zukunft B, Schmidt D, Gaedeke J, Dürr M, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae-related urinary tract infection in kidney transplant recipients: risk factors, treatment, and long-term outcome. *Transplant Proc*. 2017;49:1757-1765.
- Kashef-Nejad M, Jazani NH, Sharifi Y. Urinary tract infections among kidney transplant patients due to extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. *Microb Pathog*. 2017;107:276-9.
- Cowan J, Bennett A, Fergusson N, McLean C, Mallick R, Cameron DW, et al. Incidence rate of post-kidney transplant infection: a retrospective cohort study examining infection rates at a large Canadian multicenter tertiary-care facility. *Can J Kidney Heal Dis*. 2018;5:1-8.
- Prakash J, Ghosh B, Singh S, Soni A, Rathore SS. Causes of death in renal transplant recipients with functioning allograft. *Indian J Nephrol*. 2012;22:264-268.
- Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayer WC, et al. Trends in the causes of death among kidney transplant recipients in the United States (1996–2014). *Am J Nephrol*. 2018;48:472-481.
- Canet E, Osman D, Lambert J, Guitton C, Heng AE, Argaud L, et al. Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Crit Care*. 2011;15:R91.

# Variaciones por edad y sexo en las tendencias de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 2003-2017

Efrén Murillo-Zamora,<sup>1</sup> Oliver Mendoza-Cano,<sup>2</sup> Benjamín Trujillo-Hernández,<sup>3</sup> Iván Delgado-Enciso,<sup>3</sup> José Guzmán-Esquivel,<sup>4\*</sup> María R. Ochoa-Castro<sup>5</sup> y José A. Guzmán-Solórzano<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Epidemiología, Unidad de Medicina Familiar 19, Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>2</sup>Facultad de Ingeniería Civil, Universidad de Colima; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Colima; <sup>4</sup>Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>5</sup>Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Instituto Mexicano del Seguro Social. Colima, México

## Resumen

**Introducción:** Hacer el diagnóstico y tratar a portadores del virus de la inmunodeficiencia humana ha llevado a identificar mayor prevalencia de esa infección y, por lo tanto, de un mayor riesgo de transmisión de este virus. **Objetivo:** Conocer la tendencia en México de los nuevos casos de portadores de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el periodo 2003-2017. **Métodos:** Se analizaron pacientes asegurados en el IMSS. Se obtuvieron datos de 42 181 casos recién diagnosticados y se analizaron las variaciones relacionadas con el sexo y la edad. Se obtuvieron las tasas estandarizadas por edad por 100 000 personas. **Resultados:** El cambio porcentual anual promedio más alto en hombres se documentó en adolescentes varones (13.0, IC 95 % = 9.9, 16.1). Se registraron tendencias heterogéneas en las mujeres, con una disminución total significativa (-2.2, IC 95 % = -3.4, -1.0), pero también se observaron tendencias crecientes en algunos grupos. **Conclusiones:** Los resultados sugieren que en el IMSS, la epidemia de la inmunodeficiencia humana adquirida se concentra en hombres, con tendencia creciente particularmente en adolescentes.

**PALABRAS CLAVE:** Hombre. México. Mujer. Virus de la inmunodeficiencia humana.

## Gender and age-related variations in human immunodeficiency virus infection trends at the Mexican Institute of Social Security: 2003-2017

### Abstract

**Introduction:** Diagnosing and treating human immunodeficiency virus carriers has led to the identification of a higher prevalence of said infection and, therefore, of a higher risk of transmission of the virus. **Objective:** To find out the trend of new cases of human immunodeficiency virus infection carriers at the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) in Mexico within the 2003-2017 period. **Methods:** Patients affiliated to the IMSS were analyzed. Data from 42,181 newly-diagnosed cases were collected, with variations related to gender and age being observed. Age-standardized rates per 100,000 population were obtained. **Results:** The highest mean annual percentage change in males was documented in adolescents (13.0, 95% CI = 9.9, 16.1). Heterogeneous trends were recorded for women, with a significant overall decrease (-2.2, 95% CI = -3.4, -1.0), but growing trends were also observed in some groups. **Conclusions:** Our results suggest that the human immunodeficiency epidemic in patients cared for at the Instituto Mexicano del Seguro Social is concentrated in males, with a growing trend particularly in adolescents.

**KEYWORDS:** Males. Mexico. Females. Human immunodeficiency virus.

### Correspondencia:

\*José Guzmán-Esquivel

E-mail: pepeguzman\_esquivel@outlook.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/>).

Fecha de recepción: 11-03-2022

Fecha de aceptación: 27-04-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000083

Gac Med Mex. 2022;158:312-319

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Introducción

Mejorar el diagnóstico y el tratamiento paliativo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en todo el mundo ha llevado a una mayor prevalencia de esa infección y, por lo tanto, a un mayor riesgo de transmisión del VIH.<sup>1</sup> Se han implementado intervenciones conductuales para reducir la incidencia.<sup>2</sup>

La Asamblea General de las Naciones Unidas ha manifestado que se requiere una respuesta acelerada; en 2020 propuso tres objetivos por alcanzar para reducir las nuevas infecciones por el VIH a menos de 500 000 en todo el mundo,<sup>3</sup> aunque los medicamentos antirretrovirales (ARV) reducen significativamente el riesgo de transmisión del VIH y de su incidencia.<sup>4</sup>

Los medicamentos ARV fueron introducidos por primera vez en México en 1997 por instituciones de salud pública<sup>5</sup> como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el cual brinda servicios médicos y sociales a más de 57 000 000 afiliados asegurados (alrededor de 45 % de la población total del país).<sup>6</sup> Actualmente no está claro si el tratamiento con ARV y los programas específicos de prevención han contribuido a disminuir las tasas de incidencia del VIH en esa institución.<sup>7</sup>

## Objetivo

En el presente trabajo, nuestro objetivo fue evaluar las tendencias en las tasas de incidencia de infección por VIH de 2003 a 2017, en personas adolescentes y adultas aseguradas en el IMSS.

## Métodos

El número de nuevos casos de infección por VIH en personas de 15 años y más, catalogados por zonas de salud, delegaciones (35 zonas de salud), año, sexo y grupo de edad en años (15-19, 20-24, 25-44, 45-49, 50-59 y  $\geq 60$ ), fueron obtenidos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). Se agruparon e incluyeron los casos clasificados entre enero de 2003 y diciembre de 2017 como estado de infección por VIH asintomático (CIE-10, Z21 según la Décima Revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados) y enfermedad por VIH (CIE-10 B20-B24). La definición de

casos se basó en estándares normativos y su registro en el sistema de vigilancia analizado es obligatorio.<sup>8,9</sup>

En primer lugar, se calcularon las tasas de incidencia anual ajustadas por sexo y edad. En segundo lugar, se calcularon las tasas estandarizadas nacionales (TE) por edad por cada 100 000 habitantes, utilizando la distribución de la población mundial estándar de la Organización Mundial de la Salud. Finalmente, se examinaron las tendencias temporales en la incidencia de la infección por VIH, para lo cual se construyeron modelos de regresión de Poisson. Se obtuvieron estimaciones estratificadas por sexo, grupo de edad y delegación correspondiente. El análisis estadístico se realizó con el programa Stata versión 13.0 (StataCorp LP).

El presente estudio fue revisado y aprobado por la Comisión Nacional de Investigaciones Científicas del IMSS (aprobación R-2018-785-034).

## Resultados

Se analizaron datos de 42 181 casos de infección por VIH, la mayoría de los cuales (82.6 %) era del sexo masculino. Casi dos tercios (64.7 %) de los sujetos tenían entre 25 y 44 años en el momento del diagnóstico de la infección. El número de casos incluidos por delegación se muestra en la Tabla 1.

De 2003 a 2017, la TE por edad (por 100 000) entre los hombres de 15 años y más pasó de 15.0 a 25.0, lo que representa un aumento de 66.7 %. En las mujeres se documentó una disminución de 39.6 % (4.8 frente a 2.9 casos por cada 100 000 mujeres de 15 años o más). Como se muestra en las Figuras 1 y 2, se identificaron variaciones en la tasa estandarizada por 100 000 habitantes de infección por VIH en términos de sexo y edad. Las TE estratificadas por sexo y edad, por delegación correspondiente, se presentan como datos complementarios.

En cualquier umbral dado, las TE fueron más altas en los hombres. La tasa más alta (53.3) se documentó en hombres en el grupo de edad de 20 a 24 años en 2017, seguida de la tasa en hombres de 25 a 44 años (38.9). Las tasas correspondientes a las mujeres en el último año analizado fueron 3.5 (20 a 24 años) y 5.0 (35 a 44 años).

En hombres, el incremento total de TE varió de 2.7 a 851 % (Campeche, 10.2 a 97.0). El aumento total fue mayor en los varones más jóvenes: 15 a 19 años, 233.3 % (3.3 *versus* 11.0); después en el grupo de 20 a 24 años, 201.1 % (17.7 *versus* 53.3). También se

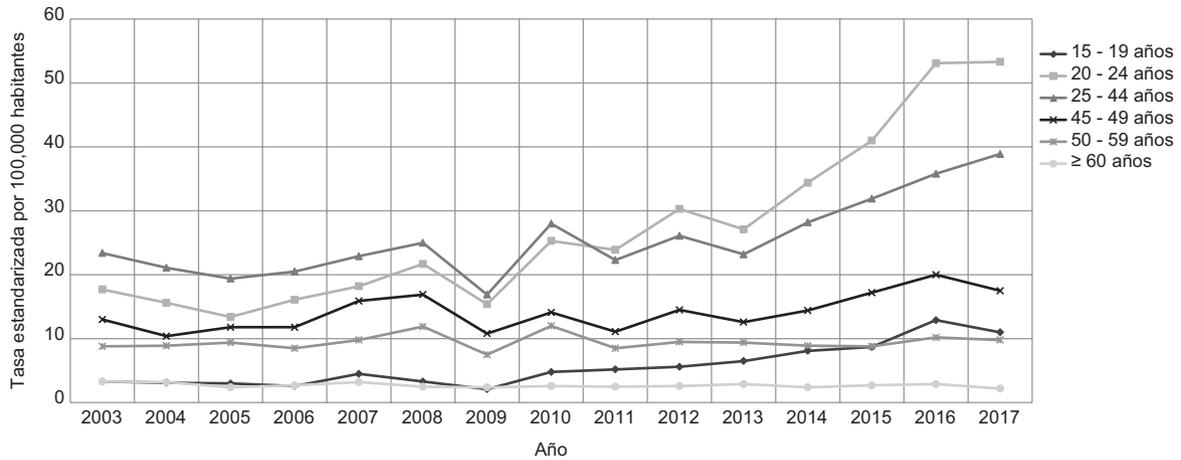
**Tabla 1.** Censo poblacional y número de casos incidentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana registrados en el IMSS, 2003-2017

Delegaciones*	Hombres			Mujeres		
	Población**	Casos (n)		Población**	Casos (n)	
		HIV	Sida		HIV	Sida
Aguascalientes	253 320	68	99	283 722	20	14
Baja California	640 342	854	771	752 957	218	165
Baja California Sur	144 325	187	149	156 683	44	29
Campeche	101 968	461	171	115 839	102	28
Coahuila	741 132	321	349	824 580	102	86
Colima	130 380	160	285	148 744	47	55
Chiapas	239 777	343	274	269 622	118	81
Chihuahua	712 478	432	316	857 181	113	75
Durango	250 441	112	112	295 048	33	22
Guanajuato	786 832	419	413	890 969	104	86
Guerrero	209 539	424	295	250 691	192	93
Hidalgo	261 189	242	136	288 323	31	24
Jalisco	1412 166	1616	956	1638 686	266	153
Oriente Edo. México	1446 148	1936	1493	1634 833	307	229
Occidente Edo. México	724 856	393	182	817 981	68	29
Michoacán	435 771	284	205	506 122	64	45
Morelos	253 369	324	280	303 366	60	56
Nayarit	154 328	76	115	184 738	28	32
Nuevo León	1227 925	1199	1108	1341 382	240	165
Oaxaca	195 848	209	238	233 372	86	79
Puebla	517 750	653	565	601 847	137	121
Querétaro	382 615	496	193	437 239	80	44
Quintana Roo	280 583	751	382	301 434	147	57
San Luis Potosí	389 995	188	224	446 013	57	47
Sinaloa	520 678	322	351	617 269	139	86
Sonora	508 995	251	262	606 972	112	66
Tabasco	206 128	297	119	213 967	80	15
Tamaulipas	648 969	744	789	735 565	242	173
Tlaxcala	129 745	32	86	143 097	6	20
Noreste Veracruz	471 592	1674	885	582 687	515	221
Sureste Veracruz	342 397	647	520	405 698	260	150
Yucatán	323 661	1190	527	377 512	181	78
Zacatecas	168 981	44	46	192 073	9	3
Noreste Cd. México	727 675	1490	812	925 547	176	100
Sureste Cd. México	1031 328	1422	871	1317 596	138	92
Nacional	16 975 561	20 261	14 579	19 695 095	4522	2819

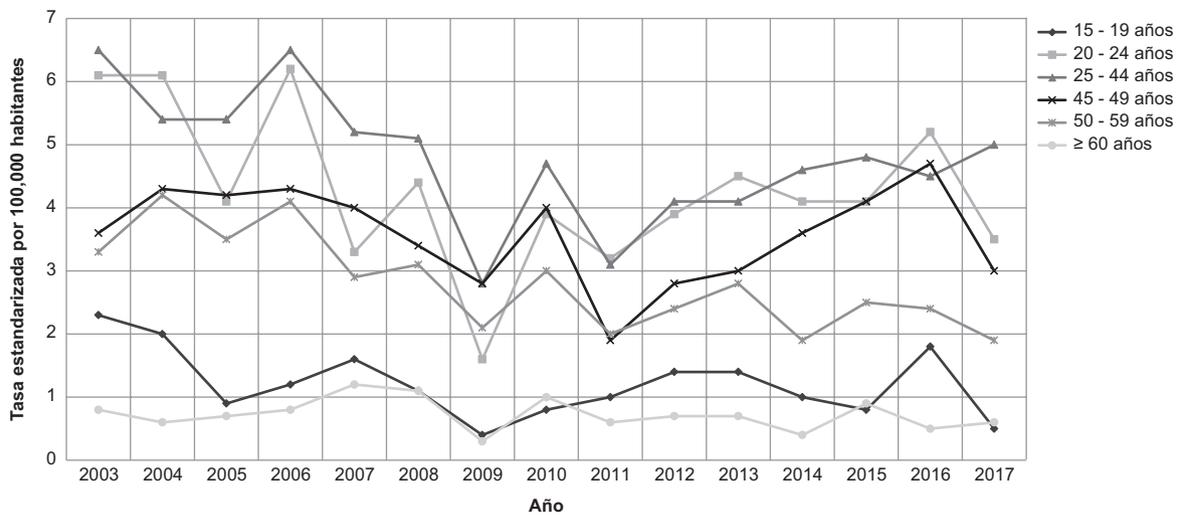
\*Unidades geopolíticas en las que se divide el IMSS para efectos administrativos; cada delegación corresponde a un estado del país, excepto las del Estado de México, Veracruz y Ciudad de México, que se dividen en dos cada una.

\*\*Número de personas mayores de 15 años aseguradas en una unidad médica de atención primaria del IMSS (Dirección de Incorporación y Recaudación, junio de 2017).

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; Sida: síndrome de inmunodeficiencia adquirida. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Fuente de datos: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE).



**Figura 1.** Tasas nacionales estandarizadas por edad (por 100 000) de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en afiliados varones de 15 años y más, asegurados en el Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013-2017. Se utilizó la población estándar mundial (Organización Mundial de la Salud, 2000-2005) para estimar las tasas. Fuente de datos: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.



**Figura 2.** Tasas nacionales estandarizadas por edad (por 100 000) de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en mujeres de 15 años y más, aseguradas en el Instituto Mexicano del Seguro Social, 2003-2017. Se utilizó la población estándar mundial (Organización Mundial de la Salud, 2000-2005) para estimar las tasas. Fuente de datos: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

observó una disminución en las tasas de VIH en mujeres en la mayoría de las delegaciones.

El cambio porcentual promedio anual (CPPA) calculado se presenta en las Tabla 2 y 3, en las cuales se destacan los estados del país con mayor incidencia. Se documentaron variaciones en las estimaciones en el análisis estratificado por sexo (15 años y mayores), de 5.1 (IC 95 % = 3.4, 6.8) en hombres y de -2.2 (IC 95 % = -3.4, -1.0) en mujeres. Se observaron tendencias crecientes estadísticamente significativas en hombres en 24 de las 35 delegaciones y variaron de 2.2

(IC 95 % = 0.3-4.1 en el norte de la Ciudad de México) a 19.9 (IC 95 %: 15.7-24.2 en Campeche). En el análisis estratificado por edad, en los hombres la CPPA estimada fue mayor en individuos más jóvenes: de 15 a 19 años, 13.0 (IC 95 % = 9.9-6.1); de 20 a 24 años, 6.9 % (IC 95 % = 1.1-13.0); de 25 a 44 años, 4.3 (IC 95 % = 2.6, 6.0); de 45 a 49 años, 1.5 (IC 95 % = 0.5, 2.5); y, finalmente, de 60 años y más, -1.0 (IC 95 % = -2.3, 0.3).

Los CPPA fueron heterogéneos en las mujeres. Se obtuvieron estimaciones negativas en nueve de las 35 delegaciones y oscilaron entre -3.2 (IC 95 % = -6.1,

**Tabla 2.** Cambio porcentual promedio anual de las tasas de incidencia estandarizadas por edad en hombres con infección por VIH adscritos a unidades médicas seleccionadas de mayor incidencia en el IMSS, 2003-2017

Delegación*	Cambio porcentual promedio anual (IC 95 %) **					
	Grupos de edad					
	≥ 15 años	15-19 años	20-24 años	25-44 años	45-59 años	≥ 60 años
Baja California Sur	6.8 (3.3, 10.3)	10.2 (-6.8, 30.3)	12.6 (0.6, 26.0)	6.1 (3.7, 8.6)	5.5 (-1.8, 13.4)	-5.3 (-16.3, 7.2)
Campeche	19.9 (15.7, 24.2)	37.3 (17.5, 60.4)	21.4 (7.4, 37.2)	16.6 (12.9, 20.4)	15.5 (9.8, 21.5)	11.9 (1.7, 23.2)
Coahuila	6.4 (2.5, 10.4)	30.4 (11.5, 52.4)	9.0 (0.2, 18.5)	4.8 (0.2, 9.5)	2.4 (-3.3, 8.4)	3.9 (-11.8, 22.4)
Colima	14.1 (8.8, 19.7)	33.9 (23.3, 45.5)	17.2 (3.7, 32.5)	10.9 (6.3, 15.6)	17.5 (8.5, 27.3)	27.9 (14.8, 42.3)
Hidalgo	10.1 (6.5, 13.9)	34.4 (8.5, 66.4)	15.5 (3.7, 28.6)	7.4 (3.8, 11.2)	-2.3 (-12.0, 8.5)	-13.3 (-25.4, 0.8)
Jalisco	4.7 (1.4, 8.0)	7.3 (-1.8, 17.2)	5.4 (0.5, 10.5)	4.2 (0.9, 7.6)	2.2 (-1.4, 6.0)	0.3 (-6.5, 7.5)
Morelos	10.2 (7.0, 13.6)	28.2 (2.8, 59.9)	15.1 (4.5, 26.8)	8.6 (6.2, 11.0)	2.2 (-5.0, 10.0)	-0.7 (-11.5, 11.3)
Nayarit	5.7 (0.7, 11.0)	33.4 (9.3, 62.9)	13.9 (-1.4, 31.6)	3.2 (-3.1, 9.9)	7.7 (-0.6, 16.6)	2.6 (-9.7, 16.4)
Nuevo León	6.9 (3.3, 10.6)	18.6 (9.5, 28.5)	10.1 (3.3, 17.2)	5.5 (2.2, 9.0)	7.5 (2.5, 12.8)	-2.4 (-8.9, 4.6)
Querétaro	11.3 (6.4, 16.3)	17.5 (9.7, 25.9)	10.1 (1.5, 19.4)	12.7 (6.4, 19.4)	1.3 (-4.0, 6.8)	6.5 (-9.3, 25.0)
Quintana Roo	13.1 (8.1, 18.4)	27.5 (6.9, 52.1)	12.5 (1.1, 25.0)	11.5 (6.2, 17.0)	8.8 (3.9, 13.9)	21.9 (8.9, 36.4)
San Luis Potosí	9.9 (5.1, 14.9)	31.0 (13.2, 51.7)	9.1 (-3.2, 23.0)	9.3 (4.8, 13.9)	6.6 (-0.6, 14.5)	19.2 (-1.4, 44.1)
Sonora	5.0 (1.6, 8.5)	29.4 (4.2, 60.6)	8.6 (-5.6, 25.0)	3.2 (0.3, 6.3)	3.2 (-2.7, 9.4)	6.9 (-5.0, 20.3)
Tabasco	11.1 (5.7, 16.8)	19.0 (0.8, 40.6)	16.2 (4.8, 28.8)	10.3 (4.5, 16.5)	3.5 (-1.3, 8.4)	-7.1 (-23.5, 12.8)
Tamaulipas	4.3 (2.3, 6.3)	13.8 (5.4, 22.9)	6.7 (0.8, 13.0)	4.3 (1.8, 6.8)	-0.8 (-2.9, 1.3)	-5.2 (-9.8, -0.4)
Tlaxcala	5.6 (1.8, 9.5)	19.6 (2.9, 39.1)	2.9 (-8.3, 15.5)	4.7 (-0.1, 9.6)	5.9 (-3.2, 15.8)	0.02 (-12.7, 14.6)
Noreste de Veracruz	10.6 (6.1, 15.4)	21.1 (12.3, 30.6)	9.1 (-0.6, 19.8)	10.0 (5.9, 14.3)	3.6 (-0.5, 7.8)	5.0 (-0.8, 11.1)
Sureste de Veracruz	7.9 (5.2, 10.7)	17.1 (8.4, 26.5)	10.8 (1.7, 20.8)	5.7 (3.2, 8.2)	3.9 (0.1, 7.8)	5.7 (1.3, 10.2)
Yucatán	6.5 (3.6, 9.4)	14.3 (5.9, 23.3)	9.7 (3.3, 16.4)	4.8 (1.0, 8.8)	-0.03 (-3.5, 3.5)	2.0 (-4.2, 8.6)
Ciudad de México Nte.	2.2 (0.3, 4.1)	5.8 (0.2, 11.6)	4.6 (-1.3, 11.0)	1.4 (-1.0, 3.9)	-3.7 (-5.7, -1.7)	-8.6 (-13.6, -3.4)
Nacional	5.1 (3.4, 6.8)	13.0 (9.9, 16.1)	6.9 (1.1, 13.0)	4.3 (2.6, 6.0)	1.5 (0.5, 2.5)	-1.0 (-2.3, 0.3)

\*Unidades geopolíticas en las que se divide el IMSS para efectos administrativos; cada delegación corresponde a un estado del país, excepto las del Estado de México, Veracruz y la Ciudad de México, que se dividen en dos cada una.

\*\*El cambio porcentual anual se estimó mediante modelos de regresión de Poisson no ajustados.

IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

-0.2 en Yucatán) y -11.5 (IC 95 % = -15.1, -7.9 en Puebla). También se documentó un incremento estadísticamente significativo durante el periodo analizado en tres delegaciones del IMSS: Colima (CPPA = 9.3, IC 95 % = 2.2, 16.8), Campeche (CPPA = 8.2, IC 95 % = 2.0, 14.9) y Occidente del Estado de México (CPPA = 6.8, IC 95 % = 3.1, 10.5).

## Discusión

Nuestros resultados sugieren diferencias relacionadas con el sexo en las tendencias temporales de la

incidencia de la infección por VIH en la población analizada. De acuerdo con nuestros hallazgos, la epidemia de infección por VIH en los asegurados del IMSS se concentra principalmente en el sexo masculino. Un escenario similar se ha observado en la mayoría de las regiones del mundo.<sup>10</sup> Las diferencias relacionadas con el sexo en el riesgo percibido de transmisión del VIH puede estar determinando parcialmente dicho evento, ya que en los hombres mexicanos se ha encontrado una percepción de riesgo bajo para adquirir la infección.<sup>11</sup> De acuerdo con datos del Centro Nacional para

**Tabla 3. Cambio porcentual promedio anual de las tasas de incidencia estandarizadas por edad, en mujeres con infección por VIH adscritas a unidades médicas seleccionadas del IMSS, 2003-2017**

Delegación*	Cambio porcentual promedio anual (IC 95 %)**					
	Grupos de edad					
	≥ 15 años	15-19 años	20-24 años	25-44 años	45-59 años	≥ 60 años
Baja California Sur	-3.7 (-11.1, 4.3)	13.8 (-9.5, 43.0)	-11.4 (-26.2, 6.3)	-4.2 (-11.0, 3.2)	-4.6 (-16.4, 8.8)	24.5 (4.2, 48.7)
Campeche	8.2 (2.0, 14.9)	3.7 (-10.9, 20.6)	4.0 (-9.4, 19.4)	11.1 (5.4, 17.2)	7.5 (-7.6, 25.1)	9.7 (-14.0, 40.0)
Coahuila	0.1 (-3.3, 3.5)	10.7 (-7.8, 32.9)	-2.0 (-9.3, 5.9)	0.3 (-3.8, 4.6)	-3.7 (-16.9, 11.6)	5.3 (-14.0, 28.9)
Colima	9.3 (2.2, 16.8)	2.5 (-14.6, 23.1)	27.0 (-4.0, 68.1)	8.6 (0.8, 17.1)	10.4 (-10.6, 36.5)	3.7 (-16.7, 29.2)
Hidalgo	-4.9 (-12.5, 3.4)	NC	31.4 (12.6, 53.3)	-6.9 (-17.0, 4.4)	-8.8 (-16.0, -0.9)	19.6 (2.9, 39.1)
Jalisco	-2.6 (-6.6, 1.6)	-24.8 (-43.6, 0.4)	-1.6 (-9.8, 7.3)	-3.5 (-8.1, 1.4)	1.6 (-3.0, 6.5)	-5.8 (-12.8, 1.7)
Morelos	-7.2 (-13.4, -0.5)	-15.1 (-40.7, 21.4)	-17.5 (-35.8, 5.9)	-5.0 (-11.6, 2.0)	-7.0 (-15.6, 2.6)	-8.8 (-21.3, 5.7)
Nayarit	-0.3 (-5.6, 5.3)	-20.0 (-36.9, 1.5)	4.1 (-12.0, 23.2)	0.3 (-4.6, 5.5)	0.1 (-15.4, 18.4)	49.1 (13.5, 95.8)
Nuevo León	-0.2 (-3.2, 2.9)	-1.1 (-13.3, 12.8)	1.5 (-8.4, 12.6)	-1.0 (-4.4, 2.5)	-0.5 (-5.3, 4.5)	12.9 (-1.5, 29.3)
Querétaro	-2.6 (-9.1, 4.4)	NC	-8.6 (-21.2, 6.0)	-1.4 (-11.8, 10.3)	-4.6 (-12.5, 4.0)	18.6 (5.1, 34.0)
Quintana Roo	3.0 (-3.0, 9.3)	-10.2 (-26.4, 9.6)	-4.9 (-12.5, 3.4)	7.1 (-0.3, 15.0)	11.1 (1.2, 22.1)	17.8 (-8.7, 51.9)
San Luis Potosí	-2.7 (-6.6, 1.3)	11.9 (-2.0, 27.7)	-6.0 (-13.5, 2.2)	-3.2 (-9.0, 2.8)	-2.0 (-10.8, 7.6)	1.1 (-17.4, 23.7)
Sonora	3.1 (-1.1, 7.5)	1.4 (-12.4, 17.3)	2.0 (-9.1, 14.4)	3.7 (1.2, 6.3)	2.6 (-8.8, 15.6)	-0.6 (-11.9, 12.1)
Tabasco	3.2 (-3.8, 10.4)	-75.0 (-86.3, -54.3)	8.5 (-4.9, 23.9)	6.1 (-0.1, 12.8)	8.4 (-6.1, 25.3)	NC
Tamaulipas	-4.1 (-6.5, -1.7)	-1.6 (-11.1, 9.0)	-5.6 (-11.2, 0.4)	-4.4 (-7.8, -1.0)	-1.9 (-7.1, 3.6)	-7.8 (-15.9, 1.1)
Tlaxcala	-0.5 (-7.4, 7.0)	NC	-17.3 (-30.7, -1.2)	1.5 (-9.2, 13.5)	-2.4 (-15.3, 12.6)	15.6 (-3.7, 38.8)
Noreste Veracruz	0.2 (-5.5, 6.2)	2.5 (-11.7, 19.0)	-1.1 (-9.2, 7.7)	-0.6 (-6.4, 5.4)	3.6 (-0.8, 8.3)	3.9 (-4.6, 13.1)
Sureste Veracruz	1.7 (-1.9, 5.5)	-5.9 (-17.4, 7.1)	-1.9 (-5.5, 1.8)	3.5 (-0.7, 8.0)	0.5 (-4.6, 5.9)	10.4 (-7.0, 31.0)
Yucatán	-3.2 (-6.1, -0.2)	-6.7 (-27.6, 20.3)	-5.5 (-13.2, 2.8)	-2.3 (-5.4, 1.0)	-4.0 (-11.7, 4.3)	-2.4 (-12.0, 8.2)
Noreste Cd. México	-5.0 (-8.8, -1.0)	58.0 (15.4, 116.1)	-7.2 (-16.7, 3.4)	-4.4 (-8.9, 0.3)	-9.5 (-15.1, -3.5)	2.6 (-9.7, 16.5)
Nacional	-2.2 (-3.4, -1.0)	-3.9 (-8.6, 1.1)	-2.0 (-4.6, 0.6)	-2.0 (-3.4, -0.5)	-2.9 (-4.5, -1.3)	-1.5 (-4.2, 1.3)

\*Unidades geopolíticas en las que se divide el IMSS para efectos administrativos; cada delegación corresponde a un estado del país, excepto las del Estado de México, Veracruz y la Ciudad de México, que se dividen en dos cada una.

\*\*El cambio porcentual anual se estimó mediante modelos de regresión de Poisson no ajustados.

NC: no computable; IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

la Prevención y el Control del VIH (CENSIDA), durante 2016 más de 97 % de los casos nuevos de infección en México fueron de transmisión sexual.<sup>12</sup>

Se ha documentado un aumento mundial en la población de adolescentes infectados horizontalmente que viven con el VIH.<sup>13</sup> Los adolescentes varones (de 15 a 19 años en el momento del diagnóstico) representaron el aumento anual más alto en nuestro

estudio (CPPA = 13.0, IC 95 % = 9.9, 16.1). En nuestro estudio, las tasas más recientes (2017) en hombres de 15 a 19 años fueron 22 veces más altas que las documentadas en mujeres adolescentes (TE de 11.0 y 0.5 casos por cada 100 000 personas, respectivamente). Los comportamientos de riesgo de infección por VIH que surgen durante la adolescencia pueden estar determinando la tendencia observada.<sup>14</sup>

En nuestro análisis, la tasa general más alta se registró en 2017 en hombres de 20 a 24 años en el momento del diagnóstico (53.3 por 100 000), seguida por la TE en hombres de 25 a 44 años (38.9 por 100 000). Sin embargo, el CPPA en hombres de 20 años (6.9, IC 95 % = 1.1, 13.0) fue aproximadamente 60 % más alto que el de hombres de 25 a 44 años (4.3, IC 95 % = 2.6, 6.0).

La edad promedio de inicio de las relaciones sexuales en individuos mexicanos es de 16 años<sup>15</sup> y el intervalo de tiempo estimado desde la infección por el VIH hasta el diagnóstico es de tres a cuatro años.<sup>16</sup> Parece probable que las personas diagnosticadas entre los 20 y 24 años hayan tenido contacto con el virus al principio de su vida sexual activa. En comparación con los adultos, se ha observado una mayor prevalencia de barreras para la prueba del VIH en personas jóvenes.<sup>17</sup> Los adolescentes infectados por VIH tienen una menor atención en el cuidado de la salud, una respuesta terapéutica más baja y tasas de mortalidad más altas cuando se comparan con los adultos.<sup>18,19</sup>

Se deben fortalecer los esfuerzos enfocados en las pruebas de rutina de VIH, fundamentales para reducir la carga del virus y prevenir infecciones secundarias.<sup>20</sup> Los datos publicados sugieren que las pruebas virales son una estrategia rentable, particularmente cuando se trata de grupos con mayor riesgo de transmisión de VIH.<sup>20,21</sup> Deben tenerse en cuenta las diferencias de sexo en el cribado rutinario, ya que se ha documentado una mayor prevalencia de actitudes negativas relacionadas en los varones.<sup>22</sup>

En el análisis general del sexo masculino, las mayores tasas de incidencia se registraron en la delegación de Campeche (19.9, IC 95 % = 15.7, 24.2), Colima (14.1, IC 95 % = 8.8, 19.7), Quintana Roo (13.1, IC 95 % = 8.1, 18.4), Querétaro (11.3, IC 95 % = 6.4, 16.3) y Tabasco (11.1, IC 95 % = 5.7, 16.8).

También en el análisis general, en mujeres adultas se computaron TE significativamente crecientes en la incidencia de VIH en la delegación de Colima (9.3, IC 95 % = 2.2, 16.8; región Centro Occidente), Campeche (8.2, IC 95 % = 2.0, 14.9; región Sur) y Occidente del Estado de México (6.8, IC 95 % = 3.1, 10.5; región Centro Oriente).

Las limitaciones potenciales de nuestro estudio deben ser señaladas. En primer lugar, solo se analizaron los casos registrados por una institución de salud pública, el IMSS, el cual constituye la institución de seguridad social más grande de América Latina.<sup>6,23,24</sup> En segundo lugar, el conjunto de datos

analizados incluía el número de casos de VIH diagnosticados y registrados en el SINAVE, sin considerar la cantidad de personas que viven con el virus sin diagnosticar. Según estimaciones mundiales, aproximadamente uno de cada cuatro personas con VIH ignora su situación serológica (diagnóstico).<sup>25</sup> Las tendencias del diagnóstico se analizaron en nuestro estudio y se determinaron por factores que incluyen tasas de detección, retrasos en el diagnóstico y tasas de incidencia, como se describe en el estudio de Hall *et al.*<sup>7</sup>

En tercer lugar, México carece de un registro nacional de pacientes con VIH/sida.

## Conclusiones

Los hombres parecen tener un mayor riesgo de contraer la infección por el VIH, en quienes se detectaron tendencias crecientes, las cuales fueron más altas en los hombres jóvenes, particularmente en los adolescentes. Nuestros hallazgos pueden ser útiles para los tomadores de decisiones de salud pública, para rediseñar y priorizar estrategias centradas en la reducción de la transmisión del VIH.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Instituto Mexicano del Seguro Social por seguir promoviendo la cultura de la investigación y por apoyar y facilitar los recursos y la información pertinente a los investigadores.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se 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 obtuvieron la aprobación del Comité

de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos recabados de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

- Chen M, Rhodes PH, Hall IH, Kilmarx PH, Branson BM, Valleroy LA, et al. Prevalence of undiagnosed HIV infection among persons aged  $\geq 13$  years--National HIV Surveillance System, United States, 2005-2008. *MMWR Suppl.* 2012;61:57-64.
- Kurth AE, Celum C, Baeten JM, Vermund SH, Wasserheit JN. Combination HIV prevention: significance, challenges, and opportunities. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011;8:62-72.
- UNAIDS. HIV Prevention 2020. Road Map. Accelerating HIV prevention to reduce new infections by 75 %. Suiza: UNAIDS; 2020.
- Montaner JS, Lima VD, Barrios R, Yip B, Wood E, Kerr T, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet.* 2010;376:532-539.
- Chaumont C, Bautista-Arredondo S, Calva JJ, Bahena-González RI, Sánchez-Juárez GH, González de Araujo-Muriel A, et al. Antiretroviral purchasing and prescription practices in Mexico: constraints, challenges and opportunities. *Salud Publica Mex.* 2015;57:s171-s182.
- Instituto Mexicano del Seguro Social [internet]. México: Datos abiertos: población derechohabiente adscrita, marzo 2019. Disponible en: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/pda-2019>
- Hall HI, Song R, Tang T, An Q, Prejean J, Dietz P, et al. HIV trends in the United States: diagnoses and estimated incidence. *JMIR Public Health Surveill.* 2017;3:e8.
- Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010, para la prevención y el control de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. México: Diario Oficial de la Federación 2010 Nov 10.
- Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, para la vigilancia epidemiológica. México: Diario Oficial de la Federación 2013 Feb 19.
- Bautista-Arredondo S, Servan-Mori E, Beynon F, González A, Volkow P. A tale of two epidemics: gender differences in socio-demographic characteristics and sexual behaviors among HIV positive individuals in Mexico City. *Int J Equity Health.* 2015;14:147.
- Pinedo M, Burgos JL, Robertson AM, Vera A, Lozada R, Ojeda VD. Perceived risk of HIV infection among deported male injection drug users in Tijuana, Mexico. *Glob Public Health.* 2014;9:436-454.
- Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA [internet]. México: Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA, actualización al 15 de noviembre de 2016.
- Johnson LF, Davies MA, Moultrie H, Sherman GG, Bland RM, Rehle TM, et al. The effect of early initiation of antiretroviral treatment in infants on pediatric AIDS mortality in South Africa: a model-based analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:474-480.
- Hegdahl HK, Fylkesnes KM, Sandoy IF. Sex differences in HIV prevalence persist over time: evidence from 18 countries in Sub-Saharan Africa. *PLoS One.* 2016;11:e0148502.
- Rivera-Rivera L, Leyva-López A, García-Guerra A, de Castro F, González-Hernández D, de Los Santos LM. Sexual intercourse debut and associated factors in Mexican students aged 14-19 years in public schools. *Gac Sanit.* 2016;30:24-30.
- Centers for Disease Control [internet]. EE. UU.: Frequency of HIV testing and time from infection to diagnosis improve; 2021.
- Kurth AE, Lally MA, Choko AT, Inwani IW, Fortenberry JD. HIV testing and linkage to services for youth. *J Int AIDS Soc.* 2015;18:19433.
- Koech E, Teasdale CA, Wang C, Fayorsey R, Alwar T, Mukui IN, et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected youth and young adolescents enrolled in HIV care in Kenya. *AIDS.* 2014;28:2729-2738.
- Nachege JB, Hislop M, Nguyen H, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, et al. Antiretroviral therapy adherence, virologic and immunologic outcomes in adolescents compared with adults in Southern Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:65-71.
- Castel AD, Choi S, Dor A, Skillicorn J, Peterson J, Rocha N, et al. Comparing cost-effectiveness of HIV testing strategies: targeted and routine testing in Washington, DC. *PLoS One.* 2015;10:e0139605.
- Huang YL, Lasry A, Hutchinson AB, Sansom SL. A systematic review on cost effectiveness of HIV prevention interventions in the United States. *Appl Health Econ Health Policy.* 2015;13:149-156.
- Moore MP, Belgrave F. Gender differences in predictors of HIV testing among African American young adults. *J Racial Ethn Health Disparities.* 2019;6:189-196.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Encuesta Nacional de Empleo y Seguridad Social. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2017.
- González-Anaya JA, García-Cuéllar R. The Transformation of the Mexican Social Security Institute (IMSS): progress and challenges. *Health Syst Reform.* 2015;1:189-199.
- World Health Organization [internet] Suiza: HIV/AIDS. Key facts; 2022.

# Cuantificación de la carga viral en el tracto respiratorio superior en pacientes con COVID-19 al ingreso hospitalario y su asociación con la gravedad de la enfermedad

Yelitza Vega-de LoPresti,<sup>1</sup> Elimar Montilva-Gutiérrez,<sup>2</sup> Alejandro Valenzuela-Vegas,<sup>1</sup> Karelis E. Salazar-Pérez,<sup>1</sup> Andrea S. Paredes-Manodanda,<sup>1</sup> Allan J. Alvarado-García,<sup>1</sup> Anny E. González-Zarraga,<sup>1</sup> Yudith K. Suárez-Osorio,<sup>1</sup> Marialejandra Mendoza,<sup>1</sup> Carmen E. Altamiranda,<sup>1</sup> Cleizer Altamiranda,<sup>1</sup> Yamile L. Aparicio-de Marín,<sup>1</sup> Roald Gómez,<sup>3</sup> Vanessa Villarreal,<sup>3</sup> Zoujair Salmen<sup>4</sup> y Siham Salmen<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes; <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes; <sup>3</sup>Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes; <sup>4</sup>Centro de Biomedicina y Biotecnología, JLT; <sup>5</sup>Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

## Resumen

**Introducción:** Aún se desconocen aspectos de la patogenia de COVID-19. **Objetivo:** Determinar la relación entre gravedad, mortalidad y replicación viral en pacientes con COVID-19. **Métodos:** Se analizaron características clínicas, gravedad de la enfermedad y mortalidad de 203 pacientes hospitalizados por COVID-19 y se correlacionaron con carga viral (CV) y ciclo umbral (Ct) al ingreso; se tomó hisopado nasofaríngeo. **Resultados:** Las CV medias en los pacientes sobrevivientes fueron las siguientes ante enfermedad leve a moderada, moderada a grave y grave:  $6.8 \times 10^6$ ,  $7.6 \times 10^7$  y  $1.0 \times 10^9$ ; y en los pacientes con enfermedad crítica que fallecieron, la CV fue de  $1.70 \times 10^9$ . Los Ct fueron 26.06, 24.07, 22.66 y 21.78 para esos mismos grupos. En quienes fallecieron se observó mayor CV media al ingreso en comparación con quienes sobrevivieron ( $1.7 \times 10^9$  versus  $9.84 \times 10^6$ ),  $p < 0.001$ . Se evidenció correlación significativa entre CV, gravedad y muerte ( $r = 0.254$ ,  $p < 0.045$  y  $r = 0.21$ ,  $p < 0.015$ ). La CV alta se asoció a mayor mortalidad intrahospitalaria en comparación con la CV baja (RM = 2.926,  $p < 0.017$ ). **Conclusión:** La CV de SARS-CoV-2 determinada al ingreso hospitalario podría calificar el riesgo simultáneamente con otros factores descritos en COVID-19.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19. Carga viral. Mortalidad hospitalaria. SARS-CoV-2.

## Upper respiratory tract viral load quantification in COVID-19 patients at hospital admission and its association with disease severity

## Abstract

**Introduction:** There are aspects of COVID-19 pathogenesis that are still unknown. **Objective:** To determine the relationship between severity, mortality and viral replication in patients with COVID-19. **Methods:** Clinical characteristics, severity and mortality of 203 patients hospitalized for COVID-19 were analyzed and correlated with viral load (VL) and threshold cycle (TC) at admission; nasopharyngeal swab was obtained. **Results:** Mean VLs in surviving patients with mild to moderate, moderate to severe and severe disease were the following:  $6.8 \times 10^6$ ,  $7.6 \times 10^7$  and  $1.0 \times 10^9$ , respectively; and in patients with critical disease who died, VL was  $1.70 \times 10^9$ . TCs were 26.06, 24.07, 22.66 and 21.78 for the same groups. In those who died, a

### Correspondencia:

\*Siham Salmen

E-mail: salmensiham9@gmail.com

Fecha de recepción: 24-01-2022

Fecha de aceptación: 17-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000021

Gac Med Mex. 2022;158:320-326

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 mean VL was observed at admission in comparison with those who survived ( $1.7 \times 10^9$  vs  $9.84 \times 10^6$ ;  $p < 0.001$ ). A significant correlation was observed between VL, severity and death ( $r = 0.254$ ,  $p < 0.045$  and  $r = 0.21$ ,  $p < 0.015$ ). High VL was associated with increased in-hospital mortality in comparison with low VL (OR = 2.926,  $p < 0.017$ ). **Conclusion:** SARS-CoV-2 VL determined at hospital admission might classify risk simultaneously with other factors described in COVID-19.

**KEYWORDS:** COVID-19. Viral load. In-hospital mortality. SARS-CoV-2.

## Introducción

El espectro clínico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) varía desde una infección asintomática hasta una neumonía viral grave con insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y muerte. Diversas manifestaciones de COVID-19 se explican por efectos directos del virus o de mediadores inflamatorios, que inducen una inflamación alvéolo-intersticial con edema agudo de pulmón, además de una inflamación sistémica.<sup>1</sup> Los síntomas más comunes son tos, disnea, fiebre, fatiga, conjuntivitis, mialgia y neumonía.<sup>2</sup> Los casos asintomáticos y leves representan casi 80 % de los casos de COVID-19, y los casos graves y críticos representan 20 % de todos los pacientes infectados.<sup>3</sup> Los grupos más vulnerables descritos hasta ahora incluyen pacientes de edad avanzada, con obesidad, hipertensión, diabetes, cáncer y enfermedad renal crónica.<sup>4</sup>

A pesar de los múltiples esfuerzos realizados hasta el momento, aún se desconocen aspectos sobre la patogenia de COVID-19. Dada la rápida propagación de la enfermedad y la mortalidad que ocasiona, un examen amplio sobre la replicación viral de SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior, las manifestaciones clínicas y la gravedad de la enfermedad podría establecer efectivamente intervenciones tempranas frente a los desafíos que implica el manejo de COVID-19.

La correlación entre la carga viral (CV), la gravedad de la enfermedad y la excreción viral de los virus respiratorios sigue siendo un tema de debate, por ejemplo, en pacientes con infección por influenza B se detectaron CV más altas en pacientes hospitalizados que en ambulatorios;<sup>5</sup> en pacientes con síndrome respiratorio del Oriente Medio, con infección por MERS-CoV, y con síndrome respiratorio agudo grave, con infección por SARS, la mayor CV constituyó un factor de riesgo independiente de muerte.<sup>6</sup> Lo anterior ilustra que la CV obtenida de una muestra nasofaríngea podría ser un factor predictivo de los resultados de los pacientes durante su hospitalización.<sup>7</sup>

## Objetivo

Analizar las características de los pacientes hospitalizados por diagnóstico de COVID-19, la gravedad de la enfermedad y la mortalidad para correlacionarlas con la CV en el tracto respiratorio superior y el ciclo umbral (Ct) al ingreso.

## Métodos

### Selección de pacientes y obtención de la muestra

Se reclutó a 203 pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela, de noviembre de 2020 a octubre de 2021. Se realizó hisopado nasofaríngeo al ingreso hospitalario. Las muestras se almacenaron a  $-80$  °C hasta su procesamiento.

Se consideraron las siguientes variables: comorbilidades, signos vitales, manifestaciones clínicas, duración de estas desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario, complicaciones intrahospitalarias, duración de la estancia, resultados hospitalarios y estudios de laboratorio, que incluyeron cuantificación de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, glóbulos blancos, plaquetas, proteína C reactiva, ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH), alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y dímero-D. Todas las variables se registraron para correlacionarlas con la gravedad y el resultado de la hospitalización (alta o muerte). Según la dificultad respiratoria, los requisitos de oxígeno y la disfunción orgánica, los pacientes se agruparon en cuatro grupos: con enfermedad de leve a moderada, moderada a grave, grave/sobrevivientes y crítica/fallecidos.<sup>8</sup>

### Cuantificación de la carga viral de SARS-CoV-2

Los niveles de cv de SARS-CoV-2 se cuantificaron utilizando los cebadores 2019-nCoV\_N1, 2019-nCoV\_N2 y 2019-nCoV\_N3 de los Centers for Disease

Control de Estados Unidos.<sup>9</sup> Cada reacción contenía ARN extraído (1 × TaqPath™ 1-Step RT-qPCR MasterMix, Promega). El número de copias virales se cuantificó con el empleo de estándares del ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa N1 en diluciones de 1/6 para generar una curva estándar. Cada ensayo se realizó por triplicado y se incluyeron pocillos de control sin plantilla como controles negativos. Se realizó la cuantificación de la ribonucleoproteína para determinar la calidad de la recolección de las muestras respiratorias. En el ensayo se cuantificó CV y Ct cuando la prueba fue SARS-CoV-2 positiva. Las CV inferiores a 20 copias de ARN/mL se clasificaron como indetectables.

### Análisis estadístico

Los niveles de CV de SARS-CoV-2 se compararon con la manifestación clínica, la gravedad de la enfermedad y el resultado hospitalario. La correlación entre el análisis de CV y Ct de SARS-CoV-2 y el resultado clínico se realizó mediante el uso de la prueba de Spearman. Los análisis estadísticos se llevaron cabo con los programas GraphPad Prism 5 y SPSS.

## Resultados

### Características clínicas generales de los pacientes con COVID-19

El número total de pacientes fue de 203 individuos, 55.3 % del sexo femenino y 44.7 % del masculino; la edad media fue de  $56.18 \pm 20.16$  versus  $49.88 \pm 16.8$ , respectivamente. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso fue de  $11 \pm 7.4$  días. De los 203 casos de COVID-19, 41 (20.2 %) presentaron enfermedad de leve a moderada, 71 (34.97 %) de moderada a grave, 65 (32.02 %) grave/sobrevivientes y 26 (12.81 %) crítica/fallecidos. Las comorbilidades y condiciones de riesgo observadas con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad grave y crítica fueron edad avanzada, obesidad, hipertensión arterial y antecedente de tabaquismo (Tabla 1).

En general, los síntomas sistémicos incluyeron fiebre, escalofríos, pérdida del olfato y del gusto, dolor de cabeza, fatiga, mialgia o artralgia. Los síntomas de las vías respiratorias superiores incluyeron congestión nasal, dolor de garganta, congestión de garganta e inflamación de las amígdalas. Los

síntomas gastrointestinales incluyeron náuseas o vómito y diarrea. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (79.8 %), tos (79.9 %) y disnea (68.48 %). Los síntomas más frecuentes en los grupos con enfermedad de moderada a grave, grave y crítica fueron tos, fiebre y disnea (Tabla 2).

Para la medición cuantitativa de la extensión de la afectación pulmonar, se calculó el CXR Severity Score (CXR-SS) según la puntuación propuesta por Warren *et al.*<sup>10</sup> A cada pulmón se le asignó una puntuación de 0 a 4 según la extensión porcentual de la afectación por consolidación o alveolar/infiltrados intersticiales (0, sin afectación; 1, < 25 %; 2, 25-50 %; 3, 50-75 %; 4 > 75 %). Las puntuaciones de cada pulmón se sumaron para obtener el CXR-SS final, con un máximo de 8.<sup>11</sup> Cualquier puntuación de 1 a 8 se consideró positiva.

En la evaluación hospitalaria al ingreso, los pacientes mostraron infiltrados en la radiografía de tórax: 1.7 % tenía una puntuación de 1 o 2; 38.1 % de 3 o 4; 44.1 % de 5 o 6 y 16.1 % de 7 u 8. En el grupo con enfermedad de leve a moderada, 70.7 % tuvo una puntuación  $\leq 4$ ; en el grupo con enfermedad de moderada a grave, 52.11 % tuvo una puntuación  $\leq 4$ ; en el grupo con enfermedad grave/sobrevivientes, 81.53 % calificó con  $\geq 5$ ; y en el grupo con enfermedad grave/fallecidos, 92.3 % tuvo una puntuación  $\geq 5$  ( $p < 0.001$ , Tabla 3). Los hallazgos de laboratorio como linfopenia, elevaciones de LDH, proteína C reactiva, dímero D y fibrinógeno, se observaron con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad grave ( $p < 0.05$ , Tabla 4).

En el momento del ingreso, todos los pacientes tenían síntomas clínicos y se confirmó que eran positivos para SARS-CoV-2 mediante un ensayo de PCR específica en tiempo real (RT-PCR). Los valores de CV y Ct analizados correspondieron a la primera muestra disponible positiva a SARS-CoV-2 por PCR. En los pacientes con enfermedad de leve a moderada, moderada a grave, grave/sobrevivientes y crítica/fallecidos, las medias  $\pm$  desviaciones estándar de la CV fueron  $6.8 \times 10^6 \pm 1.7 \times 10^6$ ,  $7.6 \times 10^7 \pm 1.2 \times 10^7$ ,  $1.0 \times 10^9 \pm 1.6 \times 10^7$  y  $1.70 \times 10^9 \pm 4.8 \times 10^7$ , respectivamente; y las de Ct,  $26.06 \pm 6.82$ ,  $24.07 \pm 7.03$ ,  $22.66 \pm 7.09$  y  $21.78 \pm 6.56$ , respectivamente (Tabla 5). Además, en los pacientes que fallecieron se observó mayor CV al ingreso en comparación con los sobrevivientes:  $1.7 \times 10^9 \pm 4.8 \times 10^7$  versus  $9.84 \times 10^6 \pm 6.20 \times 10^6$  ( $p < 0.001$ ). Se observó asociación significativa entre CV, gravedad de la enfermedad y muerte:  $r = 0.254$ ,  $p < 0.045$  y  $r = 0.214$ ,  $p < 0.015$ ,

**Tabla 1.** Datos demográficos y de comorbilidades preexistentes en pacientes clasificados por gravedad de COVID-19

Variable	Gravedad de la enfermedad							
	Leve a moderada (n = 41, 23.16 %)		Moderada a grave (n = 71, 40.12 %)		Grave/sobrevivientes (n = 65, 36.72 %)		Crítica/fallecidos (n = 26, 12.81 %)	
Edad en años (media ± DE)	47.6 ± 16.24		54.89 ± 17.25		59.9 ± 16.6		67.12 ± 12.9*	
Sexo femenino <i>versus</i> masculino (n, %)	20 (48.7 %)		33 (46.47 %)		27 (44.26 %)		13 (50 %)	
	21 (51.21 %)		38 (53.52 %)		34 (55.73 %)		13 (50 %)	
Días de hospitalización	9.47 ± 5.59		10.88 ± 7.24		11.89 ± 8.24		16.08 ± 7.22*	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Comorbilidades								
Obesidad	1	2.43	19	26.76	11	16.92	2	7.69
Hipertensión	5	12.19	22	30.98	17	26.15	7	26.92
EPOC	0	0	0	0	4	6.15	1	3.84
Enfermedad renal crónica	0	0	4	5.63	6	9.23	2	7.69
Historia de alcoholismo	3	7.31	7	9.86	2	3.07	1	3.84
Dislipidemia	1	2.43	3	4.22	7	10.76	1	3.84
Asma/alergias	2	4.87	8	11.26	10	15.38*	5	19.23*
Diabetes	0	0	10	14.08	7	10.76	3	11.54
Tabaquismo	5	12.19	12	16.90	11	16.92	6	23.08*
Enfermedad coronaria	1	2.43	6	8.45	6	9.23	0	0
Enfermedad autoinmune	0	0	0	0	1	1.53	1	3.85
Tos crónica no alérgica	2	7.69	7	9.86	7	10.77	6	23.08*

\*p<0.05. DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

respectivamente. En un modelo de regresión logística multivariable, una CV alta ( $> 10^4$ ) se asoció a una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con una CV baja ( $< 10^4$ log): RM = 2.926, IC 95 % = 1.141-7.505, error estándar de la media = 2.34,  $p < 0.017$ ).

## Discusión

Presentamos aquí un análisis de 203 participantes hospitalizados por COVID-19. Nuestro principal hallazgo fue que la cv en el tracto respiratorio superior al ingreso hospitalario se correlacionó con la gravedad de esa enfermedad y la muerte. Los datos coinciden con los de varios reportes,<sup>12-15</sup> pero contrastan con los de otros.<sup>16-18</sup> Estas diferencias pueden explicarse por las diferencias en los cebadores utilizados en los ensayos de RT-PCR, el tamaño de la muestra, los criterios de gravedad clínica, entre otras características. Fang *et al.* describieron que la CV se mantuvo constantemente alta durante el curso de la enfermedad grave y crítica,<sup>19</sup> y que se mantuvo alta hasta la muerte en los pacientes que fallecieron.<sup>20</sup> Por lo tanto, la CV se perfila como un parámetro viral relevante para predecir la progresión de la enfermedad.

La CV puede considerarse como un biomarcador de fuerte pronóstico cuando se analiza junto con otros factores de riesgo de gravedad y muerte en los pacientes con COVID-19. En otras infecciones virales, como la causada por el virus sincitial respiratorio, se ha descrito una correlación entre una CV alta y la gravedad de la enfermedad,<sup>21</sup> asociación que también se ha observado con otros virus respiratorios como la influenza B.<sup>5</sup> La CV del virus de la influenza tipo A H1N1 en pacientes que sufrieron neumonía fue mayor que en pacientes con enfermedad más leve, lo que sugiere que la cv también tiene un valor predictivo importante en las infecciones respiratorias.<sup>22</sup>

Se han identificado varios factores de riesgo que aumentan la mortalidad entre los pacientes diagnosticados con COVID-19: está bien documentado que los pacientes con antecedentes de diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular, obesidad y envejecimiento experimentan síntomas más graves y peores resultados ante COVID-19,<sup>23</sup> condiciones que se observaron con mayor frecuencia en nuestros pacientes con curso clínico grave y crítico que fallecieron. La edad avanzada se ha correlacionado con una mayor CV;

**Tabla 2.** Síntomas clínicos en pacientes con COVID-19 según gravedad de la enfermedad

	Gravedad de la enfermedad							
	Leve a moderada		Moderada a grave		Grave/sobrevivientes		Crítica/fallecidos	
Días de inicio de síntomas	7.90 ± 3.60		8 ± 3.02		8.53 ± 2.86		7.28 ± 2.76	
Síntomas	n	%	n	%	n	%	n	%
Tos seca	27	65.85	63	88.732*	58	89.23*	20	76.92*
Tos productiva	8	19.51	10	14.8	15	23.07	6	23.08
Fiebre	34	82.93	63	88.73	65	100	23	88.46
Artralgias	16	39.02	34	47.89	27	41.53	11	42.31
Mialgias	26	63.41	44	61.97	38	58.46	15	57.69
Dolor torácico	16	39.24	37	52.11	44	67.69	12	46.15
Diarrea	9	21.95	15	21.12	16	24.61	5	19.23
Disnea	28	68.92	50	70.42	61	93.84*	24	92.31*
Anosmia	16	39.02	24	33.8	31	47.69	9	34.62
Ageusia	17	41.63	26	36.62	28	43.08	8	30.77
Escalofríos	21	51.21	28	39.44	35	53.85	15	57.69
Fatiga	24	58.53	55	77.46	46	70.77	18	69.23
Vómito	2	4.8	9	12.68	5	7.69	3	11.54
Anorexia	9	22	23	32	24	36.92	6	23.08
Palpitaciones	8	22	13	18	12	18.46	4	15.38
Odinofagia	4	9.8	15	21	16	24.6	6	23.08
Náuseas	2	4.88)	10	14.1	8	12.31	3	11.54
Cefalea	20	48.78	57	80.28	48	73.85	17	65.38
Rinorrea	14	34.15	30	42.25	26	40	10	38.46
Congestión nasal	16	39.02	34	47.89	25	38.46	12	23.07

\*p &lt; 0.05

**Tabla 3.** Puntuación radiológica al ingreso en pacientes con COVID-19 estratificados por gravedad de la enfermedad

Puntuación	Gravedad de la enfermedad			
	Leve a moderada	Moderada a grave	Grave/sobrevivientes	Crítica/fallecidos
≤ 4	29 (70.73 %)	37 (52.11 %)	12 (18.46 %)	2 (7.7 %)
≥ 5	12 (29.27)	34 (47.88 %)	53 (81.53 %)*	24 (92.3 %)*

\*p &lt; 0.05.

en nuestro grupo, los pacientes que fallecieron fueron significativamente mayores que quienes sobrevivieron, lo cual podría sugerir que la inmunosenescencia está implicada como obstáculo para que se produzca una respuesta inmune

completa.<sup>24</sup> Comorbilidades como la diabetes mellitus y la hipertensión también se han relacionado con peores resultados y mayor CV,<sup>23</sup> condición que fue más prevalente en los pacientes en estado crítico y que fallecieron.

**Tabla 4. Hallazgos de laboratorio en pacientes con COVID-19 estratificados por gravedad de la enfermedad**

Hallazgo	Gravedad de la enfermedad			
	Leve a moderada	Moderada a grave	Grave/sobrevivientes	Crítica/fallecidos
Saturación de oxígeno (%)	91.19 ± 2.48	86.92 ± 7.07	83.02 ± 7.29*	76 ± 7.11
Glóbulos blancos (células/mm <sup>3</sup> )	9920 ± 6096	9682 ± 4961	10454 ± 5187	12211 ± 6458.8
% linfocitos	22.17 % ± 18.7	14.18 % ± 11.06	14.42 ± 9.31 %	14.6 ± 13.4
% neutrófilos	73.69 % ± 19.23	80.80 ± 13.43	80.10 ± 13.09	78.0 ± 22.7
Proteína C reactiva (mg/L)	39.69 ± 38.20	30.72 ± 31.18	38.81 ± 36.20	48.6 ± 41.9
Alanina aminotransferasa (UI/L)	52.58 ± 65.08	42.63 ± 35.60	58.37 ± 62.13	18.5 ± 25.9
Aspartato aminotransferasa (UI/L)	59.61 ± 66.65	58.17 ± 41.78	63.66 ± 96.61	18.0 ± 24.2
LDH (UI/L)	252.03 ± 163.66	343.40 ± 174.93	398.20 ± 297.74	408.1 ± 268.2
Ferritina (ng/mL)	595.72 ± 709.51	409.64 ± 489.36	581.54 ± 611.47	283.5 ± 282.5
Dímero-D (ng/L)	1132.43 ± 917.79	991.51 ± 916.26	950.28 ± 908.41	1470.3 ± 804.6
Fibrinógeno	228.44 ± 244.70	175.56 ± 186.70	402.70 ± 275.04	167.5 ± 205.3

LDH: lactato deshidrogenasa.

**Tabla 5. Carga viral y ciclo umbral al ingreso en pacientes con COVID-19 estratificados por gravedad de la enfermedad**

Parámetro	Gravedad de la enfermedad				p
	Leve a moderada	Moderada a grave	Grave/sobrevivientes	Crítica/fallecidos	
Carga viral	$6.8 \times 10^6 \pm 1.7 \times 10^6$	$7.6 \times 10^7 \pm 1.2 \times 10^7$	$1.0 \times 10^9 \pm 1.6 \times 10^7$	$1.70 \times 10^9 \pm 4.8 \times 10^7$	< 0.05
Ciclo umbral	26.06 ± 6.82	24.07 ± 7.03	22.66 ± 7.09	21.78 ± 6.56	< 0.01

## Conclusión

En conclusión, y aunque todavía existen grandes vacíos en el conocimiento de la patogenia de COVID-19, este trabajo refuerza el papel de la CV como un parámetro viral relevante para predecir la progresión de la enfermedad y puede considerarse como un biomarcador pronóstico, además de otros factores de riesgo bien documentados de gravedad y mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Action for Solidarity y a la fundación Primeros Auxilios Ulandinos (PAULA).

## Financiamiento

Este trabajo fue financiado por la beca de la Fundación “Simón Bolívar”.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se 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 han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- Bai Z, Cao Y, Liu W, Li J. The SARS-CoV-2 nucleocapsid protein and its role in viral structure, biological functions, and a potential target for drug or vaccine mitigation. *Viruses*. 2021;13:1115.
- Sun B, Wang H, Lv J, Pei H, Bai Z. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients complicated with hypotension and hypoxemia: a retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:753035.
- Hasabo EA, Ayyad FA, Alam-Eldeen SAM, Noureldaim MK, Abdallah TA, Ahmed YT, et al. Clinical manifestations, complications, and outcomes of patients with COVID-19 in Sudan: a multicenter observational study. *Trop Med Health*. 2021;49:91.
- Corrao G, Rea F, Carle F, Scodotto S, Allota A, Lepore V, et al. Stratification of the risk of developing severe or lethal Covid-19 using a new score from a large Italian population: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2021;11:e053281.
- Granados A, Peci A, McGeer A, Gubbay JB. Influenza and rhinovirus viral load and disease severity in upper respiratory tract infections. *J Clin Virol*. 2017;86:14-19.
- Feikin DR, Alraddadi B, Qutub M, Shabouni O, Curns A, Oboho IK, et al. Association of higher MERS-CoV virus load with severe disease and death, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:2029-2035.
- Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun*. 2020;11:5493.
- Salto-Alejandre S, Berastegui-Cabrera J, Camacho-Martínez P, Infante-Domínguez C, Carretero-Ledesma M, Crespo-Rivas JC, et al. SARS-CoV-2 viral load in nasopharyngeal swabs is not an independent predictor of unfavorable outcome. *Sci Rep*. 2021;11:12931.
- Centers for Disease Control [internet]. EE. UU: 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-time rRT-PCR Panel Primers and Probes; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-primer-probes.pdf>
- Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache JA, Shaver CM, Semler MW, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax*. 2018;73:840-846.
- Abougazia A, Alnuaimi A, Mahran A, et al. Chest X-ray findings in COVID-19 patients presenting to primary care during the peak of the first wave of the pandemic in Qatar: their association with clinical and laboratory findings. *Pulm Med*. 2021;2021:4496488.
- Soria ME, Cortón M, Martínez-González B, Lobo-Vega R, Vázquez-Sirvent L, López-Rodríguez R, et al. High SARS-CoV-2 viral load is associated with a worse clinical outcome of COVID-19 disease. *Access Microbiol*. 2021;3:000259.
- De la Calle C, Lalueza A, Mancheno-Losa M, Maestro-de la Calle G, Lora-Tamayo J, Arrieta E, et al. Impact of viral load at admission on the development of respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:1209-1216.
- Zacharioudakis IM, Prasad PJ, Zervou FN, Bet al. Association of SARS-CoV-2 genomic load with COVID-19 patient outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:900-903.
- Zacharioudakis IM, Zervou FN, Prasad PJ, Shao Y, Basu A, Inglima K, et al. Association of SARS-COV-2 genomic load trends with clinical status in COVID-19: a retrospective analysis from an academic hospital center in New York City. *PLoS One*. 2020;15:e0242399.
- Salto-Alejandre S, Berastegui-Cabrera J, Camacho-Martínez P, Infante-Domínguez C, Carretero-Ledesma M, Crespo-Rivas JC, et al. SARS-CoV-2 viral load in nasopharyngeal swabs is not an independent predictor of unfavorable outcome. *Sci Rep*. 2021;11:12931.
- Ra SH, Lim JS, Kim G-U, Kim MJ, Jung J, Kim S-H. Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-COV-2 infection. *Thorax*. 2021;76:61-63.
- Jacot D, Greub G, Jatón K, Opota O. Viral load of SARS-CoV-2 across patients and compared to other respiratory viruses. *Microbes Infect*. 2020;22:617-621.
- Fang Z, Zhang Y, Hang C, Ai J, Li S, Zhang W. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J Infect*. 2020;81:147-178.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
- El Saleeby CM, Bush AJ, Harrison LM, Aitken JA, Devincenzo JP. Respiratory syncytial virus load, viral dynamics, and disease severity in previously healthy naturally infected children. *J Infect Dis*. 2011;204:996-1002.
- Li CC, Wang L, Eng HL, You HL, Chang LS, Tang KS, et al. Correlation of pandemic (H1N1) 2009 viral load with disease severity and prolonged viral shedding in children. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:1265-1272.
- Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD. COVID-19 and comorbidities: a role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes*. 2020;12:649-658.
- Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, immunity, and COVID-19: how age influences the host immune response to coronavirus infections? *Front Physiol*. 2021;11:571416.

# Inmunidad y vacunas contra la COVID-19. Revisando las bases

Alfonso Ruiz-Romero,<sup>1</sup> Félix O. Quijano-Castro,<sup>2</sup> Ricardo López-Romero,<sup>1</sup> Xiaomei Chavarría-Arriaga,<sup>3</sup> Michelle Torres<sup>1</sup> y Mauricio Salcedo<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Oncología Genómica, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas; <sup>2</sup>División de Enseñanza e Investigación; <sup>3</sup>Departamento de Oncología Médica. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

## Resumen

La pandemia de COVID-19 es uno de los retos del siglo XXI; la ciencia y la tecnología se pusieron a prueba para desarrollar vacunas, técnicas diagnósticas y tratamientos en tiempo récord. No obstante, la desinformación y mala interpretación han hecho que la seguridad y eficacia de las vacunas contra COVID-19 sean un tema de debate. En esta revisión se abordan conceptos sobre los mecanismos de la inmunización y la vacunación; así como la evidencia que sostiene que las vacunas contra COVID-19 son inmunogénicas, eficaces y seguras.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19. Inmunidad. Pandemia. SARS-CoV-2. Vacunas contra COVID-19.

## Immunity and COVID-19 vaccines. Revisiting the bases

## Abstract

The COVID-19 pandemic is one of the challenges of the 21<sup>st</sup> century; science and technology were put to the test for the development vaccines, diagnostic techniques and treatments in record time. However, misinformation and misinterpretation have made the safety and efficacy of COVID-19 vaccines a subject of debate. This review addresses concepts on immunization mechanisms and vaccination, as well as evidence supporting that COVID-19 vaccines are immunogenic, efficacious and safe.

**KEYWORDS:** COVID-19. Immunity. Pandemic. SARS-CoV-2. COVID-19 vaccines.

## Introducción

A lo largo de la historia, todas las especies han encontrado diversos obstáculos para su supervivencia y uno de los mayores retos han sido las enfermedades infecciosas. En ningún momento de la humanidad se había contado con tal cantidad de técnicas, estrategias y conocimientos para desarrollar avances científicos, diagnósticos y terapéuticos para una enfermedad, como ha sucedido con COVID-19 y su virus causal,

SARS-CoV-2. Aun cuando la tecnología del siglo XXI hace posible la capacidad de interactuar, cooperar y trabajar a distancia, el acceso a toda esa información y conocimiento ha presentado retos: la desinformación y su capacidad de propagación. Actualmente, la seguridad y eficacia de las vacunas contra COVID-19 son un tema de debate en todos los sectores de la población.

En la búsqueda por fortalecer la literatura al respecto, se revisaron algunos aspectos de la respuesta inmune y las vacunas contra COVID-19.

### Correspondencia:

\*Mauricio Salcedo

E-mail: masava89@gmail.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/>).

Fecha de recepción: 18-03-2022

Fecha de aceptación: 06-04-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000092

Gac Med Mex. 2022;158:327-333

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## SARS-CoV-2 y la complejidad de los virus ARN

La información acerca de la pandemia sigue generando cientos de reportes en la literatura científica, en los que resaltan los millones de individuos infectados y fallecidos en más de 110 países.<sup>1,2</sup>

El SARS-CoV-2 es un nuevo betacoronavirus conformado por una cadena simple de ARN+ de  $\approx 30\,000$  nucleótidos que codifican para más de 20 proteínas; de estas, la más estudiada es la proteína de superficie S (*spike*), que se ha convertido en el principal blanco de moléculas antivirales y anticuerpos neutralizantes.<sup>3</sup> Los reportes relativos al virus se están generando y compartiendo a un ritmo sin precedentes, lo que permite su vigilancia en tiempo real<sup>4</sup> e identificar, además, las variantes virales para orientar la toma de decisiones y la planificación de estrategias de prevención y control epidemiológico.<sup>5,6</sup>

Gran incertidumbre ha causado la aparición de nuevas variantes; se esperaba que no le confirieran ventajas evolutivas al virus ni incrementos en la transmisibilidad, patogenicidad e infectividad.<sup>5,7</sup> La variante de preocupación alfa fue muy transmisible, la gamma causó una enfermedad grave, incluso en personas previamente infectadas;<sup>8,9</sup> en la delta, la combinación de mutaciones parece otorgar una ventaja evolutiva e incrementar la transmisibilidad e infectividad del virus, incluso se ha identificado una potencial evasión inmunitaria; finalmente, ómicron ha acumulado numerosas mutaciones que la han dotado de una infectividad mayor que la variante delta.<sup>10-12</sup>

### Inmunidad y enfermedades infecciosas

En términos simples, la inmunidad es la protección frente a microorganismos infecciosos. El sistema inmunitario tiene sus propios nichos en tejidos especializados que facilitan el crecimiento, maduración y desarrollo de las células inmunitarias.<sup>13</sup>

Los mecanismos de defensa contra los microorganismos se incluyen en dos categorías, inmunidad innata y adaptativa.<sup>14,15</sup> La primera, natural o nativa, se refiere a los mecanismos que están listos para reaccionar frente a las infecciones, incluso antes de que ocurran, por lo que constituye la primera línea de defensa. Está integrada por la piel, células fagocíticas y dendríticas, linfocitos citolíticos naturales y complemento.<sup>13-15</sup> En tanto, la inmunidad adaptativa, adquirida y específica, consta de mecanismos capaces de

reconocer antígenos específicos del agente infeccioso y se activa con los linfocitos (T, B), células plasmáticas y anticuerpos;<sup>13,14</sup> se desarrolla después de la exposición a sustancias extrañas y es más poderosa y eficaz contra las infecciones.<sup>15</sup>

La ciencia ha encontrado diferentes formas de estimular la respuesta inmune para combatir distintas enfermedades, manipulación a partir de la cual se gesta el concepto de la inmunización, que se define como una estimulación deliberada de la respuesta inmunitaria del huésped.

En general, existen dos tipos de inmunizaciones: la pasiva, que implica la administración de sueros inmunitarios o trasplantes de tejido productor de células inmunocompetentes; y la activa, que implica la administración de antígenos con adyuvantes (vacunas).<sup>14-16</sup>

### Vacunación

Las vacunas son suspensiones de microorganismos muertos o atenuados, proteínas antigénicas, construcciones sintéticas de ADN/ARN u otros derivados biomoleculares administrados para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades infecciosas.<sup>16</sup> La vacunación es la administración de vacunas para estimular la respuesta inmunitaria o protectora (inmunización), con la finalidad de disminuir el riesgo de contraer la enfermedad y sus posibles complicaciones.<sup>13,17</sup> Así, la vacunación es un evento y la inmunización es el resultado potencial de este, que depende de una compleja coordinación de todas las células corporales.<sup>13</sup>

La activación del sistema inmunológico innato, la migración de las células clave y los componentes de la vacuna a los ganglios linfáticos se producen en cuestión de horas, seguidos de la maduración de las células B y T en días y semanas.<sup>18</sup>

Después de la eliminación del patógeno, la respuesta adaptativa generalmente establece la memoria inmunológica, que se caracteriza por la persistencia de anticuerpos neutralizantes y la generación de células de memoria que pueden reactivarse rápidamente tras una reexposición al mismo patógeno,<sup>17</sup> y la cual permanece durante meses o años después de la vacunación, lo que brinda protección contra infecciones futuras.<sup>18</sup>

### Memoria inmunológica y vacunas

La memoria inmunológica ha sido ampliamente estudiada.<sup>19</sup> Hasta la fecha, el mejor indicador de la

protección proporcionada por la vacunación es la inducción de células plasmáticas secretoras de anticuerpos de larga duración y células B de memoria.<sup>20</sup> Entonces, los anticuerpos neutralizantes proporcionan la primera capa de defensa contra la reinfección, y las células B de memoria son la segunda capa.<sup>21</sup>

De esta manera, las vacunas, al igual que las infecciones naturales, inducen una respuesta inmunitaria innata, que a su vez activa una respuesta adaptativa específica de antígeno. De volverse a presentar el contagio o transmisión del agente, se activará la respuesta inmunitaria específica para ese microorganismo, que mitigará eficazmente la infección y prevendrá la forma grave de la enfermedad e, incluso, la muerte.<sup>22</sup>

## Inmunidad de rebaño

Aunque las vacunas son consideradas principalmente como herramientas para la protección individual, también logran proteger a la población no vacunada al disminuir la tasa de transmisión. Esto ocurre porque limitan el riesgo de exposición al promover un mayor aclaramiento microbiano dentro de los hospederos.<sup>16</sup> Un ejemplo es la forma como las vacunas reducen las infecciones sintomáticas por SARS-CoV-2, con lo cual se ha observado una carga viral menor entre los individuos con esquema completo de vacunación y que han contraído la infección, en comparación con aquellos no vacunados.<sup>23-25</sup>

A esta protección indirecta se le denomina inmunidad o protección de rebaño, en la que solo una parte de la población necesita ser inmune (mediante infección natural o vacunación) a un agente infeccioso para evitar grandes brotes.<sup>26</sup> Para lograrla, se requiere que 75 a 95 % de la población esté inmunizada. Esto se demuestra con la viruela, contra la cual se alcanzó una cobertura mundial de inmunización > 80 %, que ha reducido las tasas de transmisión a niveles de erradicación;<sup>24</sup> en cuanto al sarampión, debe vacunarse a > 90 % de la población para prevenir nuevos brotes,<sup>27</sup> mientras que para la poliomielitis, > 80 % debe estar inmunizado contra el poliovirus.<sup>28</sup> Los anteriores ejemplos ilustran que el rango para la inmunidad colectiva inducida por la vacunación es específico del agente.

## De la fase III al mundo real

La eficacia (*vaccine efficacy*) se define como el porcentaje de reducción de la incidencia de la enfermedad en un grupo vacunado comparado con uno no

vacunado; mientras que la efectividad (*vaccine effectiveness*) es la habilidad o capacidad de prevenir desenlaces de interés en escenarios reales, es decir, el desempeño de la vacuna con la heterogeneidad de la población a la que fue aplicada.<sup>29</sup> Para las vacunas contra COVID-19 se presentaron los datos de su eficacia y actualmente se comienzan a reportar estimaciones de su efectividad.<sup>22,30,31</sup>

Comprender cómo las estimaciones de eficacia de las vacunas contra COVID-19 se traducen en estimaciones de efectividad es crucial, dadas las diferencias en las poblaciones, los intervalos de dosificación y las variantes emergentes.<sup>31</sup>

Como es de esperar, existen divergencias en la eficacia y efectividad de los productos vacunales, incluso en las vacunas de ARNm y vectores virales se observan diferencias entre variantes virales.<sup>22,32</sup> Los reportes abrieron varias interrogantes. Si bien la eficacia y efectividad pueden discrepar, pareciera que la protección generada por la inmunización se empezaba a debilitar conforme transcurría el tiempo, con disminución en el título de anticuerpos neutralizantes y el aumento gradual en el riesgo de infección a los seis meses de la segunda dosis.<sup>33,34</sup>

Aunque los casos de COVID-19 se incrementaron en los meses subsecuentes a la vacunación,<sup>35</sup> es contundente la evidencia de que la vacuna sigue siendo eficiente para prevenir la enfermedad grave y la muerte.<sup>22,32,36</sup> Esto es un indicador de que las vacunas están generando una memoria inmunológica lo suficientemente robusta para proveer una respuesta secundaria efectiva. En otras palabras, las células de memoria se reactivan rápidamente y controlan la replicación viral<sup>19-21,36</sup> (Figura 1).

## Del esquema completo al refuerzo

En este contexto, las vacunas contra COVID-19 han demostrado su eficiencia, si bien esta disminuye con el tiempo.<sup>37,38</sup> Por lo anterior, se aprobó el uso de emergencia de la dosis de refuerzo (*booster*).<sup>38-40</sup>

El refuerzo se refiere a una dosis adicional que se debe administrar después de que la protección por un primer esquema de vacunación ha comenzado a disminuir. Este fenómeno permite aumentar el título de anticuerpos neutralizantes y mantener la protección por mayor tiempo en comparación con la obtenida con solo las dos primeras dosis,<sup>38,40,41</sup> tal como se reportó para BNT162b2, en la cual se estimó una reducción relativa de 93 % y una reducción en la mortalidad de 90 % después del refuerzo.<sup>39-43</sup> Esto dio pie a incontables

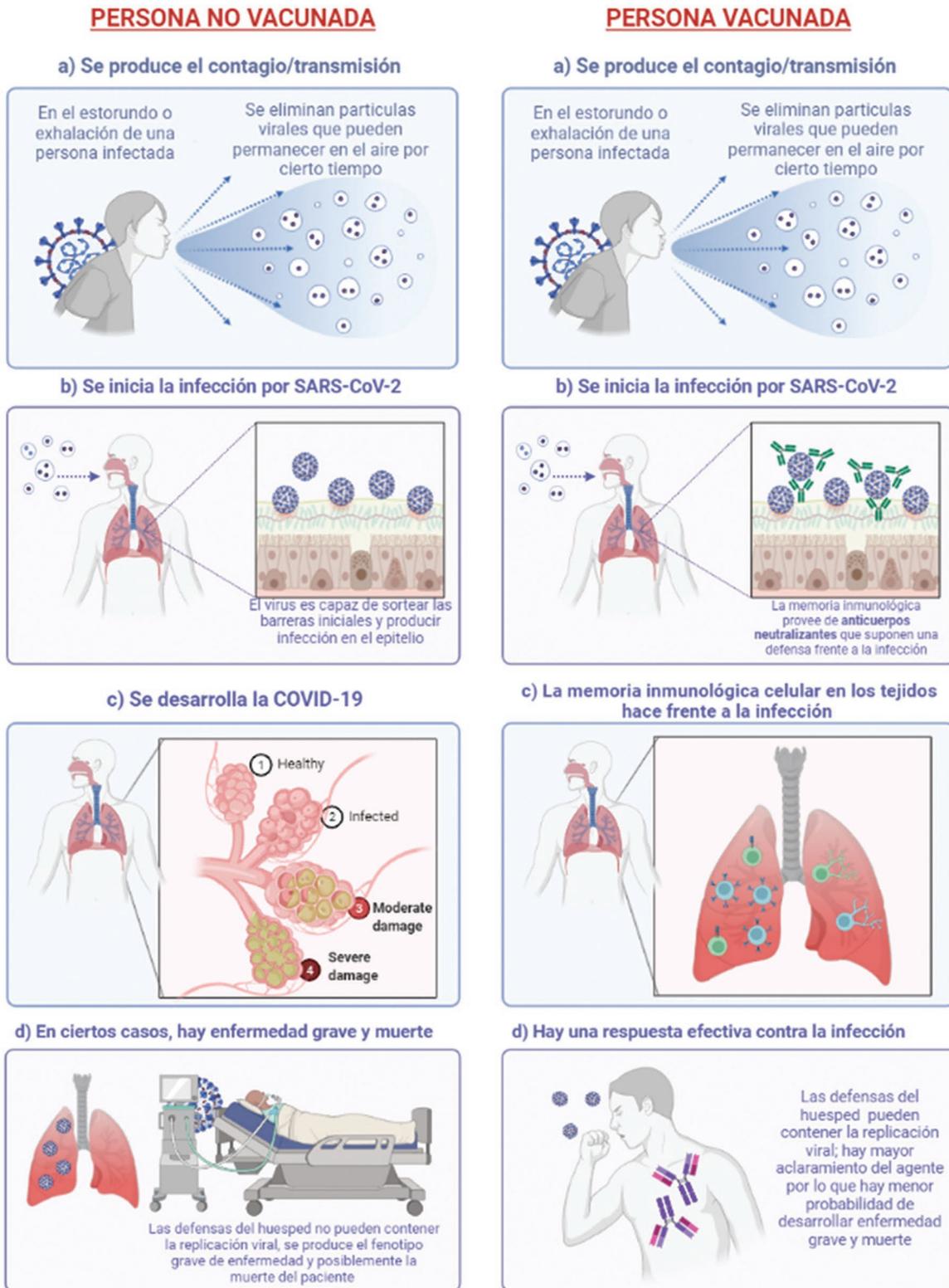
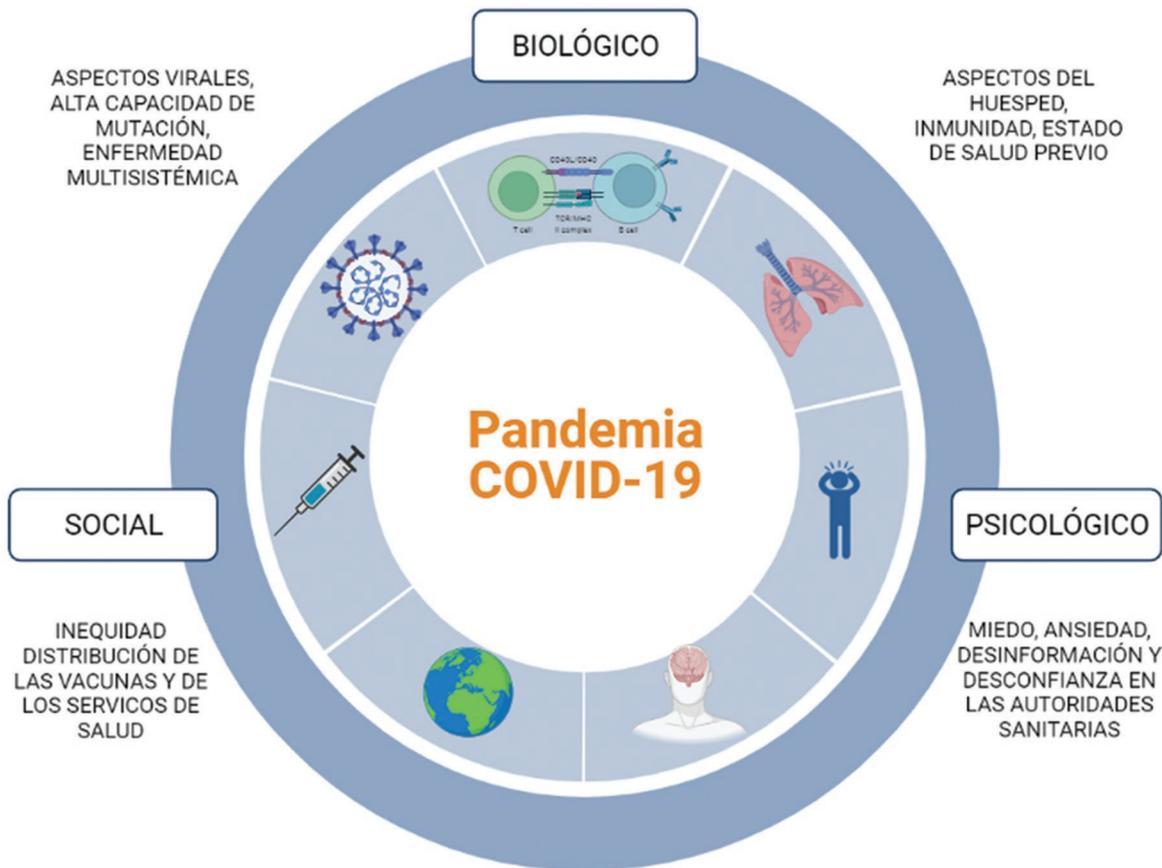


Figura 1. Respuesta de la memoria inmunológica en el individuo vacunado contra COVID-19 (ilustraciones creadas con BioRender).

ensayos para determinar la seguridad, eficacia e inmunogenicidad de las terceras dosis, tanto homólogas (del mismo producto vacunal del primer esquema),

como heterólogas (un producto distinto). Posiblemente, la presentación de diversos epítopos podría provocar una respuesta inmunitaria más robusta y eficaz, tal



**Figura 2.** Lecciones de COVID-19. Perspectiva biopsicosocial (creada con BioRender).

como se describe en el ensayo COV-BOOST de la tercera dosis de refuerzo homóloga o heteróloga de todas las vacunas aprobadas.<sup>39,41,43-46</sup>

## Las lecciones de COVID-19

No estábamos preparados para COVID-19, que hizo notorias las grandes inequidades socioeconómicas en el mundo y visibilizó el vínculo inseparable entre los procesos biológicos y sociales y la salud de los individuos (Figura 2).<sup>47,48</sup>

El comportamiento mundial ante la emergencia sanitaria dejó al descubierto dos vertientes durante las olas de la pandemia: sectores que tienen acceso nulo o limitado a las vacunas y poblaciones que, aun con la capacidad y el fácil acceso, han decidido no vacunarse.<sup>49</sup>

Las raíces del problema son profundas, desde la dispar distribución de los productos hasta la desinformación, lo cual ha tenido como consecuencia partes del mundo donde los programas de vacunación contra COVID son exitosos y otras donde no tanto; además, hay sectores que consideran que las vacunas son ineficaces e

inseguras.<sup>49</sup> El resultado es el decremento de la cobertura inmunitaria, lo cual causa sufrimiento prevenible, prolongación innecesaria de la pandemia y el riesgo de padecer variantes resistentes a las vacunas.<sup>50,51</sup>

## Conclusión

La pandemia de COVID-19 es uno de los retos del siglo XXI. La ciencia y la tecnología se pusieron a prueba para desarrollar productos vacunales, fármacos y estrategias diagnósticas en tiempo récord. Además, puso de manifiesto que la desinformación e inequidad en la ciencia son obstáculos mayores. Ante esto, es preciso homogeneizar conceptos generales sobre estos temas, para fortalecer los cimientos con los que se enfrentarán los nuevos desafíos que supone el mundo después de COVID-19.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Equipo de Oncología Genómica del Instituto Mexicano del Seguro Social,

por su apoyo fundamental. Alfonso Ruiz Romero y Michelle Torres son pasantes de servicio social en medicina del Instituto Politécnico Nacional y de la Universidad Nacional Autónoma de México.

## Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron financiamiento para el desarrollo de la investigación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se 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 obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- The Johns Hopkins University of Medicine [internet]. EE. UU.: Coronavirus Resource Center; 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu>
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang P, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-574.
- Meredith LW, Hamilton WL, Warne B, Houldcroft CJ, Hosmillo M, Jahun AS, et al. Rapid implementation of SARS-CoV-2 sequencing to investigate cases of health-care associated COVID-19: a prospective genomic surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1263-1272.
- Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:409-424.
- Frost SDW, Magalis BR, Kosakovsky-Pond SL. Neutral theory and rapidly evolving viral pathogens. *Mol Biol Evol*. 2018;35:1348-1354.
- MacLean OA, Orton RJ, Singer JB, Robertson DL. No evidence for distinct types in the evolution of SARS-CoV-2. *Virus Evol*. 2020;6.
- Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021;372:815-821.
- Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL, et al. SARS-CoV-2 variants and vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385:179-186.
- Hirabara SM, Serdan TDA, Gorjao R, Masi LN, Pithon-Curi TC, Covas DT, et al. SARS-COV-2 variants: differences and potential of immune evasion. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:781429.
- Global Initiative on Sharing All Influenza Data [internet]. Tracking of hCoV-19 variants; 2021. Disponible en: <https://gisaid.org/hcov19-variants>
- Khateeb J, Li Y, Zhang H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern and potential intervention approaches. *Crit. Care*. 2021;25:244.
- Kennedy RB, Grigorova I. B and Th cell response to Ag in vivo: implications for vaccine development and diseases. *Immunol Rev*. 2020;296:5-8.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. España: Elsevier Health Sciences Spain; 2015.
- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Novena edición. EE. UU.: Elsevier-Health Sciences Division; 2017.
- Punt J, Stranford SA, Jones PP, Owen JA. Kuby. Inmunología. Octava edición. McGraw-Hill Education; 2020.
- Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med*. 2018;50:110-120.
- Roth GA, Picece VCTM, Ou BS, Luo W, Pulendran B, Appel EA. Designing spatial and temporal control of vaccine responses. *Nat Rev Mater*. 2021;1-22.
- Silverstein AM, Bialasiewicz AA. History of immunology. A history of theories of acquired immunity. *Cell Immunol*. 1980;51:151-167.
- Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17:1055-1065.
- Dhenni R, Phan TG. The geography of memory B cell reactivation in vaccine-induced immunity and in autoimmune disease relapses. *Immunol Rev*. 2020;296:1-25.
- Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald C-J, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2021;28:202-221.
- Puhach O, Adea K, Hulo N, Sattoune P, Genecand C, Iten A, et al. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated patients infected with SARS-CoV-2 WT, Delta and Omicron. *Nat Med*. 2022;28:1491-1500.
- Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, Madon KJ, Crone MA, Koycheva A, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:183-195.
- Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzl E, Kuint J, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. *Nat Med*. 2021;27:2108-2110.
- Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: where are we? *Nat Rev Immunol*. 2020;20:583-584.
- Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The long road toward COVID-19 herd immunity: vaccine platform technologies and mass immunization strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1817.
- World Health Organization [internet]. Suiza: Immunization coverage; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
- World Health Organization [internet]. Suiza: Mneil S. Vaccine efficacy and vaccine effectiveness; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection#:~:text=A%20vaccine's%20efficacy%20is%20measured,vaccine%20developed%20the%20same%20outcome>.
- Leticia J, Betancourt R, Vigil JLG, Barnés CG, Santillán DH, Gutiérrez LJ. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*. 2004;42:419-423.
- Chung H, He S, Nasreen S, Sundaram ME, Buchan SA, Wilson SE, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ*. 2021;374:n1943.
- Rosenberg ES, Dorabawala V, Easton D, Bauer UE, Kumar J, Hoen R, et al. Covid-19 vaccine effectiveness in New York State. *N Engl J Med*. 2022;386:116-127.
- Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 covid-19 vaccine over 6 months. *N Engl J Med*. 2021;385:e84.
- Israel A, Merzon E, Schäffer AA, Shenhar Y, Green I, Golan-Cohen A, et al. Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARS-CoV-2 infection: test negative design study. *BMJ*. 2021;375:e067873.
- Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, Peretz A, Perez G, Ben-Tov A, et al. Correlation of SARS-CoV-2-breakthrough infections to time-from-vaccine. *Nat Commun*. 2021;12:6379.
- Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*. 2021;374:abm0829.
- Centers for Disease Control and Prevention [internet]. EE. UU.: Stay up to date with COVID-19 vaccines including boosters; 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html#:~:text=You%20are%20still%20up%20to,or%20receive%20an%20additional%20booster>
- Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: a nationwide study from Israel. *medRxiv*. 2021.
- Wald A. Booster vaccination to reduce SARS-CoV-2 transmission and infection. *JAMA*. 2022;327:327-328.

40. World Health Organization [internet]. Suiza: Episode #53 - COVID-19: booster shots; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-53---covid-19-booster-shots>
41. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and heterologous Covid-19 booster vaccinations. *N Engl J Med.* 2022;386:1046-1057.
42. Spitzer A, Angel Y, Marudi O, Zeltser D, Saiag E, Goldshmidt H, et al. Association of a third dose of BNT162b2 vaccine with incidence of SARS-CoV-2 infection among health care workers in Israel. *JAMA.* 2022;327:341-349.
43. Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Netzer D, et al. BNT162b2 vaccine booster and mortality due to Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385:2413-2420.
44. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;398:2258-2276.
45. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet.* 2021;398:2093-2100.
46. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, et al. Association between 3 doses of mRNA COVID-19 vaccine and symptomatic infection caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *JAMA.* 2022;327:639-665.
47. Singer M, Bulled N, Ostrach B, Mendenhall E. Syndemics and the bio-social conception of health. *Lancet.* 2017;389:941-950.
48. Rudd KE, Mair CF, Angus D. Applying syndemic theory to acute illness. *JAMA.* 2021;327:33-34.
49. Dudley MZ, Privor-Dumm L, Dubé É, MacDonald NE. Words matter: vaccine hesitancy, vaccine demand, vaccine confidence, herd immunity and mandatory vaccination. *Vaccine.* 2020;38:709-711.
50. Godlee F. Vaccines should not be the preserve of rich countries. *BMJ.* 2021;374:n2044.
51. Godlee F. Covid 19: why we need a global pandemic treaty. *BMJ.* 2021;375:n2963.

# Reparación valvular mitral transcatheter “borde a borde”: influencia del sesgo en estudios aleatorizados

Ovidio A. García-Villarreal\*

Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, Ciudad de México, México

## Resumen

La regurgitación valvular mitral funcional es el resultado de la desestructuración tridimensional de la válvula mitral debido a disfunción ventricular izquierda. La técnica quirúrgica de “borde a borde” ha dado lugar a la técnica transcatheter “borde a borde” percutánea (TEER) para tratar la regurgitación valvular mitral funcional; sin embargo, la falta de un anillo protésico por anuloplastia hace a la TEER solo parcialmente efectiva con resultados inciertos a largo plazo. Los estudios MITRA-FR (Multicentre Randomized Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients with Severe Secondary Mitral Regurgitation) y COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation), en los cuales están basadas las recomendaciones actuales de la TEER, muestran resultados contradictorios. El posible sesgo de los resultados del COAPT ha influido en las recomendaciones actuales emitidas en las guías de práctica clínica a favor de la TEER en regurgitación valvular mitral funcional.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia mitral. MitraClip. Regurgitación mitral funcional. Técnicas transcatheter. Válvula mitral.

## Transcatheter “edge-to-edge” mitral valve repair: influence of bias in randomized trials

### Abstract

Functional mitral regurgitation (FMR) is the result of three-dimensional structural disruption of the mitral valve due to left ventricular dysfunction. The “edge-to-edge” surgical technique has given rise to the percutaneous transcatheter edge-to-edge repair (TEER) technique to treat FMR; however, the lack of a mitral annuloplasty ring makes TEER only partially effective, with uncertain long-term results. The MITRA-FR and COAPT trials, on which current TEER recommendations are based, show conflicting results. COAPT results possible bias has influenced current recommendations issued by clinical practice guidelines in favor of TEER in FMR.

**KEYWORDS:** Mitral regurgitation. MitraClip. Functional mitral regurgitation. transcatheter techniques. Mitral valve.

La regurgitación mitral funcional (RMF) o secundaria se encuentra presente en 40 % de los pacientes después de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. De estos, RMF es moderada en 50 % y severa en 10 %. La RMF es la responsable del mayor número de muertes y complicaciones

cardiovasculares en este grupo de pacientes.<sup>1</sup> Con esta estadística en mente, no deben subestimarse las consecuencias clínicas del uso de dispositivos percutáneos para tratar la RMF, especialmente cuando se desconocen los resultados a largo plazo y los datos de los ensayos clínicos son contradictorios.

### Correspondencia:

\*Ovidio A. García-Villarreal

E-mail: ovidiocardiotor@gmail.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/>).

Fecha de recepción: 18-03-2022

Fecha de aceptación: 17-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000093

Gac Med Mex. 2022;158:334-338

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

Los objetivos de la reparación valvular mitral transcatóter de “borde a borde” (TEER, *transcatheter edge to edge repair*) son la eliminación de la RMF mediante el uso de técnicas no invasivas y sin la utilización de circulación extracorpórea. Sin embargo, consideraciones importantes surgen de los efectos directos e indirectos a partir de una TEER con alcances limitados.

### Diferencias entre la cirugía de reparación valvular mitral y la TEER

Existen algunos dilemas relacionados con la TEER que siguen sin resolverse. La primera consideración que el cardiólogo intervencionista debe analizar es la selección de una técnica de “borde a borde” como primera opción para la reparación de la válvula mitral (VM). Ciertamente, la técnica de “borde a borde” es parte del arsenal quirúrgico para la reparación de la VM; sin embargo, es necesario señalar que nunca ha sido la primera opción para la reparación quirúrgica de la VM. Además, una diferencia fundamental entre la técnica percutánea y la cirugía es la ausencia de un anillo protésico por anuloplastia en la primera, lo que hace que el procedimiento percutáneo sea solo parcialmente efectivo. Una condición *sine qua non* en toda reparación de la VM del adulto es la anuloplastia por medio de un anillo protésico.<sup>2</sup> En efecto, la falta de un anillo de anuloplastia como parte de cualquier reparación de la VM es el factor predictivo más determinante de fracaso a largo plazo.<sup>3</sup> La técnica de Alfieri, que sustenta el principio de la TEER, no es la excepción para este requisito.<sup>4-6</sup>

### Estudios MITRA-FR y COAPT

Los datos actuales que respaldan el uso de la TEER para corregir la RMF son muy limitados y provienen exclusivamente de dos grandes estudios aleatorizados:

- En primer lugar, el estudio MITRA-FR (Multicentre Randomized Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation), financiado principalmente por el Programa Nacional de Investigación y el Ministerio de Salud de Francia, en el cual los resultados de la TEER se compararon con el tratamiento médico aislado en pacientes con RMF. Es de destacar que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en términos de mortalidad (24.3 % *versus* 22.4 %, HR = 1.11,

IC 95 % = 0.69 a 1.77), ni en la tasa de reingreso hospitalario por falla cardíaca (48.7 % *versus* 47.4 %, HR = 1.13, IC 95 % = 0.81 a 1.56) a 12 meses de seguimiento.<sup>7</sup> Además, a los dos años de seguimiento se observó que el combinado de muerte y hospitalización por falla cardíaca fue de 63.8 % en el grupo de TEER y de 67.1 % en el grupo de tratamiento médico (HR = 1.01, IC 95 % = 0.77 a 1.34). También, la tasa de hospitalización no planeada por falla cardíaca se produjo en 55.9 % del grupo de TEER y en 61.8 % del grupo de control (HR = 0.97, IC 95 % = 0.72 a 1.30).<sup>8</sup> Es decir, no hubo diferencia importante entre los grupos.

- En segundo lugar, en el ensayo COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation), un estudio completamente patrocinado por Abbott, industria que produce MitraClip™ (Santa Clara, California, Estados Unidos), el dispositivo más ampliamente utilizado para TEER. En un seguimiento temporal de solo dos a tres años se observaron resultados diametralmente opuestos a los obtenidos en el MITRA-FR. A dos años de seguimiento, la tasa de rehospitalización por falla cardíaca fue de 35.8 % en el grupo de TEER y de 67.9 % en el grupo de control (HR = 0.53, IC 95 % = 0.40 a 0.70,  $p < 0.001$ ).<sup>9</sup>

A la luz de lo anterior, surgen importantes interrogantes para brindar el mejor enfoque terapéutico en los pacientes con RMF.

### Mecanismo de falla de la TEER

Debe reconocerse que el problema de la TEER no es el dispositivo percutáneo en sí. El porcentaje de complicaciones como la fijación del dispositivo a una sola valva (1.3 %), accidente cerebrovascular (1.3 %), embolización del dispositivo (0.1 %), infarto del miocardio (0.2 %) y accidente isquémico transitorio (0.3 %), es más bien bajo.<sup>10</sup> Así, el principal factor para la falla de la TEER es la falta de un anillo protésico por anuloplastia. Cabe señalar que 23 % de los pacientes del estudio COAPT tratados con TEER tuvieron una recurrencia de la regurgitación de la VM 2+, como un resultado imperfecto en un seguimiento a dos años,<sup>11</sup> por lo que se debe prestar especial atención al posible mecanismo responsable de este fenómeno.

Mediante un modelo computacional, Votta *et al.* demostraron que los puntos de máxima tensión después de la TEER se encuentran localizados en el sitio de inserción del dispositivo en ambas valvas de la VM, así como en ambas comisuras.<sup>12</sup> Con cada latido cardiaco, el tamaño del diámetro diastólico de la VM normalmente aumenta 20 % en relación con la sístole. La falta de un anillo protésico por anuloplastia a nivel de las comisuras hace que estas sean vulnerables a la continua dilatación del anillo nativo mitral después de TEER. Este escenario puede ser la explicación clave del elevado número de casos con regurgitación recurrente  $\geq 2+$  de la VM.

### Conciliación entre MITRA-FR y COAPT: regurgitación mitral funcional “proporcionada/desproporcionada”

Se han realizado varios intentos para reconciliar los resultados disímiles de COAPT y MITRA-FR. Packer *et al.*<sup>13</sup> y Grayburn *et al.*<sup>14</sup> introdujeron el concepto de RMF “proporcionada/desproporcionada”, basado en el área efectiva del orificio regurgitante dividida entre el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, con un valor de corte de 0.14. Identificaron dos tipos de RMF:

- RMF de gran magnitud (desproporcionada) en pacientes con diámetros y volúmenes del ventrículo izquierdo conservados.
- RMF severa (proporcionada) en individuos con mayores diámetros y volúmenes del ventrículo izquierdo.

La primera la relacionaron con enfermedad arterial coronaria crónica con alteración morfológica local posterobasal del ventrículo izquierdo, y la segunda la vincularon a cardiomiopatía dilatada con dilatación generalizada del ventrículo izquierdo. Podemos suponer que los casos de RMF desproporcionada podrían tener mejor pronóstico que aquellos con RMF proporcionada.<sup>15</sup> Sin embargo, al pasar de la teoría a la práctica, todos estos conceptos han fracasado en conciliar las diferencias entre COAPT y MITRA-FR.

En un estudio *post hoc* del COAPT, Lindenfeld *et al.*<sup>16</sup> analizaron dos grupos según sus características preoperatorias: pacientes con características similares a los del ensayo MITRA-FR y pacientes con características similares a los del ensayo COAPT; tuvieron en consideración el concepto de RMF proporcionada/desproporcionada. Los pacientes similares a los de MITRA-FR no obtuvieron ninguna mejoría respecto al punto final de hospitalización por falla

cardiaca o mortalidad a dos años de seguimiento, pero sí un beneficio significativo en la calidad de vida y en la prueba de caminata de seis metros. Así, el concepto de RMF proporcionada/desproporcionada no explicó los beneficios de la TEER en el COAPT.

En el análisis de Adamo *et al.*<sup>17</sup> de 139 pacientes, en el que aplicaron el concepto de RMF proporcionada/desproporcionada, el criterio principal de valoración fue una combinación de mortalidad cardiovascular y hospitalización por falla cardiaca a dos años de seguimiento. El riesgo relativo para el criterio principal resultó independiente de la presencia de RMF proporcionada/desproporcionada. Por lo tanto, la RMF proporcionada/desproporcionada no tuvo un valor pronóstico en los casos con TEER.

Orban *et al.*<sup>18</sup> estudiaron 1016 pacientes sometidos a TEER y categorizados según el concepto de RMF proporcionada/desproporcionada. A 22 meses observaron mejoría de la clase funcional NYHA en todos los grupos ( $p < 0.001$ ). Además, los valores en cuanto a calidad de vida, caminata de seis metros y biomarcadores para falla cardiaca, como el NT-proBNP, mejoraron en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, el concepto de RMF proporcionada/desproporcionada resultó con poco valor pronóstico.

Ooms *et al.*<sup>19</sup> después de haber estudiado a 241 pacientes que se sometieron a TEER, encontraron que las tasas de mortalidad por cualquier causa y de hospitalización por falla cardiaca a dos años fueron de 30 % en pacientes con RMF desproporcionada y de 37 % en pacientes con RMF proporcionada, respectivamente. Por lo tanto, el concepto de RMF proporcionada/desproporcionada no pudo identificar a los pacientes como buenos candidatos para TEER.

Hagendorff *et al.*<sup>20</sup> llegaron a la conclusión de que el término RMF proporcionada/desproporcionada no es consistente con las leyes físicas de conservación de masa y energía. A su vez, estos autores destacan que tal inconsistencia solo puede explicarse con base en datos ecocardiográficos contradictorios, como los observados en el ensayo COAPT. Por consiguiente, el término RMF proporcionada/desproporcionada es confuso y debería evitarse en todos los sentidos.

### Tratamiento médico en MITRA-FR y COAPT

El tratamiento médico es sustancialmente diferente entre ambos estudios y ha sido ampliamente cuestionado en el ensayo COAPT. Mientras que en este se recomendó no realizar modificación en el tratamiento

médico a lo largo del estudio, en el ensayo MITRA-FR se mantuvo un tratamiento médico intensivo, con un éxito superior a 80 %. Lo anterior puede explicar en gran medida las enormes diferencias en los resultados de esas investigaciones.<sup>21</sup> De hecho, en el ensayo COAPT, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina o inhibidores de los receptores de angiotensina/neprilisina fue significativamente menor en el grupo de control que en el grupo de TEER, al inicio y durante todo el periodo del ensayo.<sup>22</sup>

Finalmente, no se ha hecho ninguna mención específica sobre el tratamiento médico utilizado en el COAPT; a saber, sacubitrilo/valsartán (usado en menos de 5 % de los casos), antagonista de mineralocorticoides (50 %) y un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (0 %).<sup>23</sup> Las guías clínicas actuales para el manejo de falla cardíaca recomiendan un tratamiento médico agresivo desde el principio, en el que se alcancen dosis máximas según sea necesario.<sup>24</sup> Además, con la aparición de nuevos medicamentos más eficientes para el manejo de la falla cardíaca, el tratamiento médico utilizado en el ensayo COAPT se puede clasificar actualmente como subóptimo e insuficiente.

### Sesgos potenciales en el estudio COAPT

Respecto al ensayo COAPT, todavía existen numerosas preguntas sin respuesta y una falta de datos críticos que ayudarían a responderlas. A los 30 días, 13 % de la población del ensayo COAPT no se incluyó en el posanálisis, por muerte o pérdida (27 casos), o por falta de estudio ecocardiográfico (53 casos). Estos pacientes tenían un aumento de tres veces el valor del NT-proBNP en comparación con los pacientes incluidos. Además, tenían puntuaciones más altas en la escala de riesgo STS para mortalidad operatoria, incidencia de insuficiencia renal y probabilidad de estar en el grupo de TEER. Todo lo anterior definitivamente podría haber sesgado los resultados a favor del grupo de TEER. En los primeros 30 días del ensayo general, hubo más muertes inesperadas e intervenciones cardíacas no programadas en el grupo de TEER que en el grupo de terapia médica.<sup>23</sup>

### Impacto del COAPT Y MITRA-FR en las guías clínicas actuales

De suma importancia es el hecho de que, a pesar de la gran brecha entre los resultados, COAPT y

MITRA-FR han impactado en forma sesgada las actuales recomendaciones para el uso de TEER en RMF. De hecho, las guías americanas y europeas más recientes para tratar la enfermedad valvular cardíaca consideran la realización de TEER como una recomendación clase IIa en individuos con RMF severa sin indicación para cirugía de revascularización coronaria, o con falla cardíaca en estadio D sin respuesta adecuada a tratamiento médico intensivo.<sup>25,26</sup> No obstante, dada la gran disparidad de los resultados entre los dos grandes estudios aleatorizados de TEER en RMF, sería conveniente reclasificar la recomendación como IIb.<sup>27,28</sup>

### Consecuencias de la TEER fallida

Las consecuencias de aplicar una terapia sin anticipar los resultados adversos a largo y mediano plazo pueden ser devastadoras. En el estudio CUTTING-EDGE se analizaron 332 casos intervenidos quirúrgicamente tras el fracaso de la TEER. La mortalidad operatoria fue de 16.6 % y de 31.1 % a un año, con una relación observada/esperada de 3.6. Es de destacar que 92.5 % de los casos terminó con reemplazo protésico mitral.<sup>29</sup> Chikwe *et al.*<sup>30</sup> informaron resultados similares después de analizar 524 pacientes llevados a cirugía tras TEER fallida. La mortalidad operatoria fue de 10.2 %, con una puntuación en la escala de STS para mortalidad operatoria de 6.5 % y una relación observada/esperada de 1.2. Además, 95 % de estos pacientes terminó con un implante de prótesis mitral.

Amén de los casos de TEER no reportados oficialmente, el registro STS/ACC/TVT de terapia transcáteter para la VM indicó una RMF  $\geq 3+$  en 8.7 % durante el primer mes después de la TEER (en comparación con 5.3 % a un año reportado en el COAPT).<sup>11</sup>

### Conclusiones

En conclusión, la falta de un anillo protésico por anuloplastia mitral hace que los resultados de la TEER se anticipen teóricamente como imperfectos a mediano y largo plazo. La disparidad de los resultados entre MITRA-FR y COAPT, así como el posible sesgo por parte del COAPT, deben ser analizados más minuciosamente antes de aceptar las recomendaciones de TEER para resolver la RMF.

Los principios éticos de toda investigación en beneficio de los pacientes deben ser la base de los ensayos médicos y deben mantenerse con los más altos

estándares. Es imperativo que asumamos una diligencia óptima en todos los elementos del diseño de ensayos científicos imparciales, así como en el informe de estos. Al aplicar el más alto nivel de inteligencia científica al altruismo, tenemos la oportunidad no solo de resolver desafíos complejos, sino también de enriquecer enormemente la calidad de vida humana en todo el mundo.

## Financiamiento

Ninguna fuente de financiamiento se recibió para la elaboración de este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** El autor declara que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Nappi F, Avatar-Singh SS, Santana O, Mihos CG. Functional mitral regurgitation: an overview for surgical management framework. *J Thorac Dis.* 2018;10:4540-4555.
- Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:323-337.
- David TE, David CM, Tsang W, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Long-term results of mitral valve repair for regurgitation due to leaflet prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1044-1053.
- Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:674-681.
- de Bonis M, Lapenna E, Pozzoli A, Giacomini A, Alfieri O. Edge-to-edge surgical mitral valve repair in the era of MitraClip: what if the annuloplasty ring is missed? *Curr Opin Cardiol.* 2015;30:155-160.
- Ooms JF, van Mieghem NM. Transcatheter repair and replacement technologies for mitral regurgitation: a European perspective. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23:125.
- Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379:2297-2306.
- lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1619-1627.
- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379:2307-2318.
- Mack M, Carroll JD, Thourani V, Vemulapalli S, Squiers J, Manandhar P, et al. Transcatheter mitral valve therapy in the United States: a report from the STS/ACC TVT registry. *Ann Thorac Surg.* 2022;113:337-365.
- Cardiology Now [internet]. Stone GW. COAPT. A randomized trial of transcatheter mitral valve leaflet approximation in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation; 2018. Disponible en: <https://www.tctmd.com/slide/coapt-randomized-trial-transcatheter-mitral-valve-leaflet-approximation-patients-heart>
- Votta E, Maisano F, Soncini M, Redaelli A, Montevecchi FM, Alfieri O. 3-D computational analysis of the stress distribution on the leaflets after edge-to-edge repair of mitral regurgitation. *J Heart Valv Dis.* 2002;11:810-822.
- Packer M, Grayburn PA. New evidence supporting a novel conceptual framework for distinguishing proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation. *JAMA Cardiol.* 2020;5:469-475.
- Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:353-362.
- Nappi F, Nenna A, Mihos C, Spadaccio C, Gentile F, Chello M, et al. Ischemic functional mitral regurgitation: from pathophysiological concepts to current treatment options. A systemic review for optimal strategy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69:213-229.
- Lindenfeld J, Abraham WT, Grayburn PA, Kar S, Asch FM, Lim DS, et al. Association of effective regurgitation orifice area to left ventricular end-diastolic volume ratio with transcatheter mitral valve repair outcomes: a secondary analysis of the COAPT Trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6:427-436.
- Adamo M, Cani DS, Gavazzoni M, Taramasso M, Lupi L, Fiorelli F, et al. Impact of disproportionate secondary mitral regurgitation in patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. *EuroIntervention.* 2020;16:413-420.
- Orban M, Karam N, Lubos E, Kalbacher D, Braun D, Deseive S, et al. Impact of proportionality of secondary mitral regurgitation on outcome after transcatheter mitral valve repair. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:715-725.
- Ooms JF, Bouwmeester S, Debonnaire P, Nasser R, Voigt JU, Schotborgh MA, et al. Transcatheter edge-to-edge repair in proportionate versus disproportionate functional mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35:105-115.e8.
- Hagendorff A, Knebel F, Helfen A, Stöbe S, Doenst T, Falk V. Disproportionate mitral regurgitation: another myth? A critical appraisal of echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37:183-196.
- Obadia JF, lung B, Messika-Zeitoun D. The disproportionate success of the disproportionate concept. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163:e7-e8.
- Timek TA. Reply: Proportioning our beliefs to the evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163:e8-e9.
- Ezekowitz JA. Residuals: mitral regurgitation, bias, and effects of medical therapy. *Circulation.* 2021;144:438-440.
- McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol.* 2021;37:531-546.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3<sup>rd</sup>, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143:e35-e71.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43:561-632.
- Dayan V, Garcia-Villarreal OA, Escobar A, Ferrari J, Quintana E, Marin-Cuartas M, et al. The Latin American Association of Cardiac and Endovascular Surgery statement regarding the recently released 2020 ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;59:729-731.
- García-Villarreal OA. Transcatheter edge-to-edge valve repair in functional mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022;62:ezab521.
- Kaneko T, Hirji S, Zaid S, Lange R, Kempfert J, Conradi L, et al. Mitral valve surgery after transcatheter edge-to-edge repair: mid-term outcomes from the CUTTING-EDGE international registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:2010-2021.
- Chikwe J, O'Gara P, Fremes S, Sundt TM 3<sup>rd</sup>, Habib RH, Gammie J, et al. Mitral surgery after transcatheter edge-to-edge repair: society of thoracic surgeons database analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1-9.

## Hepatitis aguda grave de origen desconocido

José L. Pérez-Hernández,<sup>1\*</sup> Norma A. Salgado-Galicia<sup>2</sup> y Raúl Carrillo-Esper<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Hígado, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Secretaría de Salud; <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos; <sup>3</sup>Academia Nacional de Medicina de México. Ciudad de México, México

### Resumen

A inicios de 2022, en Reino Unido, y posteriormente en varios países europeos, se informó sobre un grupo de pacientes pediátricos que desarrollaron hepatitis aguda de origen desconocido hasta ahora. Los datos clínicos consisten en náusea, vómito, ictericia y falla hepática; algunos pacientes necesitan trasplante hepático. La población afectada es menor a los 10 años. El agente etiológico probable es el adenovirus genotipo F41 y se han descartado factores tóxicos, así como la relación con COVID-19. Existen varias teorías para explicar este fenómeno, las cuales se están investigando.

**PALABRAS CLAVE:** Falla hepática grave. Hepatitis aguda. Ictericia. Origen desconocido.

### Severe acute hepatitis of unknown origin

#### Abstract

At the beginning of 2022, in the United Kingdom, and later in several European countries, a group of pediatric patients who developed acute hepatitis of so far unknown origin was reported. Clinical data include nausea, vomiting, jaundice, and liver failure; some patients require liver transplantation. The affected population is younger than 10 years of age. The probable etiological agent is adenovirus genotype F41, and toxic factors have been ruled out, as well as a relationship with COVID-19. There are several theories to explain this phenomenon, which are being investigated.

**KEYWORDS:** Acute hepatitis. Severe liver failure. Unknown origin. Jaundice.

## Introducción

El 15 de abril de 2022, la Organización Mundial de la Salud publicó una alerta sobre un brote de hepatitis aguda de etiología desconocida; inicialmente se presentó en el Reino Unido e Irlanda del Norte y posteriormente se han informado nuevos casos en 11 países de Europa y América del Sur. La edad de los pacientes oscila entre un mes y 16 años, con una mayor prevalencia entre los dos y cinco años. Aproximadamente 10 % ha requerido trasplante de hígado y hasta ahora

se ha reportado al menos una muerte. La presentación clínica incluye síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, vómitos y finalmente se desarrolla hepatitis aguda grave, definida como un incremento de aminotransferasas (alanina aminotransferasa > 500 UI/L) e ictericia. La mayoría de los casos no presentó fiebre. El protocolo de estudio descartó la presencia de los virus comunes que causan hepatitis viral aguda (hepatotropos [virus de las hepatitis A, B, C y E]), pero 75.5 % de los casos en Inglaterra y 50 % de los de Escocia fueron positivos a adenovirus humanos (HAdV). En algunos casos se realizó subtipificación molecular: 18

#### Correspondencia:

\*José L. Pérez-Hernández

E-mail: josluiperez@hotmail.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/>).

Fecha de recepción: 23-05-2022

Fecha de aceptación: 02-06-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000179

Gac Med Mex. 2022;158:339-342

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

niños resultaron positivos a adenovirus fenotipo tipo 41. Sin embargo, se han detectado otros tipos de HAdV en muestras sanguíneas y no sanguíneas (secreción bronquial, heces, etcétera), pero los bajos niveles de adenovirus presentes en las muestras de sangre dificultan la recuperación de genomas de alta calidad. También se detectó coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) en 20 niños, 19 de los cuales tenían coinfección por HAdV y SARS-CoV-2. Los datos sobre las variantes del SARS-CoV-2 involucradas son limitados en este momento.<sup>1,2</sup>

La insuficiencia hepática aguda es una presentación rara y a menudo heterogénea de disfunción hepática grave en un paciente sin enfermedad hepática preexistente. Aunque la morbilidad y mortalidad son altas, la supervivencia general ha mejorado con los cuidados intensivos y los avances en el trasplante hepático de emergencia. Un alto índice de sospecha, la derivación temprana a un centro especializado en trasplante hepático y las medidas de apoyo adecuadas siguen siendo la piedra angular para el manejo de la falla hepática aguda grave, la cual se define como el desarrollo de lesión hepática aguda grave con encefalopatía y alteración de la función sintética (INR de 1.5 o superior) en un paciente sin cirrosis o enfermedad hepática preexistente y con una enfermedad de menos de 26 semanas de evolución.<sup>3,4</sup>

Uno de los principales agentes causales de los que se sospecha es el adenovirus F41, ya que en un porcentaje elevado de los casos estudiados se detectó infección por adenovirus y en aquellos en los cuales se dispuso de estudios moleculares se identificó el subtipo F41.<sup>5</sup> Los adenovirus (AdV) constituyen una familia de patógenos muy contagiosos que infectan tanto a humanos como animales; en el humano son muy comunes y pueden causar infecciones en vías respiratorias, ojos, intestinos, tracto urinario y adenoides. Recientemente ya se habían señalado algunos adenovirus como posible causa de falla hepática en niños<sup>1</sup> y, aunque es una asociación rara, se han reportado en pacientes pediátricos inmunocomprometidos. El HAdV se transmite de una persona a otra con facilidad, a través de secreciones y objetos contaminados. Puede ser a través del aire o por el agua, mediante contaminación fecal-oral. Hasta ahora, más de 100 tipos de adenovirus humanos (HAdV) han sido aislados, caracterizados y clasificados en siete especies (de A a G).

Los adenovirus están integrados por una cápside externa, un núcleo proteico central que cubre el ADN bicatenario lineal y varias proteínas accesorias. La

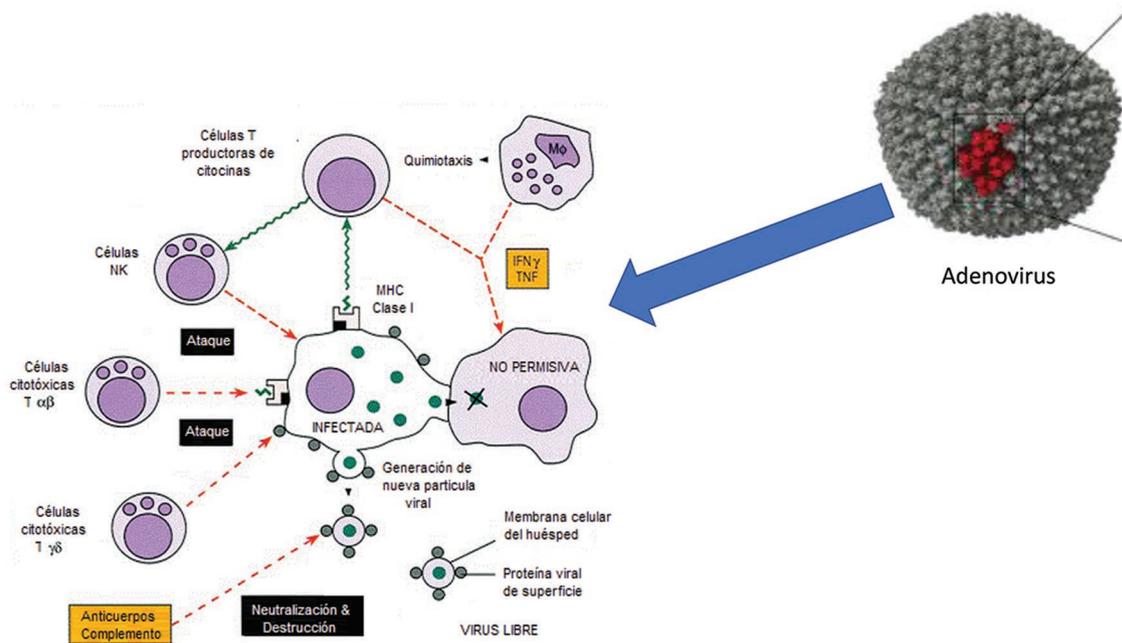
unión del virus a la superficie celular es efectuada mediante la interacción de la fracción globular *knob* de la proteína fibrilar del pentón con el receptor CAR (*coxsackie and adenovirus receptor*).<sup>6,7</sup>

Además de causar enfermedades en humanos, algunos adenovirus se han utilizado como vectores para el diseño de vacunas contra enfermedades infecciosas como COVID-19 (Oxford, AztraZeneca, Johnson & Johnson y Sputnik V), síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), enfermedad por el virus del Ébola, sida, fiebres de Lassa y del Zika. Las vacunas que emplean estos vectores son capaces de producir anticuerpos neutralizantes *in vivo* contra MERS y COVID-19, y aunque se ha sugerido la relación entre la vacunación contra COVID-19 y el origen de estas hepatitis, dicha teoría se ha descartado ya que los pacientes pediátricos con este tipo de hepatitis no habían sido vacunados.

Existen solamente dos miembros de especies de HAdV con un importante tropismo a células gastrointestinales, HAdV-70 y HAdV-71, los cuales causan diarrea que puede ocasionar la muerte de los niños con una frecuencia solamente inferior a la producida de *Shigella* y rotavirus. Por ahora, la hipótesis de un adenovirus es la más plausible y podría tratarse de una nueva variante con un perfil más hepatotrofo.<sup>8</sup>

Por otro lado, es importante considerar que la respuesta inmunitaria en la hepatitis viral aguda puede ser otro factor en la presentación de estos casos atípicos (Figura 1). Se conoce que existe una diferencia significativa en el comportamiento de las citoquinas secretadas por los linfocitos TH1 y TH2 en el desarrollo de insuficiencia hepática fulminante, en comparación con una hepatitis viral aguda no grave: la sobreexpresión de TH1 (IGN- $\gamma$ , IL-2 y TNF- $\alpha$ ) y Th2 (IL-10) en pacientes que desarrollaron insuficiencia hepática fulminante es bien conocida.<sup>9,10</sup>

Otro aspecto importante en el desarrollo de la insuficiencia hepática aguda grave es el factor toxicológico; hasta ahora se han analizado muestras de todos los pacientes para compuestos orgánicos, compuestos volátiles y metales. Aunque se detectó paracetamol en algunos pacientes, a partir de la información disponible se determinó que su uso fue con fines terapéuticos y por debajo de los niveles tóxicos. Se han identificado otras sustancias, entre las cuales se investigó más estrechamente el uso terapéutico y los niveles del fluconazol, sin encontrar una relación significativa. También se investigó la posibilidad de que algunos metales fueran la causa, pero tampoco se han encontrado niveles altos de algún metal hepatotóxico. Respecto a los compuestos orgánicos, la



**Figura 1.** Activación de inmunidad hepática inducida por el adenovirus. Adaptada de: *Defensa del huésped contra la infección* [Internet].<sup>12</sup>

atención se ha centrado en las micotoxinas y si bien se han detectado algunas en las muestras, no se han documentado diferencias significativas en la comparación de los casos con los controles.

Respecto al aumento de las presentaciones de hepatitis pediátricas agudas no A, B, C ni E, las siguientes hipótesis están siendo probadas activamente en las investigaciones en curso:

1. Una infección normal por adenovirus.
  - a) Susceptibilidad anormal o respuesta atípica del huésped que permite que la infección por adenovirus progrese con mayor frecuencia a hepatitis, ya sea por lesión directa al hepatocito o por afección inmunopatológica, quizá porque el aislamiento durante la pandemia de COVID-19 limitó la exposición habitual de los niños a los diferentes adenovirus.
  - b) Incremento significativo y excepcionalmente superior de infecciones normales por adenovirus, que hace posible la presentación de una rara complicación poco reconocida.
  - c) Susceptibilidad anormal o respuesta del huésped al adenovirus debido a la infección por SARS-CoV-2 (incluida la restricción de ómicron) u otra infección.
  - d) Susceptibilidad anormal o respuesta del huésped al adenovirus debido a una coinfección con SARS-CoV-2 u otro virus.

2. Una nueva variante del adenovirus, con o sin contribución de un cofactor enumerado previamente.
3. Un síndrome de SARS-CoV-2 posinfeccioso (incluyendo un efecto restringido de ómicron).
4. Una exposición a drogas, toxinas o medio ambiente aún no documentado.
5. Un nuevo patógeno que actúa solo o en coinfección.
6. Una nueva variante de SARS-CoV-2.<sup>11</sup>

Hasta existen más preguntas que respuestas, pero se está en la ruta de investigación para determinar en el menor tiempo posible la causalidad de esta complicación hepática grave en población pediátrica. Por lo pronto, en México existe ya una alerta epidemiológica para estos casos y se ha publicado la definición de casos sospechosos y casos probables:

- Caso sospechoso: toda persona menor o igual a 16 años que presente hepatitis aguda con aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa mayor de 500 UI/L sin etiología conocida.
- Caso probable: todo caso sospechoso con resultado negativo a virus de la hepatitis A, B, C o E emitido por Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez”.

## Conclusión

La hepatitis aguda grave de origen desconocido en niños ha mostrado un incremento inusitado y no

esperado. Si bien el número de pacientes afectados aún es bajo, requiere una minuciosa investigación en todas las líneas para implementar medidas preventivas y curativas. Deberá realizarse todo el protocolo para descartar etiológicas conocidas a cualquier paciente que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y, si es necesario, derivarlo oportunamente a un centro especializado que cuente con programa de trasplante hepático.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

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

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

## Bibliografía

1. World Health Organization [internet]. Suiza. Multi-country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>
2. Marsh K, Tayler R, Pollock L, Roy K, Lahka F, Ho A, et al. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Euro Surveill.* 2022;27:220318.
3. Ganger DR, Rule J, Rakela J, Bass N, Reuben A, Stravitz RTM, et al. Acute liver failure of indeterminate etiology: a comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1319-1328.
4. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, et al. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66:1047-1081.
5. European Centre for Disease Prevention and Control [internet]. Suecia: Epidemiological update: hepatitis of unknown aetiology in children; 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-unknown-aetiology-children>
6. European Centre for Disease Control [internet]. Suecia: Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children; 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children>
7. Mücke MM, Zeuzem S. The recent outbreak of acute severe hepatitis in children of unknown origin - what is known so far. *J Hepatol.* 2022;77:237-242.
8. Rafie K, Lenman A, Fuchs J, Rajan A, Arnberg N, Carlson LA. The structure of enteric human adenovirus 41 – A leading cause of diarrhea in children. *Sci Adv.* 2021;7:eabe0974.
9. Saravanabalaji S, Tripathy AS, Dhoot RR, Chadha MS, Kakrani AL, Arankalle VA. Carga viral, títulos de anticuerpos y marco de lectura abierto recombinante 2 citoquinas TH1/TH2 inducidas por proteínas y respuesta celular inmune en hepatitis E autolimitada y fulminante. *Inter-virologia.* 2009;52:78.85.
10. Tripathy AS, Das R, Rathod SB, Gurav YK, Arankalle VA. Células T periféricas reguladoras y citoquinas en la infección por hepatitis E. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:179-184.
11. Kenneillie, Janice Baldevarona, Renu Bindra et al. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England: technical briefing. Reino Unido: GOV.UK; 2022.
12. Defensa del huésped contra la infección [Internet]. Inmunidad innata frente a los virus [2017 May 25]. Disponible en: [https://mibloggactintegradora.blogspot.com/2017\\_05\\_21\\_archive.html](https://mibloggactintegradora.blogspot.com/2017_05_21_archive.html)

## ¿Quién juzga la actuación médica?

Mucio Moreno, Oscar Arrieta, Miguel A. Celis, Judith Domínguez, Sergio Islas-Andrade, Alberto Lifshitz, Armando Mansilla-Olivares, Iris Martínez, Alberto Mimenza, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo J. Ruiz-Argüelles, Antonio Soda-Merhy, Emma Verástegui, Luisa Rocha-Arrieta, Sonia Toussaint, Diana Vilar-Compte y Julio Sotelo\*

Academia Nacional de Medicina de México, Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI), Ciudad de México, México

### Resumen

Las demandas judiciales por la percepción del paciente de una actuación médica inadecuada son una realidad creciente en la práctica médica, la cual entraña una preocupación extendida en el gremio médico. Las demandas judiciales frecuentemente conllevan circunstancias adicionales a la primaria preocupación de prevenir o sancionar actos de negligencia médica. CETREMI emite algunas recomendaciones a los profesionales jurídicos y médicos para mejorar esta situación y evitar daños en la relación médico-paciente.

**PALABRAS CLAVE:** Demandas frívolas. Demandas médicas. Medicina defensiva. Negligencia médica.

### Who judges medical practice?

#### Abstract

Lawsuits due to patient perception of inappropriate medical actions are a growing reality in medical practice, which entails widespread concern in the medical community. Lawsuits often entail additional circumstances beyond the primary concern of preventing or sanctioning acts of medical negligence. CETREMI proposes various recommendations aimed at legal and medical professionals to improve this circumstance and avoid harming the doctor-patient relationship.

**KEYWORDS:** Frivolous lawsuits. Medical lawsuits. Defensive medicine. Medical negligence.

La percepción o convicción por parte del paciente de que existió algún error u omisión durante su proceso de atención médica es la esencia de cualquier reclamo judicial. En un intento por ordenar y resolver los conflictos médico-paciente, en 1996 se creó en México la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED) "...para contribuir a tutelar el derecho a la protección de la salud, así como a mejorar la calidad en la prestación de los servicios médicos". Limitada por su personalidad jurídica, la CONAMED solo puede hacer "recomendaciones" e invitar a las

partes para "conciliar". Por esta razón, únicamente atiende "quejas" y no "demandas o denuncias".<sup>1</sup>

Para emitir una sentencia en caso de una controversia judicial, en la cual cada una de las partes ofrece un perito en su defensa, el juez deberá apoyarse en un perito conocido como "tercero en discordia". Este "perito oficial" es el personaje que califica la actuación médica; su dictamen pericial será piedra angular en el juicio, sustentado en su capacidad y criterio. En el proceso para seleccionarlo solo se consideran requisitos profesionales básicos; no se

#### Correspondencia:

\*Julio Sotelo

E-mail: jsotelo@unam.mx

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/>).

Fecha de recepción: 27-06-2022

Fecha de aceptación: 07-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000210

Gac Med Mex. 2022;158:343-345

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

evalúan conocimientos ni reconocimiento académico. Dado que no se registran ni califican sus actuaciones periciales, su permanencia no está condicionada a su desempeño. CETREMI se pronuncia para que estos “peritos oficiales” sean evaluados y certificados para ejercer su actividad, como en cualquier especialidad médica; las academias y consejos de especialidad podrían colaborar.

En este limitado grupo de “peritos oficiales” existen diversos perfiles: desde reconocidos profesionales dentro de la medicina, hasta médicos sin impedimento para ser contratados por bufetes jurídicos privados. Debido a que el pago oficial por un dictamen pericial es insignificante, comparado con las enormes cantidades financieras que consistentemente son pretendidas en una demanda, es posible que un especialista del sistema de salud esté dispuesto a manipular la verdad y perjudicar a un colega.

Cualquier padecimiento grave puede ser atractivo para intereses sin escrúpulos. Algunos abogados interesados en demandas médicas seleccionan casos con mayor potencial económico. Habitualmente no demandan a médicos de instituciones públicas, sino a médicos de instituciones privadas, porque suponen la existencia de recursos financieros favorables. En tiempos recientes, estos abogados piden millones de pesos como “compensación”; su estrategia es afectar al médico, pero también su objetivo son los corporativos hospitalarios.

Al emitir una sentencia en un juicio, frecuentemente el valor jurídico de las faltas administrativas a la norma oficial mexicana es mayor que la propia actuación médica. Se da por sentado que el médico dispuso de todos los recursos necesarios; y mientras médicos y residentes de los sistemas de salud son afectados con severidad, la sentencia no considera mejorar las condiciones y capacidades institucionales.

Las demandas médicas han evolucionado con el paso del tiempo y actualmente no solo incluyen el daño físico y su reparación, sino también el llamado “daño moral”, el cual se refiere a esa afectación difícil de cuantificar porque no se puede medir. Para este “daño moral” no existe un límite (“techo”) de indemnización, lo que eleva el riesgo económico. Por esta razón, recientemente las compañías de seguros que cubren “responsabilidad civil” limitan o excluyen el “daño moral”. Al desconocer los detalles de su póliza, es común que el médico se sienta “protegido”, hasta que enfrenta una demanda.

La Academia Nacional de Medicina de México es consciente de que la negligencia médica no debe quedar impune; sin embargo, ocasionalmente las

consecuencias por fallas durante el proceso de la atención médica son desproporcionadas, como consecuencia de intereses paralelos a los que intentan mejorar la calidad y seguridad de la atención médica.

Cuando un médico enfrenta una demanda judicial, se pone en riesgo su prestigio y su patrimonio. Agobiado por la incertidumbre, puede ser afectado por un sentimiento confuso de injusticia y frustración. De pronto, su panorama profesional es perjudicado, la seguridad y confianza para ejercer la medicina son desafiadas y se inicia un conflicto que puede durar años, con incontables afectaciones.

Si personalmente no se ha vivido esta experiencia, posiblemente se conoce a un colega que la ha padecido:

- Médicos residentes que renuncian o emigran debido a una demanda.
- Profesionales con amplio reconocimiento social en sus comunidades, quienes enfrentan las vicisitudes de una circunstancia jurídica.
- Médicos que han dedicado su vida al servicio público y que han sido cesados por sus instituciones.
- Miembros de la medicina académica afectados en la etapa final de su ejercicio profesional.

En países con amplia experiencia y capacidad médica se ha reportado que un alto porcentaje de las demandas por temas de salud son “frívolas” y serían improcedentes en análisis científico-médicos.<sup>2</sup>

En México, la información sobre las características o número de demandas médicas admitidas en el sistema de justicia mexicano es limitada y no hay estadística publicada sobre las resoluciones administrativas, civiles o penales. Esta desinformación mantiene al gremio médico excluido y en estado de “indefensión”. Actualmente, el médico que enfrenta una demanda no cuenta con una referencia confiable para elegir un abogado defensor, ni comprende qué consideraciones toman en cuenta los jueces y magistrados para emitir sus sentencias.

Sin importar que la demanda sea razonable o infundada, frecuentemente es admitida y el médico tendrá la carga probatoria. Durante el juicio, que puede durar varios años, deberá combinar sus actividades profesionales con las citas en el juzgado y documentar cuidadosamente su defensa; además, los honorarios por asesoría legal suelen ser altos. En contraste, algunos abogados no cobran al demandante y trabajan por un porcentaje de la sentencia.

En el universo de la medicina actual, con abundancia de estadísticas, cifras y datos, resulta paradójica la

poca información sobre este tema que afecta la actividad profesional del médico. Con la debida confidencialidad y protección de datos personales, es fundamental que se ilustre el tema judicial en torno al ejercicio médico. CETREMI recomienda la implementación de un sistema de información estratégica para el paciente, el médico, el abogado y el juez, que permita lo siguiente:

1. Detectar áreas de oportunidad para mejorar y supervisar la calidad de la atención médica en los sistemas de salud.
2. Fortalecer, desde los programas de enseñanza y capacitación, las áreas y procedimientos del quehacer médico con mayor riesgo.
3. Diseñar procesos eficientes de evaluación médica.
4. Dialogar con instancias jurídicas acerca de los grupos profesionales cuya prioridad es obtener beneficios financieros a partir de las demandas médicas.
5. Evitar la instrumentación de la llamada “medicina defensiva”, contraria a la buena práctica médica, delineada por CETREMI para favorecer la economía de los enfermos.<sup>3</sup>
6. Prevenir la aceptación judicial de lo que los abogados denominan “demandas frívolas”, que no tienen sustento en actos de negligencia médica.<sup>2</sup>
7. Informar detenidamente al enfermo sobre las posibles circunstancias desfavorables en el curso de su padecimiento y tratamiento.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## 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 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. Tena-Tamayo C, Sotelo J. Malpractice in Mexico: arbitration not litigation. *BMJ*. 2005;331:448-451.
2. Studdert DM, Mello MM, Gawande AA, Gandhi TK, Kachalia A, Yoon C, et al. Claims, errors, and compensation payments in medical malpractice litigation. *N Engl J Med*. 2006;354:2024-2033.
3. Lifshitz A, Celis MA, Moreno M, Aguirre-Gas H, Halabe J, Jasso L, et al. ¿Qué podemos hacer los médicos para moderar los costos de la atención médica? *Gac Med Mex*. 2017;153:151.

## Acerca del comportamiento de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en trabajadores de salud antes y después de la vacunación

*About anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies pre- and post-vaccination behavior in health workers*

Rujittika Mungmunpantipantip<sup>1\*</sup> y Viroj Wiwanitkit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Consultor académico privado, Bangkok, Tailandia; <sup>2</sup>Departamento de Medicina Comunitaria, Dr. D.Y. Patil Medical College, Dr. D. Y. Patil Vidyapeeth, Pune, India

Nos gustaría compartir ideas sobre el artículo “Comportamiento de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en trabajadores de salud pre y posvacunación en un centro oncológico de Guatemala”, de Alvarado y colaboradores.<sup>1</sup> En ese documento se informó que todos los individuos generaron anticuerpos IgG después de la vacunación y que se observaron títulos más altos en aquellos con infección previa.<sup>1</sup> También se indicó que una gran cantidad de participantes con diagnóstico previo de COVID-19 tenía anticuerpos. Estamos de acuerdo en que COVID-19 puede tener un impacto en la respuesta inmune y que la vacuna puede causar inmunogenicidad. Es necesario estar consciente del impacto potencial de COVID-19

asintomática,<sup>2</sup> un problema clínico común, pero sin investigación adicional es imposible determinar si está afectando los parámetros clínicos que se encontraron. Con la finalidad de excluir la posibilidad de confundir COVID-19 asintomática, se requiere una prueba de laboratorio particular.

### Bibliografía

1. Carías-Alvarado CC, López-Hun FL, Valvert F, Barrios-Menéndez JC, Kihn-Alarcón A, de Falla V, et al. Comportamiento de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en trabajadores de salud pre y posvacunación en un centro oncológico de Guatemala. *Gac Med Mex.* 2022; 158:78-82.
2. Joob B, Wiwanitkit V. Letter to the editor: coronavirus disease 2019 (COVID-19), infectivity, and the incubation period. *J Prev Med Public Health.* 2020;53:70.

### Correspondencia:

\*Rujittika Mungmunpantipantip

E-mail: rujittika@gmail.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/>).

Fecha de recepción: 29-06-2022

Fecha de aceptación: 07-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000213

Gac Med Mex. 2022;158:346

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Respuesta a la carta al editor “Acerca del comportamiento de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 IgG en trabajadores de la salud antes y después de la vacuna”

*Answer to the letter to the editor “About anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies pre- and post-vaccination behavior in health workers”*

César C. Carías-Alvarado,<sup>1</sup> Francisco López-Hun,<sup>1</sup> Fabiola Valvert,<sup>1</sup> Juan C. Barrios-Menéndez,<sup>1\*</sup> Alba Kihn-Alarcón,<sup>2</sup> Vicky de Falla,<sup>2</sup> Ximing Xu<sup>3</sup> y Karla Escobar-Castro<sup>4</sup>

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

Agradecemos el interés en nuestro artículo titulado “Comportamiento de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en trabajadores de salud pre y posvacunación en un centro oncológico de Guatemala”. Hemos leído detalladamente el comentario realizado en la carta al editor de Mungmunpuntantip y Wiwanitkit; estamos de acuerdo en que la infección previa por SARS-CoV-2 incrementa los niveles de anticuerpos IgG contra los antígenos virales en pacientes vacunados.<sup>1,2</sup>

También conocemos la importancia de tomar en cuenta la posibilidad de encontrar pacientes asintomáticos en la muestra estudiada y la repercusión que tendría en nuestro estudio y sus resultados.<sup>3</sup> Por ello creemos que es de suma importancia aclarar que el grupo denominado “personal con historia de COVID positiva” fue un grupo compuesto por personal con una prueba de qPCR positiva o personal seropositivo para la proteína N, detectada mediante la prueba Abbott SARS-CoV-2 IgG (catálogo 6R86-20), la cual se realizó a todos los participantes del estudio, tanto a aquellos con un resultado previo de qPCR, como a

los que no. La presencia de anticuerpos contra la proteína N permite conocer si los participantes tuvieron infección antes de la vacunación, incluso si fueron asintomáticos.<sup>4</sup>

Por otro lado, para detectar los niveles de anticuerpos generados posterior a la vacuna se utilizó la prueba SARS-CoV-2 IgG II Quant Abbott (catálogo 6S60-32), con la que se identificaron los anticuerpos IgG antiproteína S.

### Bibliografía

1. Blazhevskaja TB, Babačić H, Sibinovska O, Dobrevski B, Kirijas M, Milanovski G, et al. A single dose of BNT162b2 vaccine elicits strong humoral response in SARS-CoV-2 seropositive individuals. *Allergy*. 2021;77:296-298.
2. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:1372-1374.
3. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Med*. 2020;26:1200-1204.
4. Efrati S, Catalogna M, Abu-Hamed R, Hadanny A, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz P, et al. Early and long-term antibody kinetics of asymptomatic and mild disease COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11:13780.

### Correspondencia:

\*Juan C. Barrios-Menéndez.

E-mail: barriosmenendezjuancarlos@gmail.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/>).

Fecha de recepción: 14-07-2022

Fecha de aceptación: 14-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000233

Gac Med Mex. 2022;158:347

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Deficiencia de vitamina D como factor de mortalidad por COVID-19

### *Vitamin D deficiency as a COVID-19 mortality factor*

Clara C. Balbin-Archi, Irene Álvarez-Oscoco y Pedro Chunga-Tume\*

Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada "San Juan Bautista", Lima, Perú

Hemos revisado el artículo "Evaluación de la utilidad de la vitamina D como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19", en el cual se hace referencia a la capacidad inmunomoduladora de ese micronutriente y su repercusión en el curso de la enfermedad.<sup>1</sup> Se presentará una perspectiva concisa sobre su aplicación clínica.

El tema de si la vitamina D es un factor protector o no sigue siendo evaluado por diferentes estudios. La vitamina D participa en diversos procesos metabólicos, entre ellos la estimulación de la inmunidad innata, que produce la liberación de catelicidina (con efecto antimicrobiano y antiviral). Incrementar las concentraciones de 25-OH-vitamina D a valores entre 40 y 60 ng/mL ha brindado un efecto protector; sin embargo, se requieren dosis altas para su mantenimiento.<sup>2</sup>

La evidencia actual no termina de confirmar si el manejo de los niveles de vitamina D tiene un efecto significativo sobre la gravedad y desenlace de la enfermedad o si su papel no es significativo en el curso de COVID-19. Tampoco se ha esclarecido si existe algún

punto de corte en las concentraciones que determine un incremento en la mortalidad.<sup>3</sup> En conclusión, se pudo establecer que existen valores altamente significativos para definir la influencia del uso de la vitamina D para el pronóstico de COVID-19.

Al igual que los autores del artículo referido, creemos que se requieren estudios adicionales para incrementar la información y establecer nuevos ensayos clínicos que confirmen datos adecuados para impulsar el empleo de la vitamina D en el manejo de pacientes con estadio moderado y severo de COVID-19.

### Bibliografía

1. Martínez-Rodríguez EJ, Gutiérrez-Mejía J, Ríos-Castañeda C, Rojas-Maya S, Soto-Mota A. Evaluación de la utilidad de la vitamina D como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Gac Med Mex.* 2021;158:32-37.
2. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12:1-19.
3. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:1053-1060.

#### Correspondencia:

\*Pedro J. Chunga-Tume

E-mail: pedro.chunga@upsjb.edu.pe

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/>).

Fecha de recepción: 04-07-2022

Fecha de aceptación: 13-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000220

*Gac Med Mex.* 2022;158:348

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Efectos de la vitamina D en pacientes con COVID-19 según la comorbilidad asociada

### *Effects of vitamin D in patients with COVID-19 according to associated comorbidity*

Jorge F. Izaguirre-Berrios, Sebastián L. Encalada-Caballero y Cindy E. Alcarraz-Molina\*

Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada "San Juan Bautista", Lima, Perú

Con gran interés hemos leído el artículo de Martínez Rodríguez *et al.*,<sup>1</sup> cuyo objetivo fue evaluar la utilidad de la vitamina D para predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19, considerando algunas variables como edad, sexo, índice de masa corporal y concentración de vitamina D.

En el adulto mayor, las comorbilidades de la COVID-19 influyen en la evolución y pronóstico de esta, por lo tanto, se pueden considerar otras variables como factores de riesgo (cáncer, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) para ampliar el análisis de los efectos que se producen en la correlación entre comorbilidad y concentración de vitamina D en los pacientes adultos mayores con COVID-19.<sup>2</sup>

Por otro lado, en el estudio se estratificó a los pacientes conforme a la concentración de vitamina D  $\leq 20$  ng/mL y  $> 20$  ng/mL. Sin embargo, para obtener resultados más completos se recomienda incluir a los pacientes con COVID-19 y concentración de vitamina D  $> 30$  ng/mL, de tal manera que se puedan contrastar los posibles resultados en ambos grupos.<sup>3</sup>

En conclusión, se podría llegar a resultados más específicos teniendo en cuenta estas variables, ya que el modelo de Cox facilita el logro del objetivo de esta investigación. Esperamos que esta observación se pueda tener en cuenta para un mejor resultado y favorecer al origen de futuras investigaciones.

### Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Privada "San Juan Bautista" por permitirnos incorporar conocimientos en publicación y análisis de artículos dentro de nuestra formación académica universitaria.

### Bibliografía

1. Martínez-Rodríguez EJ, Gutiérrez-Mejía J, Ríos-Castañeda C, Rojas-Maya S, Soto-Mota A. Evaluación de la utilidad de la vitamina D como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Gac Med Mex.* 2022;158:6900.
2. Jenei T, Jenei S, Tamás LT, Putics Á, Knausz M, Hegedüs I, et al. COVID-19 mortality is associated with low vitamin D levels in patients with risk factors and/or advanced age. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;47:410-413.
3. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J.* 2021;97:442-447

### Correspondencia:

\*Cindy E. Alcarraz-Molina

E-mail: cindy.alcarraz@upsjb.edu.pe

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/>).

Fecha de recepción: 06-07-2022

Fecha de aceptación: 19-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000224

Gac Med Mex. 2022;158:349

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Respuesta a la carta al editor “Efectos de la vitamina D en pacientes con COVID-19 según la comorbilidad asociada”

*Answer to the letter to the editor “Effects of vitamin D in patients with COVID-19 according to associated comorbidity”*

Erick J. Martínez-Rodríguez,<sup>1\*</sup> Juan Gutiérrez-Mejía,<sup>1</sup> Camilo Ríos-Castañeda,<sup>2</sup> Sonia Rojas-Maya<sup>3</sup> y Adrián Soto-Mota<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Reacción Hospitalaria para Desastres, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”; <sup>2</sup>Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”; <sup>3</sup>Departamento de Laboratorio Clínico, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Ciudad de México, México

Aunque el uso de vitamina D es controvertido, existe evidencia directa en ensayos clínicos aleatorizados en los que la suplementación de esta vitamina en pacientes con diagnóstico de COVID-19 no mejora el desenlace clínico.<sup>1,2</sup> Por eso, en nuestro estudio mostramos una propuesta de usar la concentración de vitamina D como posible biomarcador de mortalidad en pacientes con COVID-19 y no como un blanco farmacológico.

En los pacientes con deficiencia de vitamina D, es decir, con concentraciones < 20 ng/mL, se encontró asociación con un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19. Lo anterior no debe ser interpretado como un argumento a favor de incrementar los niveles de vitamina D en ese contexto clínico.

En conclusión, los autores de la carta resumen que el uso de vitamina D es controversial, sin embargo, su suplementación no está asociada a un mejor desenlace clínico. Por otro lado, el posible uso de la vitamina D en una calculadora de mortalidad podría predecir el desenlace clínico en pacientes con COVID-19; no obstante, se requiere estudiar otras variables clínicas, además de otros puntos de corte y contrastar posibles resultados.

### Bibliografía

1. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:561-565.
2. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1053-1060.

### Correspondencia:

\*Erick J. Martínez-Rodríguez

E-mail: erickmarrod99@gmail.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/>).

Fecha de recepción: 28-07-2022

Fecha de aceptación: 28-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000254

Gac Med Mex. 2022;158:350

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)