



# Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

---

---

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

**MEDICINA CONTEMPORÁNEA**

En este número:

- Viruela símica: actualización y orientaciones
- Sarcopenia y vitamina D
- Miocardiopatía hipertrófica
- Qué es el síndrome pos-COVID-19



# Gaceta Médica de México

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

Volumen 158 - N.º 6

| Noviembre-Diciembre 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 Kershenobich Stalnikowitz  
Armando Mansilla Olivares  
Enrique Ruelas Barajas  
Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero

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

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



# Gaceta Médica de México

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

## COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Sara Gloria  
Aguilar Navarro  
Geriatría

Carlos Alberto  
Aguilar Salinas  
Endocrinología

María Asunción  
Álvarez del Río  
Bioética

Ingebord Dorothea  
Becker Fauser  
Parasitología

Jaime Berumen Campos  
Genética

Jesús Carlos  
Briones Garduño  
Ginecología y Obstetricia

Jorge Arturo  
Cardona Pérez  
Pediatria

José Damián  
Carrillo Ruiz  
Cirugía Neurológica

Jorge Alberto  
Castañón González  
Medicina Crítica

Patricia Elena  
Clark Peralta  
Reumatología

Teresita  
Corona Vázquez  
Neurología

José Luis  
Criales Cortés  
Radiología e Imagen

Oscar Decanini Terán  
Cirugía General

Margarita  
Dehesa Violante  
Gastroenterología

Luis Gerardo  
Domínguez Carrillo  
Medicina de Rehabilitación

Judith Guadalupe  
Domínguez Cherit  
Dermatología

Carolina  
Escobar Briones  
Anatomía

María Teresa  
Estrada García  
Microbiología

Néstor Fabián  
Díaz Martínez  
Embriología

David Erasmo  
García Díaz  
Biofísica

María del Carmen  
García Peña  
Medicina Familiar

Juan  
Garza Ramos  
Medicina Veterinaria

Miguel Ángel  
González Block  
Salud Pública

Antonio  
González Chávez  
Medicina Interna

Quintín Héctor  
González Contreras  
Enfermedades del Colon  
y del Recto

Alicia  
Graef Sánchez  
Medicina Nuclear

Alicia  
Hamui Sutton  
Enseñanza de la Medicina

Rogelio Enrique  
Hernández Pando  
Patología Clínica

Carlos Arturo  
Hinojosa Becerril  
Angiología y Cirugía  
Vascular

José Clemente  
Ibarra Ponce de León  
Ortopedia y Traumatología

Martin  
Iglesias Morales  
Cirugía Plástica, Estética y  
Reconstructiva

Kathrine  
Jauregui Renaud  
Fisiología

Takao  
Kimura Fujikami  
Estomatología

Malaquías  
López Cervantes  
Ecología Médica

Magdalena  
Madero Rovalo  
Nefrología

**COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE**

**Carlos  
Martínez Murillo**  
Hematología

**Marco Antonio  
Martínez Ríos**  
Cardiología

**Juan Manuel  
Mejía Aranguré**  
Epidemiología

**Fernando  
Meneses González**  
Medicina del Trabajo

**Laura María  
Moreno Altamirano**  
Medicina Social

**José Humberto  
Nicolini Sánchez**  
Psiquiatría

**Jaime  
Nieto Zermeño**  
Cirugía Pediátrica

**José Rogelio  
Pérez Padilla**  
Neumología

**Ricardo  
Plancarte Sánchez**  
Anestesiología

**María Adela  
Poitevin Chacón**  
Oncología

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

**Hugo  
Quiroz Mercado**  
Oftalmología

**Cecilia  
Ridaura Sanz**  
Anatomía Patológica

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

**José Manuel  
Arturo Ruano Aguilar**  
Oncología

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

**Mauricio  
Salcedo Vargas**  
Biotecnología

**Daniel San Juan Orta**  
Neurofisiología Clínica

**Patricio  
Santillán Doherty**  
Cirugía del Tórax

**Juan José  
Luis 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.:** 6963AX216

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.



## Contenido

### Editorial

#### Viruela símica: actualización y orientaciones

Miguel Gallegos, Anastasia Razumovskiy y Viviane de Castro-Peçanha

351

### Artículos originales

#### Componentes de fragilidad, sarcopenia y su asociación con insuficiencia de vitamina D. Estudio transversal analítico

Karla B. Carrasco-Peña, Katia Fariás-Moreno, Mario del Toro-Equihua, Zahira C. Aguilar-Mancilla, Mariana Trujillo-Magallón, Miguel A. Solórzano-Rodríguez y Benjamín Trujillo-Hernández

353

#### Impacto indirecto de COVID-19 en las tasas de incidencia de enfermedades transmitidas por vector en México

Nohemi Cigarroa-Toledo, Matilde Jiménez-Coello, Julián E. García-Rejón, José I. Chan-Pérez, Karla Y. Acosta-Viana, Antonio Ortega-Pacheco, José E. Pietri y Carlos M. Baak-Baak

359

#### Investigaciones sobre COVID-19 y su influencia en el factor de impacto de las revistas médicas latinoamericanas

Orlando Gregorio-Chaviano, María Josefa Peralta-González y Evony K. López-Mesa

365

#### Mecanismo de células dendríticas derivadas de sangre periférica humana en la regulación de la autofagia en células de carcinoma

Yiming Liu, Mengqiang Song, Hao Yuan, Xianpei Xiao, Jinghao Shu y Wanlong Pan

372

#### Seguridad y eficacia de la bioprótesis de válvula cardiaca INC en humanos

Julio I. Farjat-Pasos, Arturo Abundes-Velasco, María E. Soto-López, Juan A. Suárez-Cuenca, Humberto Martínez-Hernández, Samuel Ramírez-Marroquín, Tomás E. Sánchez-Pérez, Eduardo A. Aguilar-Torres, Farid A. Cobos-Reyes, Francisco J. Cruz-Enríquez, Enid A. Islas-Navarro, José C. Núñez-Gómez y Marco A. Peña-Duque

380

#### Aproximación hacia la evaluación de la aptitud clínica en residentes de cardiología. Diseño multicéntrico

Félix A. Leyva-González, Gress M. Gómez-Arteaga, Alberto Lifshitz, Francisco J. F. Gómez-Clavelina, Jesús S. Valencia-Sánchez, Lilia Degollado-Bardales, Eduardo Almeida-Gutiérrez, Karina Lupercio-Mora, Juan Verdejo-Paris, Daniel Manzur-Sandoval, Enrique Gómez-Álvarez, Julieta D. Morales-Portano, Félix A. Leyva-Salas, Martha A. Gómez-Arteaga, Agles Cruz-Avelar y Víctor A. Ayala-Angulo

387

#### La miocardiopatía hipertrofica induce cambios en la expresión de la triptófano-5-hidroxilasa, el transportador de serotonina y receptores serotoninérgicos

Gabriel Manjarrez-Gutiérrez, Guillermo Valero-Elizondo, Yesenia Serrano-Hernández, José Antonio Mondragón-Herrera y Armando Mansilla-Olivares

395

#### ¿Cuál es la calidad de vida de los adultos con vitiligo en México?

María L. Peralta-Pedrero, Germán Guerrero-Oliva, Martha A. Morales-Sánchez, Georgina C. Chirino-Castillo, Daniela Marín-Rivera, Miguel A. Núñez-Benitez y Fermín J. Santa-Cruz

402

#### Experiencia con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de un único centro de referencia en México. Análisis de una serie de casos

Omar Cárdenas-Sáenz, Gerardo Quiñones-Pesqueira, Mariana Marcín-Sierra, Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante, Nora E. Kerik, Iván E. Díaz-Meneses, Christian Pérez-Lohman y Lisette Bazán-Rodríguez

410

#### Cáncer colorrectal. Variantes génicas en la vía de señalización BMP y ancestría en población mexicana

Jorge Haro-Santa-Cruz, Valentina Colistro, Sergio Cárdenas-Cadena, Pedro Luna-Pérez, Irma S. García-González, Mónica Sans, Ángel Carracedo, Raquel Cruz, Edmundo Castelán-Maldonado, Carlos Murillo-Martínez, Yolanda Jaramillo-Rodríguez, Gissela Borrego-Soto, Pablo Ruiz-Flores, Rocío Ortiz-López y Augusto Rojas-Martínez

419

#### Mortalidad de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 en México. Análisis de una base de datos nacional a dos años de pandemia

Oscar Rojo-del Moral

425

#### Estudio comparativo de eficacia y seguridad de dexrabeprazol versus esomeprazol en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Juan M. Abdo-Francis, Guillermo Cabrera-Álvarez, Héctor Martínez-Torres y José M. Remes-Troche

432

### Artículos de revisión

#### Responsabilidad médica profesional, guías para la práctica clínica y *lex artis*. La importancia de seguir las recomendaciones de las guías clínicas

Ovidio A. García-Villarreal

439

#### Cartas de Balmis a Gutiérrez: la fractura de la amistad entre dos expedicionarios de la vacuna

José Tuells

444

### Comunicación breve

#### ¿Qué es el síndrome pos-COVID-19? Definición y actualización

Miguel Gallegos, Pablo Martino, Tomás Caycho-Rodríguez, Manuel Calandra, Anastasia Razumovskiy, Walter L. Arias-Gallegos, Viviane de Castro-Peçanha y Mauricio Cervigni

451

### De la vida de la academia

#### Palabras de la representante de los académicos de nuevo ingreso

María de F. Higuera-de la Tijera

456

### Cartas al editor

#### Uso de la tomografía axial computarizada como medio de tamizaje de COVID-19 en cirugías de urgencia

Zoila Y. Angeles-Romero, Elizabeth L. Aguirre-Huarsaya y Pedro Chunga-Tume

457

#### Acerca del artículo "La tomografía de tórax para tamizaje de COVID-19 en cirugía electiva de cáncer de cabeza y cuello. ¿Es suficiente?"

Leonardo A. Barba-Valadez, José F. Gallegos-Hernández, Ariadna L. Benítez-Martínez y José A. Ábrego-Vásquez

458



## Contents

### Editorial

- Monkeypox: update and guidelines** 351

*Miguel Gallegos, Anastasia Razumovskiy, and Viviane de Castro-Peçanha*

### Original articles

- Components of frailty, sarcopenia and their association with vitamin D deficiency. Cross-sectional, analytical study** 353

*Karla B. Carrasco-Peña, Katia Farías-Moreno, Mario del Toro-Equihua, Zahira C. Aguilar-Mancilla, Mariana Trujillo-Magallón, Miguel A. Solórzano-Rodríguez, and Benjamín Trujillo-Hernández*

- Indirect impact of COVID-19 on the incidence rates of vector-borne diseases in Mexico** 359

*Nohemi Cigarroa-Toledo, Matilde Jiménez-Coello, Julián E. García-Rejón, José I. Chan-Pérez, Karla Y. Acosta-Viana, Antonio Ortega-Pacheco, José E. Pietri, and Carlos M. Baak-Baak*

- Research on COVID-19 and its influence on Latin American medical journals impact factor** 365

*Orlando Gregorio-Chaviano, María Josefa Peralta-González, and Evony K. López-Mesa*

- Mechanism of human peripheral blood-derived dendritic cells in the regulation of autophagy in carcinoma cells** 372

*Yiming Liu, Mengqiang Song, HaoYuan, Xianpei Xiao, Jinghao Shu, and Wanlong Pan*

- Safety and efficacy of the INC bioprosthetic heart valve in humans** 380

*Julio I. Farjat-Pasos, Arturo Abundes-Velasco, María E. Soto-López, Juan A. Suárez-Cuenca, Humberto Martínez-Hernández, Samuel Ramírez-Marroquín, Tomás E. Sánchez-Pérez, Eduardo A. Aguilar-Torres, Farid A. Cobos-Reyes, Francisco J. Cruz-Enríquez, Enid A. Islas-Navarro, José C. Núñez-Gómez, and Marco A. Peña-Duque*

- Approach to cardiology residents clinical aptitude evaluation. Multicenter design** 387

*Félix A. Leyva-González, Gress M. Gómez-Arteaga, Alberto Lifshitz, Francisco J. F. Gómez-Clavelina, Jesús S. Valencia-Sánchez, Lilia Degollado-Bardales, Eduardo Almeida-Gutiérrez, Karina Lupercio-Mora, Juan Verdejo-Paris, Daniel Manzur-Sandoval, Enrique Gómez-Álvarez, Julieta D. Morales-Portano, and Félix A. Leyva-Salas*

- Hypertrophic cardiomyopathy induces changes in the tryptophan-5-hydroxylase, serotonin transporter and serotonergic receptors expressions** 395

*Gabriel Manjarrez-Gutiérrez, Guillermo Valero-Elizondo, Yesenia Serrano-Hernández, José Antonio Mondragón-Herrera, and Armando Mansilla-Olivares*

- What is the quality of life of adults with vitiligo in Mexico?** 402

*María L. Peralta-Pedrero, Germán Guerrero-Oliva, Martha A. Morales-Sánchez, Georgina Q. Chirino-Castillo, Daniela Marín-Rivera, Miguel A. Núñez-Benítez, and Fermín J. Santa-Cruz*

- Experience with Creutzfeldt-Jakob disease in a single referral center in Mexico. Case series** 410

*Omar Cárdenas-Sáenz, Gerardo Quiñones-Pesqueira, Mariana Marcin-Sierra, Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante, Nora E. Kerik, Iván E. Díaz-Meneses, Christian Pérez-Lohman, and Lisette Bazán-Rodríguez*

- Colorectal cancer. Genetic variants in BMP signaling pathway and ancestry in the Mexican population** 419

*Jorge Haro-Santa-Cruz, Valentina Colistro, Sergio Cárdenas-Cadena, Pedro Luna-Pérez, Irma S. García-González, Mónica Sans, Ángel Carracedo, Raquel Cruz, Edmundo Castelán-Maldonado, Carlos Murillo-Martínez, Yolanda Jaramillo-Rodríguez, Gissela Borrego-Soto, Pablo Ruiz-Flores, Rocío Ortiz-López, and Augusto Rojas-Martínez*

- Mortality of patients hospitalized for SARS-CoV-2 infection in Mexico. Analysis of a national database after two years of pandemic** 425

*Oscar Rojo-del Moral*

- Efficacy and safety comparative study of dexrabeprazole vs. esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease** 432

*Juan M. Abdo-Francis, Guillermo Cabrera-Álvarez, Héctor Martínez-Torres, and José M. Remes-Troch*

### Review articles

- Professional medical liability, clinical practice guidelines and Lex Artís. The importance of following clinical practice guidelines recommendations** 439

*Ovidio A. García-Villarreal*

- Letters from Balmis to Gutiérrez: fracture of the friendship between two vaccine expeditionary personages** 444

*José Tuells*

### Brief communication

- What is post-COVID-19 syndrome? Definition and update** 451

*Miguel Gallegos, Pablo Martino, Tomás Caycho-Rodríguez, Manuel Calandra, Anastasia Razumovskiy, Walter L. Arias-Gallegos, Viviane de Castro-Peçanha, and Mauricio Cervigni*

### From the life of the Academy

- Words from the representative of newly-admitted Academy members** 456

*María de F. Higuera-de la Tijera*

### Letters to the editor

- Use of computed axial tomography as a means of screening for COVID-19 in emergency surgeries** 457

*Zoila Y. Angeles-Romero, Elizabeth L. Aguirre-Huarsaya, and Pedro Chunga-Tume*

- About the article "Chest tomography for COVID-19 screening in head and neck cancer elective surgery. Is it enough?"** 458

*Leonardo A. Barba-Valadez, José F. Gallegos-Hernández, Ariadna L. Benítez-Martínez, and José A. Ábrego-Vásquez*

## Viruela símica: actualización y orientaciones

### Monkeypox: update and guidelines

Miguel Gallegos,<sup>1\*</sup> Anastasia Razumovskiy<sup>2</sup> y Viviane de Castro-Peçanha<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica del Maule, Maule, Chile; <sup>2</sup>College of Nursing, Arizona College of Nursing, Florida, Estados Unidos; <sup>3</sup>The Chicago School of Professional Psychology, Chicago, Estados Unidos

La viruela símica (*monkeypox*) ha generado una nueva alerta de salud pública en el ámbito internacional. A partir de mayo de 2022 comenzaron a documentarse los primeros casos en Reino Unido e Irlanda del Norte, y en poco tiempo el contagio se extendió a países donde no era endémica. Entre el 21 de mayo y el 27 de junio de 2022, la Organización Mundial de la Salud proporcionó seis actualizaciones sobre los casos a nivel global, donde se constataba un acumulado de 3413 casos en 50 países.<sup>1</sup> Un mes después, la Organización Mundial de la Salud finalmente declaró la emergencia de salud pública de importancia internacional (PHEIC, *public health emergency of international concern*), de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional, ya que se confirmaron más de 16 000 casos en 75 países, con cinco muertes.<sup>2</sup> Por el momento, el foco del brote se encuentra en Europa, pero también se han identificado numerosos casos en Estado Unidos, mientras que América Latina y el Caribe todavía son escasos. No obstante, con el transcurrir del tiempo se estima un aumento de contagios. Como respuesta y preparación, la Organización Panamericana de Salud ha implementado un “tablero de casos” en su página web, así como información de orientación y actualización.<sup>3</sup>

De la información relevante es importante tener en cuenta que el virus se transmite por contacto con la sangre, fluidos corporales, lesiones en la piel y gotas de respiración; también se puede contagiar por medio de objetos y ropa contaminada con el virus. No existe

evidencia concluyente de transmisión sexual, pero se ha constatado un gran número de contagios entre hombres, particularmente en hombre que mantienen sexo con otros hombres, lo que ha sugerido focalizar las acciones preventivas, sin estigmatizar. Los síntomas son comunes a la gripe, con manifestación clínica de fiebre, dolor de cabeza, dolores musculares, cintura y fatiga. No obstante, como característica distintiva se presenta inflamación de los ganglios linfáticos y erupciones visibles en la cara, que luego se pueden extender a otras partes del cuerpo, tal como sucede con la viruela hasta ahora conocida.

No existe un tratamiento específico para esta afectación, pero se cuenta con algunos antivirales que pueden utilizarse. Generalmente, las personas afectadas se recuperan al cabo de unas semanas, salvo casos graves o personas con factores de riesgo, quienes pueden requerir tratamiento antiviral. Aunque se han desarrollado algunas vacunas, y algunos países han autorizado su uso, estas no han sido aplicadas masivamente. Favorablemente, se reconoce una escasa mortalidad y se espera que las secuelas no sean muy graves. Por el momento, se han establecido algunas medidas preventivas para disminuir el riesgo de propagación y contagio, como el aislamiento ante la detección de casos y el seguimiento de pacientes sospechosos.

La evolución futura de esta nueva emergencia sanitaria sin duda será clave para establecer una inmunización específica, así como el desarrollo de medidas

#### \*Correspondencia:

Miguel Gallegos

E-mail: maypsi@yahoo.com.ar

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: 27-07-2022

Fecha de aceptación: 16-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000249

Gac Med Mex. 2022;158:351-352

Disponible en PubMed

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

más especializadas de control y prevención. De momento, los casos informados señalan la concentración de contagios en la región de Norteamérica, principalmente en Estados Unidos y Canadá, y una menor propagación en Centroamérica y Sudamérica, con excepción de Brasil.<sup>3</sup> En consecuencia, ante la sospecha de la enfermedad es importante que las personas se aíslen preventivamente y contacten al personal sanitario, el cual por su parte deberá informar adecuadamente el diagnóstico a los pacientes y notificar a los organismos públicos encargados del monitoreo de esta emergencia sanitaria.

## Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron 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. World Health Organization [Internet]. Suiza: Multi-country monkeypox outbreak: situation update; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>
2. World Health Organization [Internet]. Suiza: WHO Director-General's statement at the press conference following IHR Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox - 23 July 2022; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-the-press-conference-following-IHR-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox--23-july-2022>
3. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Suiza: Viruela símica; 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/viruela-simica#:~:text=Es%20una%20zoonosis%20viral%20causada,las%20plantas%20de%20los%20pies>.

# Componentes de fragilidad, sarcopenia y su asociación con insuficiencia de vitamina D. Estudio transversal analítico

Karla B. Carrasco-Peña,<sup>1</sup> Katia Farías-Moreno,<sup>2</sup> Mario del Toro-Equihua,<sup>3</sup>  
Zahira C. Aguilar-Mancilla,<sup>4</sup> Mariana Trujillo-Magallón,<sup>5</sup> Miguel A. Solórzano-Rodríguez<sup>6</sup> y  
Benjamín Trujillo-Hernández<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Colima, Colima; <sup>2</sup>Hospital General Regional 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Jalisco; <sup>3</sup>Facultad de Nutrición, Universidad de Colima, Colima; <sup>4</sup>Hospital de Especialidades 14, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines", Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz; <sup>5</sup>Hospital de Especialidades 1, Centro Médico Nacional del Bajío, Guanajuato; <sup>6</sup>Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México

## Resumen

**Introducción:** En adultos mayores, la asociación de fragilidad y sarcopenia con deficiencia de vitamina D es conocida, pero poco se ha estudiado la asociación de los componentes del síndrome de fragilidad. **Objetivo:** Determinar la asociación entre los componentes de fragilidad, sarcopenia e insuficiencia de vitamina D en adultos mayores. **Métodos:** Se estudiaron adultos de quienes se registró edad, escolaridad, estado civil, antecedentes de fracturas, hospitalizaciones, indicadores antropométricos, sarcopenia, índice de Charlson, polifarmacia, fenotipo de fragilidad de Fried y vitamina D plasmática; cifras < 30 ng/mL se consideraron indicativas de insuficiencia de vitamina D. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva e inferencial. La asociación fue determinada mediante regresión logística binaria. **Resultados:** Se estudiaron 175 adultos con un promedio de edad de  $71.7 \pm 6.7$  años (IC 95 % = 60-90 años). La regresión logística binaria demostró que las variables asociadas a insuficiencia de vitamina D fueron agotamiento (RM = 2.6, IC 95 % = 1.0-6.5,  $p = 0.03$ ), fragilidad (RM = 9.2, IC 95 % = 2.5-34.1,  $p = 0.001$ ) y prefragilidad (RM = 4.6, IC 95 % = 2.1-10.0,  $p < 0.001$ ). **Conclusión:** Los fenotipos frágil, prefrágil y agotamiento se asocian a insuficiencia de vitamina D.

**PALABRAS CLAVE:** Adulto mayor. Fragilidad. Insuficiencia. Sarcopenia. Vitamina D.

## Components of frailty, sarcopenia and their association with vitamin D deficiency. Cross-sectional, analytical study

### Abstract

**Introduction:** In older adults, the association of frailty and sarcopenia with vitamin D deficiency is well known, but the association of the components of frailty syndrome has been poorly studied. **Objective:** To determine the association of the components of frailty and sarcopenia with vitamin D insufficiency in older adults. **Methods:** Adults were studied, in whom age, education, marital status, history of fractures, hospitalizations, anthropometric indicators, sarcopenia, Charlson index, polypharmacy, Fried's frailty phenotype, and plasma vitamin D were recorded; figures < 30 ng/mL were considered indicative of vitamin D insufficiency. Descriptive and inferential statistics were used for statistical analysis. The association was determined by binary logistic regression. **Results:** One-hundred and seventy-five adults with a mean age of  $71.7 \pm 6.7$  years (95% CI = 60-90 years) were studied. Binary logistic regression showed that the variables associated with vitamin D deficiency were exhaustion

#### \*Correspondencia:

Benjamín Trujillo-Hernández

E-mail: trujillobenjamin@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: 30-03-2022

Fecha de aceptación: 07-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000104

Gac Med Mex. 2022;158:353-358

Disponible en PubMed

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

(OR = 2.6, 95% CI = 1.0-6.5,  $p = 0.03$ ), frailty (OR = 9.2, 95% CI = 2.5-34.1,  $p = 0.001$ ) and pre-frailty (OR = 4.6, 95% CI = 2.1-10.0,  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** The frail and pre-frail phenotypes, as well as exhaustion, are associated with vitamin D insufficiency.

**KEYWORDS:** Older adult. Frailty. Insufficiency. Sarcopenia. Vitamin D.

## Introducción

La fragilidad es un estado de vulnerabilidad que se asocia a mortalidad, discapacidad y hospitalización.<sup>1</sup> La sarcopenia se asocia frecuentemente a la fragilidad y se debe principalmente a la pérdida progresiva y generalizada de fuerza y masa muscular.<sup>2,3</sup> Reportes previos han demostrado que la deficiencia de vitamina D incrementa los niveles de citocinas proinflamatorias relacionadas con la disminución de la fuerza muscular y del rendimiento físico.<sup>4-6</sup> En adultos mayores, la asociación de fragilidad y sarcopenia es conocida, no así la asociación de esa última con los componentes del síndrome de fragilidad y deficiencia de vitamina D. El objetivo de este estudio fue analizar dicha relación en adultos mayores del occidente de México.

## Métodos

De febrero a septiembre de 2020 se realizó un estudio transversal analítico. Se seleccionaron adultos mayores integrantes del Centro de Convivencia de la Tercera Edad Parque Regional, Colima, México. Los criterios de inclusión fueron edad  $\geq 60$  años y asistencia al Centro tres o más veces por semana. Se excluyeron individuos con suplementación activa de calcitriol, enfermedad aguda menor a un mes al momento de la valoración, déficit cognoscitivo severo e incapacidad para la deambulaci3n. Se eliminaron a los individuos con datos incompletos o con muestra sanguínea inadecuada (hemolizada o insuficiente).

El estudio fue autorizado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Colima, con número de registro R2017/3/2, y por el Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia del estado de Colima. A cada participante se le explicó la finalidad del estudio y se le solicitó la firma de una carta de consentimiento informado de acuerdo con lo referido en la Declaración de Helsinki modificada en 2013 y las normas establecidas por la Ley General de Salud mexicana. La informaci3n recopilada fue de carácter confidencial.

## Fragilidad

El estado de fragilidad fue determinado con los cinco criterios de Fried:<sup>1</sup>

- Pérdida de peso no intencionada  $\geq 5$  kg o  $\geq 5\%$  del peso corporal en el último año.
- Debilidad, evaluada con un dinamómetro, cuya existencia se consideró cuando la fuerza prensora de la mano dominante fue inferior al quintil ajustado por sexo e índice de masa corporal.
- Sensaci3n de agotamiento. Se utilizó la Escala de Depresi3n del Center of Epidemiological Studies, con la cual se consideró agotamiento ante el asentimiento a dos o más de las siguientes afirmaciones: “me siento agotado”, “siento que me muevo muy lento”, “siento que todo lo hago con mucho esfuerzo”, “me siento cansado todo el tiempo”.
- Lentitud de la marcha. La marcha se consideró lenta si calificaba con un percentil  $< 20$  ajustado por sexo y estatura ( $< 80$  cm/segundo).
- Baja actividad. Se preguntó sobre la frecuencia de distintas actividades (deportes, trabajo en casa, caminar). Cumplió con el criterio de actividad quien respondió de una a tres veces por semana; no lo cumplió quien respondió nunca o casi nunca.

De acuerdo con el número de criterios presentes, se consideraron tres grados:

- Fragilidad,  $\geq 3$  criterios.
- Prefragilidad, entre uno y dos criterios.
- No fragilidad, sin ningún criterio.

## Sarcopenia

Se emplearon los criterios del European Working Group on Sarcopenia in Older Adults actualizados en 2018.<sup>3</sup> La clasificaci3n se compone de tres criterios:

- Baja fuerza muscular, menor al quintil inferior de la fuerza prensil (kg) de la mano dominante.
- Baja cantidad/calidad muscular, menor al quintil inferior de la masa muscular.
- Bajo rendimiento físico, velocidad de marcha  $< 80$  cm/segundo.

Un criterio indicó probable sarcopenia; dos criterios, sarcopenia; y tres criterios, sarcopenia severa.

## Vitamina D

La 25-dihidroxitamina D se determinó en suero con el método de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*); se consideró que el paciente presentaba insuficiencia si el valor era  $< 30$  ng/mL y que presentaba deficiencia si el nivel era  $< 20$  ng/mL.

## Otras variables

A cada participante se le realizó una historia clínica en la que se registraron datos de identificación, datos sociodemográficos (edad, sexo, estado civil y años de escolaridad), antecedentes de enfermedades crónicas, fracturas y hospitalizaciones, indicadores antropométricos (peso, talla, perímetros braquial, gemelar, de cintura y cadera, así como índice de masa corporal), presión arterial sistólica y diastólica, índice de comorbilidad de Charlson modificado ( $\geq 2$ ), polifarmacia ( $\geq 4$  medicamentos) y hemoglobina sérica.

## Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva como promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas. Los promedios se compararon con las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney y los porcentajes, con la prueba de chi cuadrada.

Se realizaron dos modelos de regresión logística binaria (RLB) para evitar la colinealidad o relación entre las covariables.

- Modelo 1, se introdujeron todas las covariables, incluidos los componentes del síndrome de fragilidad y se excluyeron los fenotipos de fragilidad y prefragilidad.
- Modelo 2, se incluyeron todas las covariables, así como los fenotipos de fragilidad y prefragilidad y se excluyeron los componentes del síndrome de fragilidad.

Se utilizó el método explicativo de entrada y el método predictivo de razón de verosimilitud hacia delante. La variable dependiente fue el nivel de vitamina D, con dos puntos de corte de acuerdo con las cifras:

- $< 30$  ng/mL, insuficiencia + deficiencia.
- $< 20$  ng/mL, deficiencia.

Por último, la sarcopenia y su asociación con las covariables fue analizada con RLB con selección hacia delante basada en la probabilidad de la razón de verosimilitud.

En todas las pruebas se empleó un intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %) y se consideró significación estadística con  $p < 0.05$

## Resultados

Se estudiaron 175 adultos mayores (145 mujeres y 30 hombres) con un promedio de edad de  $71.7 \pm 6.7$  años (IC 95 % = 60-90 años). Las frecuencias de prefragilidad y fragilidad fueron de 51.4 % ( $n = 90$ , 73 mujeres y 17 hombres) y 18.9 % ( $n = 33$ , 29 mujeres y cuatro hombres), respectivamente. No hubo diferencia significativa en la comparación de porcentajes de los fenotipos entre hombres y mujeres. De los criterios de fragilidad, los más frecuentes fueron la baja actividad física (42.4 %,  $n = 74$ ) y la sensación de agotamiento (40 %,  $n = 70$ ).

El promedio de vitamina D fue de  $27.9 \pm 14.7$  ng/mL. La insuficiencia de vitamina se presentó en 41.1 % ( $n = 72$ ), la deficiencia en 34.2 % ( $n = 60$ ) y 24.5 % ( $n = 43$ ) presentó cifras normales.

En la Tabla 1 se expresa la comparación de los promedios de las variables cuantitativas entre los grupos con cifras de insuficiencia/deficiencia y cifras normales de vitamina D.

## Insuficiencia + deficiencia de vitamina D ( $n = 132$ )

En el modelo 1, el agotamiento se asoció con la variable dependiente (Tabla 2).

En el modelo 2 se observó que la fragilidad y la prefragilidad se asociaron con la variable dependiente (Tabla 2).

En la RLB con selección hacia delante basada en la probabilidad de la razón de verosimilitud no se identificó asociación entre la insuficiencia + deficiencia de vitamina D todas las covariables + componentes del síndrome (fenotipos prefragilidad y fragilidad excluidos).

En la RLB selección hacia delante basada en la probabilidad de la razón de verosimilitud en la que se analizó la insuficiencia + deficiencia vitamina D todas las covariables + prefragilidad + fragilidad (con exclusión de los componentes del síndrome), las variables asociadas fueron la fragilidad (razón de momios

**Tabla 1.** Comparación de promedios, desviación estándar y significación estadística entre adultos con y sin deficiencia de vitamina D

Variable	Vitamina D		p*
	Insuficiencia/deficiencia (n = 132)	Normal (n = 43)	
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	72.1 ± 6.8	70.4 ± 6.3	0.1
Talla (m)	1.56 ± 0.07	1.57 ± 0.05	0.2
Peso (kg)	70.5 ± 12.5	68.5 ± 11.7	0.4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.9 ± 4.6	27.7 ± 11.7	0.1
P gemelar (cm)	35.5 ± 3.9	35.1 ± 3.4	0.2
P braquial (cm)	31.1 ± 4.3	31.0 ± 3.7	0.8
P cintura (cm)	93 ± 9.2	92.4 ± 9.6	0.4
P cadera (cm)	104 ± 10	103 ± 9.2	0.4
Presión sistólica (mm Hg)	121.7 ± 13	120 ± 13.6	0.7
Presión diastólica (mm Hg)	70.9 ± 10.2	68,7 ± 10.2	0.2
Fármacos que se recibe (n)	2.8 ± 2.2	2.9 ± 2.5	0.8
Dinamometría de mano dominante (kg)	19.8 ± 7.5	24.9 ± 9.9	0.03
Hemoglobina (g/dL)	12.6 ± 1.2	12.5 ± 1.3	0.9

kg/m<sup>2</sup> = peso en kilogramo entre estatura en metros elevado al cuadrado; P: perímetro.  
\*t de Student.

[RM] = 3.9, IC 95 % = 1.1-13.5, p = 0.02), la prefragilidad (RM = 2.4, IC 95 % = 1.2-5.0, p = 0.01), la sarcopenia (RM = 2.7, IC 95 % = 1.1-22.0, p = 0.01) y el sobrepeso (RM = 0.4, IC 95 % = 0.2-0.9, p = 0.03). En el análisis multivariante con ajuste de RM, las variables asociadas fueron la fragilidad (RM = 9.2, IC 95 % = 2.5-34.1, p = 0.001) y la prefragilidad (RM = 4.6, IC 95 % = 2.1-10.0, p < 0.001).

### Insuficiencia de vitamina D (n = 60)

No hubo asociación de las covariables en ninguno de los modelos utilizados.

Por último, cuando se analizó la sarcopenia como variable dependiente con RLB selección hacia delante basada en la probabilidad de la razón de verosimilitud, no hubo asociación entre las covariables + componentes del síndrome (prefragilidad y fragilidad excluidas). Sin embargo, en el análisis de las covariables, prefragilidad + fragilidad (excluidos los componentes

del síndrome) solo se asoció la fragilidad (RM = 92, IC 95 % = 26-322, p = < 0.001).

## Discusión

En la literatura a nuestro alcance encontramos varios estudios que han reportado la asociación de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y fragilidad. Sin embargo, existe discordancia en relación con los criterios para definir fragilidad, así como en los puntos de corte de la vitamina D, las edades de los adultos y, aunque con tamaños de muestra importante, muchos de ellos evaluaron predominante a hombres o mujeres.<sup>7</sup> A lo anterior es necesario añadir que son muy pocas las investigaciones que han utilizado los criterios de Fried y su asociación con insuficiencia o deficiencia de vitamina D determinada mediante regresión logística binaria con el modelo explicativo o predictivo, como se hizo en la nuestra, con lo cual pareció interesante dividir a los individuos según su nivel de vitamina D en dos grupos:

- Individuos con cifras < 30 ng/mL.
- Individuos con cifras < 20 ng/mL.

Además, para evitar la colinealidad en nuestro estudio se evaluaron los componentes del síndrome de fragilidad junto con todas las covariables con exclusión de las variables prefrágil y frágil; después se añadieron estas y se excluyen los componentes del síndrome de fragilidad. Existen pocos estudios que hayan evaluado la fragilidad con el fenotipo de Fried mediante un análisis de RLB. Ensrud *et al.* estudiaron una cohorte de 6307 mujeres > 69 años, en la cual reportaron una prevalencia de fragilidad de 16.4 %. Para determinar la asociación entre fragilidad, dividieron la vitamina D en cuatro categorías: < 15 ng/mL *versus*, 15-19.9 ng/mL, 20-29 ng/mL y > 30 ng/mL. Las razones de momios ajustadas oscilaron de 1.0 a 1.4 en las diferentes categorías con una asociación leve a moderada.<sup>8</sup> En Alemania, en una cohorte prospectiva de 727 adultos > 65 años se identificó fragilidad en 3.9 % y las cifras de vitamina D < 15 ng/mL se asociaron a prefragilidad (RM = 2.4, IC 95 % = 1.1-5.3) y mortalidad (RM = 3.3, IC 95 % = 1.0-10.5); sin embargo, no se identificó asociación con fragilidad.<sup>9</sup> En otro estudio realizado en una cohorte prospectiva de mujeres > 65 años, se encontró una prevalencia de fragilidad de 39 %; sin embargo, no hubo asociación entre percentil 25 de vitamina D (< 14.2 ng/mL) y fragilidad (cociente de riesgo de 1.34, IC 95 % = 0.941-9).<sup>10</sup>

**Tabla 2. Regresión logística binaria bivariada y multivariante, método introducir**

Variable	Vitamina D				RM <sup>b</sup>	IC 95 %	p <sup>b</sup>	B	Ex (B)		p <sup>m</sup>
	I + D (n = 132)		Normal (n = 43)						RM <sup>m</sup>	IC 95 %	
	n	%	n	%							
Sexo											
Hombres	22	16.7	8	18.6	0.8	0.3-2.1	0.7	-0.14	0.8	0.2-2.8	0.8
Mujeres	110	82.9	35	81.4	-	-	-	-	-	-	-
Estado civil											
Viudez	45	34.1	12	27.9	1.3	0.6-2.8	0.4	0.15	1.1	0.4-3.1	0.7
Casado	38	28.8	11	25.6	1.1	0.5-2.5	0.6	0.19	1.1	0.4-3.1	0.8
Escolaridad (años)											
< 6	7	5.3	2	4.7	1.1	0.5-2.7	0.6	0.07	1.0	0.1-7.5	0.9
6	61	46.2	15	35.9	1.6	0.7-3.2	0.1	0.35	1.4	0.4-4.2	0.5
7-9	28	21	10	23.3	0.8	0.3-2.0	0.7	-0.16	1.1	0.3-3.8	0.7
10-12	17	12.9	6	14	0.9	0.3-2.4	0.8	0.04	0.9	0.2-3.7	0.9
> 12	19	14.4	10	23.3	0.5	0.2-1.3	0.1	-	-	-	-
Peso											
Normal	25	18.9	6	14	1.4	0.5-3.7	0.4	-	-	-	-
Sobrepeso	56	42.4	26	60.5	0.4	0.2-0.9	0.03	-0.48	0.6	0.1-1.9	0.4
Obesidad	51	38.6	11	25.5	1.8	0.8-3.9	0.1	0.36	1.4	0.3-5.2	0.5
Hospitalizaciones previas	17	12.9	4	9.3	1.4	0.4-4.4	0.5	0.05	1.0	0.2-3.7	0.9
Fracturas previas	21	15.9	6	14.0	1.1	0.4-3.1	0.7	0.31	1.3	0.4-4.3	0.5
Charlson > 2	11	8.3	3	7	1.3	0.3-4.9	0.6	0.46	1.5	0.1-24.5	0.5
Una enfermedad crónica	63	47.7	17	39.5	1.3	0.6-2.8	0.3		0.6	0.3-10.9	0.7
Polifarmacia	44	33.4	18	41.9	0.6	0.3-1.4	0.3	-	-	-	-
Debilidad	38	28.8	7	16.3	2.0	0.8-5.0	0.1	0.09	1.1	0.3-3.2	0.8
Marcha lenta	38	15.2	2	4.7	3.6	0.8-16.3	0.7	1.33	3.7	0.5-25.5	0.1
Baja actividad física	62	47	12	27.9	2.2	1.0-4.8	0.02	0.45	1.5	0.6-3.7	0.3
Pérdida de peso	28	21.2	3	7	3.5	1-12.4	0.03	0.94	2.5	0.4-14.1	0.2
Agotamiento	61	46.2	9	20.9	3.2	1.4-7.3	0.003	0.96	2.6	1.0-6.5	0.03
Prefragilidad*	75	56.8	15	34.8	2.4	1.2-5.0	0.01	1.5	4.5	2.0-10.9	< 0.01
Fragilidad*	30	22.7	3	6.9	3.9	1.1-13.5	0.02	2.2	9.8	2.2-42.6	< 0.01
Sarcopenia	26	19.7	2	4.7	5	1.1-22.1	0.01	0.22	1.2	0.1-12.1	0.8

I + D: insuficiencia+deficiencia; RM<sup>b</sup>: razón de momios bivariada; p<sup>b</sup>: bivariada; RM<sup>m</sup>: razón de momios multivariante; p<sup>m</sup>: multivariante.

\*Valores al excluir los componentes de fragilidad.

En nuestro estudio, 52 % de los adultos presentó prefragilidad y 18 %, fragilidad; en el análisis de regresión logística multivariante, la prefragilidad presentó un riesgo de deficiencia de vitamina D de 4.6 veces y de fragilidad de 9.2 veces. La diferencia con lo reportado con otros autores está relacionada con el diseño metodológico, tipos de covariables, edades de los pacientes, puntos de corte, etnias o razas y, quizá, también a que consideramos como variable dependiente a la vitamina D en dos puntos de corte,

mientras que algunos autores consideran los fenotipos fragilidad como variables dependientes. Respecto a los componentes del síndrome de fragilidad, se ha encontrado que la pérdida de peso, la debilidad y el agotamiento se han asociado a bajos niveles de vitamina D.<sup>8,11</sup> En el análisis bivariado encontramos que la pérdida de peso, la debilidad, el agotamiento y la baja actividad física se asociaron a niveles de vitamina D < 30 ng/mL. En el análisis multivariante solo el agotamiento permaneció asociado (RM = 3.2,

IC 95 % = 1.4-7.3,  $p = 0.003$ ), asociación que no se presentó en los individuos con deficiencia de vitamina D. Por otra parte, la vitamina D se ha asociado a sarcopenia, caídas, fracturas, osteoporosis y pérdida de la independencia y se encuentra íntimamente relacionada con la fragilidad.<sup>12</sup> En este estudio, la sarcopenia se presentó en 16 % de los adultos mayores y se solo se asoció al fenotipo de fragilidad. Por último, la polifarmacia y el índice de comorbilidad de Charlson no se asociaron a deficiencia de vitamina D o sarcopenia.

## Conclusión

Los hallazgos del presente estudio permiten asociar la fragilidad a insuficiencia/deficiencia de vitamina D y sarcopenia.

## Agradecimientos

Katia Farías Moreno agradece al Conacyt la beca para realizar la Maestría en Ciencias Médicas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Colima.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## 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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

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

## Bibliografía

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146-M156.
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39:412-423.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48:16-31.
4. Shardell M, Hicks GE, Miller RR, Kritchevsky S, Andersen D, Bandinelli S, Cherubini A, Ferrucci L. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64:69-75.
5. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:242-248.
6. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97:93-101.
7. Zhou J, Huang P, Liu P, Hao Q, Chen S, Dong B, et al. Association of vitamin D deficiency and frailty: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2016;94:70-76.
8. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, Hochberg MC, Cauley JA, Hillier TA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5266-5273.
9. Vogt S, Decke S, de Las Heras Gala T, Linkohr B, Koenig W, Ladwig KH, et al. Prospective association of vitamin D with frailty status and all-cause mortality in older adults: results from the KORA-age study. *Prev Med.* 2015;73:40-46.
10. Semba RD, Bartali B, Zhou J, Blaum C, Ko CW, Fried LP. Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:594-599.
11. Wong YY, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3821-3828.
12. Kupisz-Urbańska M, Ptudowski P, Marciniowska-Suchowierska E. Vitamin D deficiency in older patients-problems of Sarcopenia, drug interactions, management in deficiency. *Nutrients.* 2021;13:1247.

# Impacto indirecto de COVID-19 en las tasas de incidencia de enfermedades transmitidas por vector en México

Nohemi Cigarroa-Toledo,<sup>1</sup> Matilde Jiménez-Coello,<sup>1</sup> Julián E. García-Rejón,<sup>2</sup> José I. Chan-Pérez,<sup>1</sup> Karla Y. Acosta-Viana,<sup>1</sup> Antonio Ortega-Pacheco,<sup>3</sup> José E. Pietri<sup>4</sup> y Carlos M. Baak-Baak<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Celular, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México; <sup>2</sup>Laboratorio de Arbovirología, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México; <sup>3</sup>Departamento de Salud Animal y Medicina Preventiva, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México; <sup>4</sup>University of South Dakota, Sanford School of Medicine, Division of Basic Biomedical Sciences, Vermillion, Dakota del Sur, Estados Unidos

## Resumen

**Introducción:** La distribución espacial y temporal de la infección por SARS-CoV-2 sobrepasa las áreas endémicas de enfermedades transmitidas por vector (ETV), cuya vigilancia en México ha cambiado sustancialmente a partir del primer caso confirmado de COVID-19. **Objetivos:** Estimar y comparar las tasas de incidencia de las ETV antes y después de la introducción del SARS-CoV-2 en México. **Métodos:** Estudio retrospectivo de casos de ETV de 2014 a 2021. Las tasas de incidencia de cada ETV en el periodo previo (2014-2019) y posterior (2020-2021) a la introducción del SARS-CoV-2 en México fueron calculadas y comparadas. **Resultados:** Antes de la introducción del SARS-CoV-2, las tasas de incidencia de las ETV fueron altas y posterior a la introducción del coronavirus hubo un descenso en los índices epidemiológicos; sin embargo, solo se identificó diferencia estadística significativa en la tasa de incidencia de la malaria ( $p \leq 0.05$ ) y otras rickettsias ( $p \leq 0.05$ ). **Conclusiones:** Algunas medidas para reducir los casos de COVID-19, como el distanciamiento social, el confinamiento domiciliario, la reducción en el aforo en el transporte público y el trabajo en casa, probablemente contribuyeron a disminuir temporalmente el número de casos de las ETV; sin embargo, puede haber rebrote de las ETV en el futuro cercano.

**PALABRAS CLAVE:** Regiones endémicas. Tasa de incidencia. Tasa de letalidad. Vectores.

## Indirect impact of COVID-19 on the incidence rates of vector-borne diseases in Mexico

### Abstract

**Introduction:** SARS-CoV-2 infection spatial and temporal distribution overlaps with endemic areas of vector-borne diseases (VBD), whose surveillance in Mexico has substantially changed since the first COVID-19 confirmed case. **Objectives:** To estimate and compare the incidence rates of VBDs before and after the introduction of SARS-CoV-2 in Mexico. **Methods:** Retrospective study of VBD cases from 2014 to 2021. The incidence rates of each VBD in the period before (2014-2019) and after (2020-2021) the introduction of SARS-CoV-2 in Mexico were calculated and compared. **Results:** Before the introduction of SARS-CoV-2, the incidence rates of VBDs were high and after the introduction of coronavirus there was a decrease in epidemiological indices; however, there was only statistically significant difference in the incidence rate of malaria ( $p \leq 0.05$ ) and other rickettsiae ( $p \leq 0.05$ ). **Conclusions:** Some measures to reduce COVID-19 cases, such as social distancing, home confinement, reductions in public transport and working at home (home office), probably temporarily decreased the number of VBD cases; however, there may be a resurgence of VBDs in the near future.

**KEYWORDS:** Endemic regions. Incidence rate. Case fatality rate. Vectors.

#### \*Correspondencia:

Carlos M. Baak-Baak  
E-mail: carlos.baak@correo.uady.mx

Fecha de recepción: 08-04-2022

Fecha de aceptación: 09-06-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000119

Gac Med Mex. 2022;158:359-364

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

En México, la pandemia de coronavirus 2019 (COVID-19) implicó un cambio sustancial en la vigilancia de las enfermedades infecciosas y no infecciosas.<sup>1</sup> Al 15 de marzo de 2022 se habían realizado más de 14 millones (14 978 018) de pruebas para identificar SARS-CoV-2, que resultaron en 5 890 893 casos acumulados de COVID-19 y 321 375 defunciones.<sup>2</sup> El diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 demanda importantes recursos de infraestructura, recursos económicos y humanos. En países con ingresos bajo y medio, COVID-19 superó la capacidad operativa para las pruebas de laboratorio.<sup>3,4</sup> La alta demanda de recursos de laboratorio impactó negativamente en el funcionamiento de los programas establecidos para el seguimiento y control de enfermedades endémicas.<sup>4,5</sup>

En el ámbito mundial, las enfermedades transmitidas por vectores (ETV) representan aproximadamente 17 % de las enfermedades infecciosas y causan más de 700 000 muertes anualmente. Las ETV son causadas por parásitos, bacterias y virus, los cuales tienen en común que se transmiten a los humanos y otros vertebrados principalmente por la picadura de artrópodos hematófagos.<sup>6</sup> La Secretaría de Salud de México mantiene vigilancia y alertas epidemiológicas de aproximadamente 12 ETV.<sup>1</sup> Según el agente etiológico, se clasifican en parasitarias (paludismo, enfermedad de Chagas aguda, oncocercosis y leishmaniasis cutánea), arbovirosis (dengue, fiebre chikungunya, fiebre del Nilo Occidental y fiebre por el virus de Zika) y rickettsiosis (tifus epidémico, tifus murino, otras rickettsiosis y fiebre maculosa de las Montañas Rocosas). La circulación activa del SARS-CoV-2 influyó indirectamente en los índices epidemiológicos de las ETV en México.<sup>1,5</sup> Aunque no existe una relación causal, la pandemia presenta riesgos para la transmisión actual y futura de las enfermedades infecciosas y no infecciosas.

## Objetivo

Evaluar la discrepancia en las tasas de incidencia de las ETV antes y después de la introducción del SARS-CoV-2 en México.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo con datos secundarios de casos confirmados de ETV en México de

2014 a 2021, periodo de ocho años que constituye el tiempo mínimo para conocer la tendencia de los casos en áreas endémicas de ETV;<sup>7</sup> los registros son administrados por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de México.

## Análisis de datos

La tasa de incidencia se estimó dividiendo el número total de casos entre la población total de México y se multiplicó por 100 000 habitantes. La tasa se estandarizó utilizando datos del Censo General de Población de 2020.<sup>8</sup> La prueba de Shapiro-Wilks fue usada para determinar la normalidad de los datos. La prueba t de Student para muestras independientes sirvió para comparar la tasa de incidencia de las ETV antes (2014 y 2019) y después de la introducción del SARS-CoV-2 (2020 y 2021). La prueba U de Mann-Whitney fue utilizada para comparar la tasa de incidencia de la enfermedad de Chagas aguda porque los datos no tuvieron distribución normal. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si el valor de p (alfa) fue  $\leq 0.05$ . Los análisis estadísticos se realizaron con la librería Coin en RStudio versión 2021.09.1. Los gráficos fueron elaborados con la librería ggplot2.

## Resultados

### Tasa de incidencia de las rickettsiosis

Se registraron 1729 casos de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, en promedio 235.84 casos antes de la introducción del SARS-CoV-2 y 157 durante el periodo 2020-2021, sin diferencia estadísticamente significativa ( $t = 1.10$ ,  $gl = 6$ ,  $p = 0.31$ ); las tasas de incidencia (TI) más altas se registraron en 2018 y 2019, 0.246 y 0.236 respectivamente. En cuanto al tifus murino, se registraron 1108 casos. Hubo en promedio 178.16 casos antes del SARS-CoV-2 y 19.5 en el periodo 2020-2021, sin diferencia estadísticamente significativa ( $t = 1.66$ ,  $gl = 6$ ,  $p = 0.14$ ); las TI más altas ocurrieron en 2015 y 2016, 0.315 y 0.201 respectivamente. Se registraron 1100 casos de enfermedades causadas por otras rickettsias, un promedio de 163.5 antes de la introducción de SARS-CoV-2 y 59.5 casos en el periodo 2020-2021, se observó diferencia estadística significativa ( $t = 2.51$ ,  $gl = 6$ ,  $p = 0.04$ ); las TI más altas ocurrieron en 2014 y 2016, 0.210 y 0.130 respectivamente (Tabla 1 y Figura 1A).

Tabla 1. Casos confirmados y tasas de incidencia de enfermedades transmitidas por vector en México 2014-2021

Enfermedades	Casos confirmados por año TI																	
	2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021			
	n	TI	n	TI	n	TI	n	TI	n	TI	n	TI	n	TI	n	TI		
Malaria por <i>Plasmodium vivax</i>	591	0.462	497	0.389	518	0.405	715	0.560	799	0.625	609	0.477	345	0.270	230	0.180		
Chagas aguda	704	0.551	966	0.756	805	0.630	173	0.135	161	0.126	89	0.070	79	0.062	12	0.009		
Chagas crónica	ND	ND	ND	ND	ND	ND	731	0.572	805	0.630	984	0.770	312	0.244	315	0.24		
Oncocercosis	8	0.006	0	0.000	9	0.007	1	0.001	0	0.000	6	0.005	2	0.002	4	0.003		
Leishmaniasis cutánea	433	0.339	419	0.328	408	0.319	813	0.636	590	0.462	1 234	0.966	304	0.238	136	0.106		
Leishmaniasis visceral	0	0.000	1	0.001	2	0.002	1	0.001	1	0.001	4	0.003	3	0.002	0	0.000		
Tifus murino	84	0.066	402	0.315	257	0.201	125	0.098	124	0.097	77	0.060	29	0.023	10	0.008		
Otras rickettsiosis	269	0.210	106	0.083	166	0.130	146	0.114	159	0.124	135	0.106	59	0.046	60	0.047		
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	268	0.210	266	0.208	82	0.064	182	0.142	315	0.246	302	0.236	99	0.077	215	0.168		
Dengue sin signos de alarma	23 432	18.336	21 201	16.590	14 112	11.043	11 344	8.877	8 229	6.439	27 884	21.820	19 172	15.002	4 453	3.485		
Dengue con signos de alarma	8 668	6.783	5 464	4.276	3 683	2.882	2 419	1.893	3 619	2.832	10 264	8.032	4 083	3.195	1 993	1.560		
Dengue grave	0	0.00	0	0.00	0	0.00	375	0.293	858	0.671	3 357	2.627	1 058	0.828	300	0.235		
Fiebre chikungunya	155	0.121	11 577	9.059	757	0.592	61	0.048	39	0.031	9	0.007	7	0.005	4	0.003		
Fiebre del Zika	ND	ND	15	0.012	7 560	5.916	3 260	2.551	860	0.673	141	0.110	20	0.016	35	0.027		

Malaria por *Plasmodium falciparum*: no se registraron casos en el periodo de estudio. Fiebre del Nilo Occidental: se registró un caso en 2021. Epidemia de tífus: se registraron doce casos en 2014. ND: no determinado; TI = tasa de incidencia.

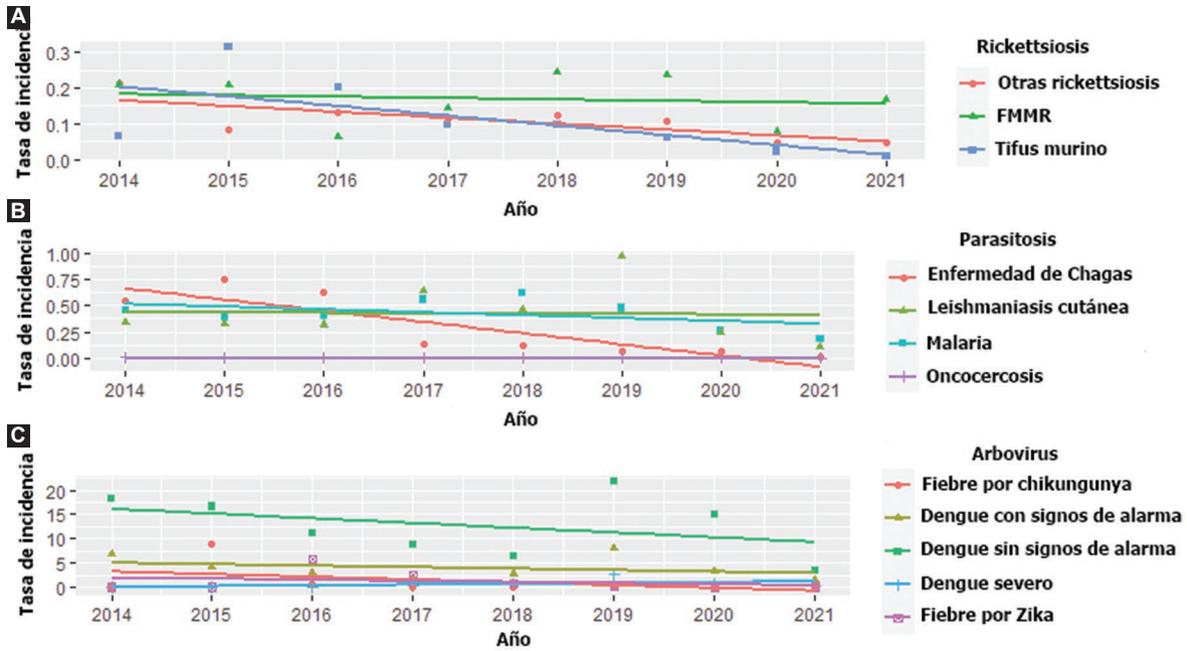


Figura 1. Tasa de incidencia de enfermedades transmitidas por vector en México. A: causadas por rickettsias. B: causadas por parásitos. C: causadas por arbovirus. FMMR: fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

### Tasa de incidencia de las parasitosis

Se registraron 4304 casos de malaria, hubo un promedio de 621.5 casos antes de la introducción del SARS-CoV-2 y 287.5 en el periodo 2020-2021, se observó diferencia estadística significativa ( $t = 3.67$ ,  $gl = 6$ ,  $p = 0.01$ ); las TI más altas ocurrieron en 2017 y 2018, 0.560 y 0.625 respectivamente. En cuanto a la enfermedad de Chagas aguda, se registraron 2989 casos, hubo un promedio de 483 casos antes del SARS-CoV-2 y 45.5 en el periodo 2020-2021, sin diferencia estadísticamente significativa ( $Z = 2.0$ ,  $p = 0.07$ ); las TI más altas ocurrieron en 2015 y 2016, 0.756 y 0.630 respectivamente. Se registraron 4337 casos de leishmaniasis cutánea hubo 649.5 casos en promedio antes del SARS-CoV-2 y 220 en el periodo 2020-2021, sin diferencia estadísticamente significativa ( $t = 1.74$ ,  $gl = 6$ ,  $p = 0.13$ ); las TI más altas ocurrieron en 2017 y 2019, 0.636 y 0.966 respectivamente (Tabla 1 y Figura 1B).

### Tasa de incidencia de las arbovirosis

En total se registraron 12 609 y 11 891 casos de fiebre chikungunya y del Zika respectivamente. El número de casos de ambas enfermedades disminuyó antes de la introducción del SARS-CoV-2.

Por otra parte, se registraron 175 968 casos de dengue; sin signos de alarma fue 73.78 % ( $n = 129\ 827$ ), con señales de alarma fue 22.84 % ( $n = 40\ 193$ ) y grave fue 3.38 % ( $n = 5948$ ). En promedio se registraron 17 700 casos de dengue sin signos de alarma antes de la introducción del SARS-CoV-2 y 11 813 en el periodo 2020-2021, sin diferencia estadísticamente significativa ( $t = 0.88$ ,  $gl = 6$ ,  $p = 0.41$ ); la TI más alta ocurrió en 2019, (21.820). En cuanto al dengue con señales de alarma, se registró un promedio de 5686 casos antes de la introducción del SARS-CoV-2 y 3038 en el periodo 2020-2021, sin diferencia estadísticamente significativa ( $t = 1.11$ ,  $gl = 6$ ,  $p = 0.30$ ); las tasas de incidencia más altas ocurrieron en 2014 y 2019, 6.78 y 8.032 respectivamente. Hubo un promedio de 1530 casos de dengue grave antes de la introducción del SARS-CoV-2 y 679 en el periodo 2020-2021, sin diferencia estadísticamente significativa ( $t = 1.09$ ,  $gl = 6$ ,  $p = 0.31$ ); las TI más altas ocurrieron en 2016 y 2017, 5.916 y 2.551 respectivamente (Tabla 1 y Figura 1C).

### Discusión

Antes de la introducción del SARS-CoV-2, las tasas de incidencia de todas las ETV fueron altas y posterior a ese hecho disminuyeron. A pesar del decremento en

las tasas de incidencia, solo se registró diferencia estadísticamente significativa en malaria y otras rickettsiosis. Probablemente, la alta demanda de recursos aplicados al monitoreo y diagnóstico de COVID-19 influyó en el registro de casos de ETV.

México presenta áreas endémicas de rickettsias. Las infecciones humanas han sido causadas por *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia felis*, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia typhi* y *Rickettsia akari*.<sup>9-12</sup> Las rickettsias son transmitidas por ectoparásitos (pulgas, piojos, ácaros y garrapatas) que se encuentran comúnmente en perros, gatos y roedores.<sup>13-16</sup> Durante el aislamiento domiciliario causado por COVID-19, las personas estuvieron expuestas a los artrópodos hematófagos, lo cual pudo ocasionar transmisión silenciosa o aún no diagnosticada.

Actualmente en México, los casos de malaria son causados por *Plasmodium vivax*. La transmisión activa del parásito ocurre en áreas focales. La reducción de casos de malaria en 2020 y 2021 tiene implicaciones epidemiológicas porque México y otros países de las Américas están en proceso de erradicación del parásito.<sup>7,17</sup> En la región amazónica de Perú hubo una reducción drástica de casos de malaria durante la pandemia de COVID-19. La disminución significativa estuvo relacionada con el aumento de los casos de COVID-19, los cuales sobrecargaron el sistema de salud de Perú y forzaron el cierre de las instituciones médicas públicas. El sesgo en el número de casos podría conducir a un resurgimiento de la malaria y a un exceso de morbilidad y mortalidad en las Américas.<sup>18</sup> En África, la disminución del acceso a medicamentos antipalúdicos y mosquiteros tratados con insecticida fue un efecto colateral de la pandemia de COVID-19, el cual resultó en el aumento considerable de la mortalidad por malaria, pasando de 386 mil a 715 mil muertes.<sup>19</sup> De acuerdo con modelos matemáticos, las interrupciones del control de la malaria podrían conducir a la pérdida de años de vida ajustados hasta por cinco años.<sup>20</sup>

El cambio climático, la urbanización y la conversión de bosques en áreas agrícolas ha favorecido la distribución de la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis cutánea. Una estimación sugiere que existen 4.06 millones de casos en México y que 50 675 bebés nacen cada año infectados con *Trypanosoma cruzi*, el agente causal de la enfermedad de Chagas.<sup>21</sup> El subregistro de la enfermedad de Chagas aguda implica un riesgo para la salud humana, ya que impactará en el monitoreo de los casos crónicos en el futuro. Por otra parte, de acuerdo con la Secretaría de Salud de

México, la oncocercosis y la leishmaniasis son enfermedades de interés local, regional e institucional debido a que los lugares de transmisión activa son limitados o casi inexistentes. En México, la oncocercosis fue proclamada erradicada por la Organización Mundial de la Salud en 2015;<sup>1,6</sup> sin embargo, entre 2016 y 2021 se registraron 22 casos. La vigilancia adecuada es importante para evitar su reaparición. Por otro lado, el diagnóstico diferencial temprano de leishmaniasis y la identificación de las cepas de *Leishmania sp.* son esenciales para monitorear los resultados clínicos y orientar adecuadamente el tratamiento. Durante la pandemia, muchas comunidades cerraron las rutas de acceso como resultado del aislamiento social y se restringió el tránsito público y privado, lo que redujo las actividades de búsqueda activa, detección temprana y tratamiento de casos de leishmaniasis.

Actualmente, la coinfección de SARS-CoV-2 y ETV es un problema emergente en América. En Brasil se identificaron dos casos de coinfección de SARS-CoV-2 con la enfermedad de Chagas y dengue.<sup>22,23</sup> Recientemente en México se encontró evidencia serológica y antígenos de coinfección de SARS-CoV-2 con fiebre chikungunya, del Zika y dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3).<sup>24</sup>

## Conclusiones

El aumento significativo de las infecciones por SARS-CoV-2 ha sobrecargado el sistema de salud de México, lo que genera dudas sobre la precisión con la que se registran los casos de ETV. La reducción de las tasas de incidencia también pudo deberse al desinterés de los pacientes para acudir a los centros de salud debido a la reducción de unidades de transporte público y la reducción de los horarios de movilidad. Otras explicaciones de la reducción de casos incluyen el confinamiento domiciliario y la reducción de actividades no esenciales por parte de instituciones y empresas, lo que se tradujo en menos visitas a mercados, centros comerciales y escuelas. Además, durante los primeros días de infección, los signos y síntomas de COVID-19 y de las ETV son similares, por lo cual es probable que los pacientes se automedicaron cuando la infección fue leve.

## Agradecimientos

A la Secretaría de Salud de México, por tener a disposición los datos de COVID-19 y enfermedades transmitidas por vectores.

## Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo de investigación no recibió patrocinio alguno.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no 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. Secretaría de Salud [Internet]. México: Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de Información. Dirección General de Epidemiología; 2021. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-epidemiologia-boletin-epidemiologico>
2. Coronavirus [Internet]. México: Semáforo COVID-19. Secretaría de Salud; 2022. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/semaforo/>
3. Sunjaya AF, Sunjaya AP. Pooled testing for expanding COVID-19 mass surveillance. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;14:e42-e43.
4. Kaye AD, Okeagu CN, Pham AD, Silva RA, Hurley JJ, Arron BL, et al. Economic impact of COVID-19 pandemic on health care facilities and systems: international perspectives. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2021;35:293-306.
5. Castañeda-Gómez J, González-Acosta C, Jaime-Rodríguez JL, Villegas-Trejo A, Moreno-García M. COVID-19 y su impacto en el control del mosquito *Aedes (Stegomyia) aegypti* y la vigilancia epidemiológica de infecciones por arbovirus. *Gac Med Mex.* 2021;157:194-200.
6. World Health Organization [Internet]. Suiza: Vector-borne diseases. World Health Organization; 2021 Mar 02. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
7. Hernández M, Arboleda D, Arce S, Benavides A, Tejada PA, Ramírez SV, et al. Metodología para la elaboración de canales endémicos y tendencia de la notificación del dengue, Valle del Cauca, Colombia, 2009-2013. *Rev Biomed.* 2016;36:98-107.
8. Gobierno de México [Internet]. México: Proyecciones de la población de México y de las entidades federativas, 2016-2050; 2021. Disponible en: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-y-de-las-entidades-federativas-2016-2050>
9. Field-Cortázar J, Seijo-y Moreno JL. Rickettsiosis en Baja California. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2011;28:44-50.
10. Cortés G, Gámez M. Tifus epidémico en Nuevo León: presentación del primer caso clínico pediátrico. *Rev Enfer Infec Pediatr.* 2008;21:22.
11. Zavala-Castro JE, Zavala-Velázquez JE, Uicab JES. Murine typhus in child, Yucatan, Mexico. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:972-974.
12. Zavala-Castro J, Zavala-Velázquez J, Peniche-Lara G, Sulú-Uicab J. Human rickettsialpox, southeastern Mexico. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1665.
13. Dzúl-Rosado K, Lugo-Caballero C, Tello-Martin R, López-Avila K, Zavala-Castro J. Direct evidence of *Rickettsia typhi* infection in *Rhipicephalus sanguineus* ticks and their canine hosts. *Open Vet J.* 2017;7:165-169.
14. Peniche-Lara G, Jiménez-Delgadillo B, Dzúl-Rosado K. *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia felis* infection in *Rhipicephalus sanguineus* ticks and *Ctenocephalides felis* fleas co-existing in a small city in Yucatan, Mexico. *J Vector Ecol.* 2015;40:422-424.
15. Peniche-Lara G, Jiménez-Delgadillo B, Muñoz-Zanzi C, Cárdenas-Marrufo M, Pérez-Osorio C, Arias-León J. Presence of *Rickettsia* species in a marginalized area of Yucatan, Mexico. *J Trop Med.* 2018;2018:7675828.
16. Pat-Nah H, Rodríguez-Vivas RI, Bolio-González ME, Villegas-Pérez SL, Reyes-Novelo E. Molecular diagnosis of *Ehrlichia canis* in dogs and ticks *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) in Yucatan, Mexico. *J Med Entomol.* 2015;52:101-104.
17. Betanzos-Reyes ÁF. La malaria en México. Progresos y desafíos hacia su eliminación. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2011;68:159-168.
18. Torres K, Alava F, Soto-Calle V, Llanos-Cuentas A, Rodríguez H, Llacahuanga L, et al. Malaria Situation in the Peruvian Amazon during the COVID-19 Pandemic. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;103:1773-1776.
19. Weiss DJ, Bertozzi-Villa A, Rumisha SF, Amratia P, Arambepola R, Battle KE, et al. Indirect effects of the COVID-19 pandemic on malaria intervention coverage, morbidity, and mortality in Africa: a geospatial modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:59-69.
20. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker C, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8:e1132-e1141.
21. Arnal A, Waleckx E, Rico-Chávez O, Herrera C, Dumonteil E. Estimating the current burden of Chagas disease in Mexico: a systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys from 2006 to 2017. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13:e0006859.
22. Alberca R, Yendo T, Leuzzi Ramos Y, Fernandes I, Oliveira L, Teixeira F, et al. Case report: COVID-19 and Chagas disease in two coinfecting patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103:2353-2356.
23. Estofolete C, Machado L, Zini N, Luckemeyer G, Moraes M, Dos Santos T, et al. Presentation of fatal stroke due to SARS-CoV-2 and dengue virus coinfection. *J Med Virol.* 2021;93:1770-1775.
24. Masyeni S, Santoso MS, Widyaningsih PD, Asmara DW, Nainu F, Harapan H, et al. Serological cross-reaction and coinfection of dengue and COVID-19 in Asia: experience from Indonesia. *Int J Infect Dis.* 2021;102:152-154.

# Investigaciones sobre COVID-19 y su influencia en el factor de impacto de las revistas médicas latinoamericanas

Orlando Gregorio-Chaviano,<sup>1\*</sup> M<sup>a</sup> Josefa Peralta-González<sup>2</sup> y Evony K. López-Mesa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencia de la Información, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; <sup>2</sup>Departamento de Ciencias de la Información, Universidad Central "Marta Abreu de Las Villas", Santa Clara, Cuba; <sup>3</sup>Semillero de Bibliometría y Evaluación Científica, Departamento de Ciencia de la Información, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

## Resumen

**Introducción:** La llegada de la pandemia de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) incrementó exponencialmente la producción científica. **Objetivo:** Analizar la influencia de la producción científica acerca de COVID-19 en los valores del factor de impacto de revistas médicas latinoamericanas. **Métodos:** Se emplearon las revistas de categorías relacionadas con la medicina del Journal Citation Reports (JCR). Se utilizaron los datos del factor del impacto de las ediciones de 2020 y 2021 para establecer una comparación respecto a las citas recibidas por los documentos relativos a COVID-19. **Resultados:** Se observó un descenso en los valores del factor de impacto de las revistas evaluadas cuando se eliminan las citas recibidas por los documentos relativos a COVID-19. **Conclusiones:** El volumen de la información publicada sobre COVID-19 y las citas recibidas influyeron en el aumento del impacto en el JCR de 2021.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19. Factor de impacto. Indicadores bibliométricos. Journal Citation Reports. Revistas médicas.

## Research on COVID-19 and its influence on Latin American medical journals impact factor

## Abstract

**Introduction:** The arrival of the pandemic caused by coronavirus disease (COVID-19) exponentially increased scientific production. **Objective:** To analyze the influence of COVID-19-related scientific production on the impact factor values of Latin American medical journals. **Methods:** Journals related to the Medicine categories included in Journal Citation Reports (JCR) were used. Impact factor data from the 2020 and 2021 editions were used to compare the citations received by documents related to COVID-19. **Results:** A decrease in the impact factor values of the evaluated journals was observed when the citations received by works related to COVID-19 were eliminated. **Conclusions:** The volume of information published on COVID-19 and the citations received influenced the impact increase in 2021 JCR.

**KEYWORDS:** COVID-19. Impact Factor. Bibliometric indicators. Journal Citation Reports. Medical journals.

### \*Correspondencia:

Orlando Gregorio-Chaviano  
E-mail: ogregorio@javeriana.edu.co

Fecha de recepción: 19-07-2022

Fecha de aceptación: 28-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000241

Gac Med Mex. 2022;158:365-371

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

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, junto al acelerado incremento de la investigación sobre el tema, el volumen de trabajos de corte bibliométrico también aumentó. Los primeros resultados abordaron aspectos como el ritmo de crecimiento de la producción<sup>1</sup> y los cambios que la investigación generó en los indicadores bibliométricos.<sup>2</sup>

Los resultados expresan enfoques de la investigación hacia tratamientos médicos, desarrollo de vacunas, características clínicas de la enfermedad, virología e inmunología y epidemiología,<sup>3</sup> además de otros como la prevención y contención, comorbilidades y enfermedades resultantes,<sup>4</sup> a la vez que se ha constatado que el mayor número de contribuciones fueron realizadas por Estados Unidos y países asiáticos.<sup>5</sup> Con respecto a los métodos, se emplearon diversas categorías de indicadores,<sup>6</sup> se estudió la estructura intelectual<sup>7</sup> y se utilizaron fuentes de información como WoS, Scopus<sup>8</sup> y Dimensions.<sup>9</sup>

En la región latinoamericana, el empleo de métodos bibliométricos para estudiar las tendencias y regularidades de la investigación sobre COVID-19 ha tenido propósitos y resultados diversos.<sup>10,11</sup> El análisis de la productividad de países, instituciones y revistas,<sup>12</sup> mostró la producción en fuentes no latinoamericanas, el liderazgo de Brasil en la región, la alta colaboración internacional y estudios relacionados con problemas sociales causados por la crisis.<sup>13</sup> También, la publicación en revistas editadas en inglés,<sup>14</sup> el bajo financiamiento,<sup>15</sup> el predominio del idioma inglés, la autoría múltiple, la publicación en revistas del primer cuartil y el alto índice de colaboración,<sup>16</sup> junto al liderazgo de amplia cantidad de instituciones regionales.<sup>17</sup>

Dada la importancia de las revistas como principal medio de comunicación, en el escenario de evaluación científica, el factor de impacto es uno de los más importantes indicadores que se emplea para su valoración.<sup>18,19</sup> Se ha utilizado junto a otros como el índice h,<sup>20,21</sup> CiteScore,<sup>22</sup> Scimago Journal Rank<sup>23-25</sup> y Eingenfactor Metrics,<sup>26</sup> que ofrecen descripciones del comportamiento de las revistas.

Sin embargo, ha sido ampliamente criticado y se han abordado sus claras limitaciones.<sup>27,28</sup> a pesar de propuestas como el empleo de una ventana de observación de cinco años y la eliminación de las autocitas en el cálculo. Su aplicación en la evaluación científica y

la valoración de carreras científicas sigue siendo un tema de amplio debate<sup>29,30</sup> y abundante investigación.

El presente trabajo obedece a la importancia de conocer los efectos en el indicador de las citas provenientes de investigaciones sobre COVID-19, comportamiento que ha sido abordado de manera superficial.<sup>31,32</sup> El objetivo es analizar la influencia de las citas que aportan los trabajos sobre COVID-19 en los valores de impacto de las revistas médicas y pretende responder a la siguiente pregunta: ¿cómo influyeron las citas de los trabajos sobre COVID-19 en el factor de impacto de las revistas médicas latinoamericanas?

## Métodos

Se seleccionaron 25 revistas latinoamericanas de categorías médicas incluidas en la edición 2021 del Journal Citation Reports (JCR)-Web of Science (Tabla 1). Se construyó una tabla en Microsoft Excel con información de cada revista, extraída de su perfil en JCR y se enumeraron las variables necesarias que permitieron establecer un análisis del efecto de los trabajos sobre COVID-19 en los valores del factor de impacto en cada revista. Los datos de las ediciones de 2020 y 2021 sirvieron para realizar comparativas respecto a las citas recibidas por los documentos sobre dicha enfermedad (Tabla 2).

## Resultados y discusión

En la Tabla 3 se representan las variables analizadas y los resultados de cada revista. De los 2997 documentos citables utilizados para el cálculo del factor de impacto, 386 (13 %) estuvieron relacionados con investigaciones del tema estudiado, es decir, no se observa una elevada cantidad de trabajos sobre COVID-19: 13 de las 25 revistas cuentan con más de 10 % de publicaciones sobre esa enfermedad y cinco de ellas, más de 20 % y otras que aportan menos de 1 %. Revistas como *Colombia Médica* (41 %), *Medicina Buenos Aires* (23 %), *Revista de Investigación Clínica* (22 %) y *Cadernos de Saude Pública* (21.6 %) son las que han publicado un mayor número de documentos relacionados con el tema.

Referente a los documentos citables utilizados en el cálculo del indicador, se observan revistas con menor número, pero mayor aporte a la investigación sobre el tema. Esto se ve reflejado en revistas como *Gaceta Médica de México* y *Archives of Medical Research*, con menos documentos totales y un porcentaje alto sobre COVID-19, contrario a *Ciência & Saúde Coletiva*, con

**Tabla 1. Categorías y revistas latinoamericanas muestreadas**

Categorías JCR	Revistas
Medicine General & Internal Medical Laboratory Technology Medical Ethics, Medicine Research & Experimental Public Environmental & Occupational Tropical Medicine	<i>Archives of Medical Research</i>
	<i>West Indian Medical Journal</i>
	<i>Gaceta Médica de México</i>
	<i>Acta Bioethica</i>
	<i>Revista Médica de Chile</i>
	<i>Medicina Buenos Aires</i>
	<i>Investigación Clínica</i>
	<i>Biomédica</i>
	<i>Colombia Médica</i>
	<i>Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation</i>
	<i>Archives of Medical Research</i>
	<i>Clinics</i>
	<i>Revista da Associação Médica Brasileira</i>
	<i>Sao Paulo Medical Journal</i>
	<i>Memorias do Instituto Oswaldo Cruz</i>
<i>Brazilian Journal of Medical and Biological Research</i>	
<i>Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo</i>	

Elaboración propia de los autores.

mayor cantidad de documentos en la fórmula y un número bajo de trabajos publicados sobre el nuevo coronavirus.

En relación con las citas de la investigación relativa a COVID-19, 25.5 % de las citas totales fueron a trabajos o investigaciones sobre la pandemia. Más de 50 % de las revistas presentó valores superiores a 15 % de citas recibidas. Este comportamiento refleja el significado de la investigación sobre coronavirus en un grupo amplio de revistas médicas.

Aunque el número de revistas con elevado volumen de citas relacionadas con el tema es alto, destacan *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* con 40 %, *Cadernos de Saúde Pública* (41 %) y *Revista de Investigações Clínicas* (50 %). Estos

**Tabla 2. Descripción de las variables de las revistas a partir de los reportes del Journal Citation Reports**

Variables	Descripción
Categoría	Categoría de la revista en el JCR.
Factor de impacto y cuartil 2020 y 2021	Valor del factor de impacto y cuartil de las revistas en las dos últimas ediciones del JCR 2020 y 2021.
Citas numerador 2021	Cantidad de citas de cada revista en el numerador de la fórmula del factor de impacto
Documentos citables denominador 19-20	Cantidad de documentos de cada revista en la fórmula del factor de impacto.
# Documentos COVID	Porcentaje de documentos sobre el tema presentes en el cálculo del factor de impacto.
% Ndoc COVID	Porcentaje que representan los trabajos relacionados con COVID-19 en el total de documentos de la fórmula del factor de impacto.
Ncit trabajos COVID	Cantidad de citas que han recibido los trabajos sobre la temática.
% citas trabajos COVID	Porcentaje que representan las citas de los trabajos COVID-19 sobre el total de citas de la fórmula del factor de impacto.
Recálculo del factor de impacto	Recálculo del factor de impacto eliminando las citas de los trabajos relacionados con coronavirus

Elaboración propia de los autores.  
JCR: Journal Citation Reports

valores, junto con los de otro grupo con más de 20 % de citas, muestran el efecto real que la investigación sobre COVID-19 ha tenido en el impacto de numerosas publicaciones.

Para observar el efecto real de las citas se ha considerado el factor de impacto de 2021. A las citas incluidas en el numerador se les ha restado las que aportan los trabajos sobre COVID-19. Este análisis, calculando un factor de impacto solo con las citas restantes una vez eliminadas las que provienen de trabajos sobre COVID (columna diferencia/Ndoc 19-20), muestra el efecto que han provocado los documentos sobre COVID: disminuye el factor de impacto en todas las revistas, excepto en tres que no publicaron documentos relacionados con el tema.

Es relevante también la comparación entre los valores del recálculo del factor de impacto de 2021 y los de 2020. Este análisis es importante ya que al eliminar las citas de trabajos sobre COVID-19, las revistas

Tabla 3. Información e indicadores de las revistas de medicina latinoamericanas empleadas en el estudio

No.	Revista	País	FI		Cuantiles		Ndoc	Ndoc 2020			Ncit 2021			Recálculo FI	
			2020	2021	2020	2021		Ndoc	% Ndoc COVID	Ndoc COVID	Ncit	% Ncit COVID	Ncit COVID		Diferencia
1	Archives of Medical Research	México	2.235	8.323	Q4	Q1	161	88	15	17.0	1340	477	35.6	863	↓ 5,360
2	Cadernos de Saúde Pública	Brasil	1.632	3.371	Q4	Q2	525	283	61	21.6	1770	736	41.6	1034	↓ 1,970
3	Brazilian Journal of Medical and Biological Research	Brasil	2.590	2.904	Q2	Q3	282	137	1	0.7	819	3	0.37	816	↓ 2,894
4	Clinics	Brasil	2.365	2.898	Q3	Q3	275	153	24	15.7	797	212	26.6	585	↓ 2,127
5	Revista de Saúde Pública	Brasil	2.106	2.772	Q3	Q3	250	143	8	5.6	693	127	18.3	566	↓ 2,264
6	Memórias do Instituto Oswaldo Cruz	Brasil	2.743	2.747	Q2	Q2	178	95	11	11.6	489	126	25.8	363	↓ 2,039
7	Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation	México	1.451	2.667	Q3	Q3	84	41	9	22.0	224	111	49.6	113	↓ 1,345
8	Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases	Brasil	2.831	2.293	Q2	Q3	82	53	0	0.00	188	0	0.00	188	↓ 2,293
9	Salud Pública de México	México	2.028	2.259	Q3	Q3	185	92	5	5.4	418	39	9.3	379	↓ 2,049
10	Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo	Brasil	1.846	2.169	Q3	Q3	166	100	11	11.0	360	144	40.0	216	1,301
11	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	Brasil	1.581	2.141	Q3	Q3	389	208	30	14.4	833	191	22.9	642	↓ 1,650
12	Ciencia & Saúde Coletiva	Brasil	1.336	1.917	Q4	Q4	858	440	41	9.3	1645	441	26.8	1204	↓ 1,403
13	Sao Paulo Medical Journal	Brasil	1.044	1.838	Q4	Q3	142	67	10	14.9	261	41	15.7	220	↓ 1,549
14	Colombia Médica	Colombia	1.295	1.741	Q3	Q3	54	29	12	41.4	94	29	30.9	65	↓ 1,204

(Continúa)

Tabla 3. Información e indicadores de las revistas de medicina latinoamericanas empleadas en el estudio (continuación)

No.	Revista	Pais	FI			Cuartiles		Ndoc		Ndoc 2020			Ncit 2021			Recálculo FI
			2020	2021	2020	2021	19-20	Ndoc	Ndoc COVID	% Ndoc COVID	Ncit	Ncit COVID	% Ncit COVID	Diferencia		
15	Revista da Associação Médica Brasileira	Brasil	1.209	1.712	Q4	Q3	490	286	48	16.8	839	190	22.6	649	↓ 1,324	
16	Biomédica	Colombia	0.935	1.173	Q4	Q4	191	100	17	17.0	224	30	13.4	194	↓ 1,016	
17	Medicina-Buenos Aires	Argentina	0.653	0.96	Q4	Q4	249	141	33	23.4	239	83	34.7	156	↓ 0,627	
18	Salud Colectiva	Brasil	0.597	0.727	Q4	Q4	77	45	0	0.00	56	0	0.00	56	↑ 0,727	
19	Gaceta Médica de México	México	0.302	0.708	Q4	Q4	192	92	23	25.0	136	34	25.0	102	↓ 0,531	
20	Revista Médica de Chile	Chile	0.553	0.686	Q4	Q4	414	216	21	9.7	284	18	6.3	266	↓ 0,643	
21	Investigación Clínica	Venezuela	0.683	0.645	Q4	Q4	62	31	2	6.5	40	2	5.0	38	↓ 0,613	
22	Saúde e Sociedade	Brasil	0.349	0.500	Q4	Q4	194	100	1	1.0	97	0	0.00	97	↑ 0,500	
23	Acta Bioethica	Chile	0.408	0.49	Q4	Q4	49	25	2	8.0	24	0	0.00	24	↑ 0,490	
24	West Indian Medical Journal	Jamaica	0.171	0.206	Q4	Q4	34	0	0	0.0	7	0	0.00	7	↓ 0,000	
25	Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana	Argentina	0.128	0.043	Q4	Q4	69	32	1	3.1	3	0	0.00	3	↓ 0,043	
Total							2489	309	12.4	7951	1818	22.9	6133			

Elaboración propia de los autores a partir del Journal Citation Reports. FI: factor de impacto. Ndoc: número de documentos; % Ndoc: porcentaje de documentos; Ncit: número de citas.

están en igualdad de condiciones para establecer una comparación entre los factores de impacto de los distintos periodos. En este caso, el valor del factor de impacto recalculado es mayor al de la edición 2020 en 15 de las 25 revistas, cuando no existe influencia de investigaciones sobre coronavirus.

## Conclusiones

Este estudio relacionado con los efectos de las citas de la investigación sobre COVID-19, además de evidenciar comportamientos en las revistas médicas, aporta información sobre las dinámicas del factor de impacto como medida de evaluación. Aunque existen pocos estudios similares, nuestros resultados se relacionan con trabajos previos en los que aproximadamente 20 % de las citas recibidas de artículos publicados entre 2020 y 2021 tratan sobre la pandemia, con mayor efecto en revistas de medicina general y medicina interna,<sup>31,32</sup> lo que justifica también el uso de categorías médicas en la investigación sobre el tema.

A pesar de que en general los trabajos sobre COVID-19 en la muestra estudiada representan aproximadamente 13 %, la mitad de las revistas sobrepasa el 10 % de artículos relacionados con el tema. Más del 50 % presentó valores superiores a 15 % de citas recibidas por documentos sobre el asunto y aproximadamente la mitad publicó más de 10 % en el año 2020 incluido en el análisis. Resulta relevante mencionar que, al comparar el factor de impacto recalculado con el valor del indicador en el año 2020, se nota incremento en la mayoría de las revistas, mientras que en relación con la edición del JCR 2021 la tendencia expone clara disminución. En consecuencia, esto valida el efecto de las variables estudiadas y resulta favorable a la visibilidad y posicionamiento de las revistas. En todas disminuyó el valor del factor de impacto con respecto a la edición 2021, cuando se eliminaron las citas de trabajos sobre COVID, pero no al comparar con la edición 2020, lo que evidencia el impacto que han provocado las investigaciones sobre el tema.

A modo de conclusión, los resultados indican que la investigación sobre COVID-19 tuvo un efecto real en el aumento de los valores del factor de impacto en la edición 2021 del JCR y refuerzan la importancia de analizar otras disciplinas en las que también fue significativa la investigación sobre COVID-19, análisis en el que será relevante la evaluación de comportamientos a nivel de cuartiles dentro de las categorías. Igualmente, fortalecen los estudios sobre el indicador

y otros ya encontrados como el efecto de las autocitas<sup>33,34</sup> y las citas de revistas emergentes.<sup>35</sup>

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## 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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Torres-Salinas D. Ritmo de crecimiento diario de la producción científica sobre Covid-19. Análisis en bases de datos y repositorios en acceso abierto. *El Profesional de la Información*, 2020;29:e290215.
2. Fassin Y. Research on Covid-19: a disruptive phenomenon for bibliometrics. *Scientometrics*. 2021;126:5305-5319.
3. Wang P, Tian D. Bibliometric analysis of global scientific research on COVID-19. *J Biosaf Biosecur*. 2021;3:4-9.
4. Furstenu LB, Rabaioli B, Kremer Sott M, Cossul D, Sott Bender M, Júdice-de Mattos-Farina EM, et al. A bibliometric network analysis of coronavirus during the first eight months of COVID-19 in 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1-24.
5. Chahrouh M, Assi S, Bejjani M, Nasrallah AA, Salhab H, Fares M, et al. A bibliometric analysis of COVID-19 research activity: a call for increased output. *Cureus*. 2020;12:e7357.
6. O'Brien N, Barboza-Palomino M, Ventura-León J, Caycho-Rodríguez T, Sandoval-Díaz JS, López-López W, et al. Nuevo coronavirus (COVID-19). Un análisis bibliométrico. *Rev Chil Anest*. 2020;49:408-415.
7. Limaymanta-Álvarez CH, Amado J, Suclupe-Navarro P, Restrepo-Arango C. Estructura intelectual de la producción científica sobre COVID-19 en el área de Salud Pública, Ambiental y Ocupacional. *Rev Cuba Inf Cienc Salud*. 2021;32:e1708.
8. Farooq RK., Rehman SU, Ashiq M, Siddique N, Ahmad S. Bibliometric analysis of coronavirus disease (COVID-19) literature published in Web of Science 2019-2020. *J Family Community Med*. 2021;28:1-7.
9. Hook DW, Porter SJ, Draux H, Herzog CT. Real-time bibliometrics: dimensions as a resource for analyzing aspects of COVID-19. *Front Metr Anal*. 2021;5:595299.
10. Espinosa I, Cuenca V, Eissa-Garcés A, Sisa I. A bibliometric analysis of COVID-19 research in Latin America and the Caribbean. *Rev Fac Med*. 2021;69:1-11.
11. Forero-Peña DA, Carrión-Nessi FS, Camejo-Ávila NA, Forero-Peña M.J. COVID-19 en Latinoamérica: una revisión sistemática de la literatura y análisis bibliométrico. *Rev Salud Publica (Bogotá)*. 2020;22:246-252.
12. Gallegos M, Cervigni M, Consoli AJ, Caycho-Rodríguez T, Polanco FA, Martino P, et al. COVID-19 in Latin America: a bibliometric analysis of scientific publications in health. *Electr J Gen Med*. 2020;17:em261.
13. Martelo-Gómez RJ, Brito-Carrillo CJ, Franco-Borré DA. Análisis bibliométrico de la producción científica sobre Covid-19 en Latinoamérica. *Rev Bol Redipe*. 2022;11:223-233.

14. Torres-Pascual C, Torrell-Vallespín S. Análisis bibliométrico de la producción científica latinoamericana y del Caribe sobre COVID-19 en PUBMED. *Rev Cuba Inf Cienc Salud*. 2020;31:e1600.
15. Vásquez-Uriarte K, Roque-Henríquez JC, Angulo-Bazán Y, Ninantana-Ortiz JA. Análisis bibliométrico de la producción científica peruana sobre la COVID-19. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38:224-231.
16. Ortiz-Núñez R. Análisis métrico de la producción científica sobre COVID-19 en SCOPUS. *Rev Cubana Inf Cienc Salud*. 2020;31:e1587.
17. Gregorio-Chaviano O, Limaymanta CH, López-Mesa EK. Análisis bibliométrico de la producción científica latinoamericana sobre COVID-19. *Biomedica*. 2020;40:104-115.
18. Garfield E. Citation analysis as a tool in journal evaluation: Journals can be ranked by frequency and impact of citations for science policy studies. *Science*. 1972;178:471-479.
19. Garfield E. The agony and the ecstasy—The history and meaning of the journal impact factor. *J Biol Chem*. 2004;405017:6585.
20. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:16569-16572.
21. Braun T, Glänzel W, Schubert A. A Hirsch-type index for journals. *Scientometrics*. 2006;69:169-173.
22. Teixeira-da Silva JA, Memon AR. CiteScore: A cite for sore eyes, or a valuable, transparent metric? *Scientometrics*. 2017;111:553-556.
23. Falagas ME, Kouranos VD, Arencibia-Jorge R, Karageorgopoulos DE. Comparison of SCImago journal rank indicator with journal impact factor. *FASEB J*. 2008;22:2623-2628.
24. González-Pereira B, Guerrero-Bote VP, Moya-Anegón F. A new approach to the metric of journals' scientific prestige: the SJR indicator. *J Informetrics*. 2010;4:379-391.
25. Guerrero-Bote VP, Moya-Anegón F. A further step forward in measuring journals' scientific prestige: The SJR2 indicator. *J Informetrics*. 2012;6:674-688.
26. Bergstrom CT, West JD, Wiseman MA. The Eigenfactor™ metrics. *J Neurosci*. 2008;28:11433-11434.
27. Alberts B. Impact factor distortions. *Science*. 2013;340:787.
28. Moed HF. The impact-factors debate: the ISI's uses and limits. *Nature*. 2002;415:731-732.
29. Delgado-López-Cózar E, Martín-Martín A. El factor de impacto de las revistas científicas sigue siendo ese número que devora la ciencia española: ¿hasta cuándo? *Anuario ThinkEPI*. 2019;13:e13e09.
30. Seglen PO. Why the impact factor of journals should not be used for evaluating research. *BMJ*. 1997;314:497.
31. Ioannidis JP, Bendaev E, Salholz-Hillel M, Boyack KW, Baas J. Massive covidization of research citations and the citation elite. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119:e2204074119.
32. Quaderi N. Journal Citation Reports 2022: COVID-19 research continues to drive increased citation impact. [Internet]. Clarivate; 2022.
33. Campanario JM. Los Journal Citation Reports (edición SCI) con y sin autocitas de revista. *El Profesional de la Información*. 2018;27:241-253.
34. Campanario JM, Candelario A. La influencia de las autocitas en el aumento del factor de impacto en revistas de Ciencias Sociales. *Revista Española de Documentación Científica*. 2010;33:185-200.
35. Ruiz-Pérez R, Jiménez-Contreras E. Los Emerging Sources Citation Index y la internacionalización de las revistas científicas españolas, con especial mención a las de psicología. *Psicothema*. 2019;31:376-383.

# Mecanismo de células dendríticas derivadas de sangre periférica humana en la regulación de la autofagia en células de carcinoma

Yiming Liu, Mengqiang Song, HaoYuan, Xianpei Xiao, Jinghao Shu y Wanlong Pan\*

Facultad de Medicina Básica, Universidad de Medicina del Norte de Sichuan, Nanchong, China

## Resumen

**Introducción:** Las células dendríticas (CD) están involucradas en el reconocimiento, respuesta y modulación inmunológicos relacionados con la aparición del cáncer. **Objetivo:** Explorar el mecanismo de las CD en la inhibición de la autofagia de las células del hepatoma. **Métodos:** Células mononucleares de sangre periférica humana se aislaron mediante centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll y se indujeron en CD, las cuales fueron cocultivadas con células HepG2 por ensayo de migración Transwell. La actividad de las células HepG2 se determinó mediante ensayo CCK8. La expresión del índice de autofagia LC3 se midió con análisis de transferencia Western y la expresión y secreción de citocinas mediante qRT-PCR y ELISA. **Resultados:** En el sistema de cocultivo, las CD redujeron la viabilidad de HepG2; la expresión de IL-2, IL-12, IL-10 e IFN- $\gamma$  en CD también se inhibió significativamente, si bien IL-2 e IFN- $\gamma$  aún se expresaron 0.6 y 0.53 más que en el grupo de control. **Conclusión:** Las CD pueden regular la autofagia de las células del carcinoma hepatocelular. El mecanismo puede estar relacionado con la síntesis y liberación de citocinas como IL-2, IL-12 e IFN- $\gamma$  por parte de las CD.

**PALABRAS CLAVE:** Autofagia. Células de carcinoma. Células dendríticas. HepG2.

## Mechanism of human peripheral blood-derived dendritic cells in the regulation of autophagy in carcinoma cells

### Abstract

**Introduction:** Dendritic cells (DC) are involved in immune recognition, response and immunomodulation mechanisms related to the onset of cancer. **Objective:** To explore DCs mechanism in the inhibition of autophagy in hepatoma cells. **Methods:** Human peripheral blood mononuclear cells were isolated by Ficoll density gradient centrifugation and induced into DCs, which were co-cultured with HepG2 cells by Transwell migration assay. HepG2 cell activity was determined using the CCK8 assay. LC3 autophagy index expression was measured with Western blot analysis, and the expression and secretion of cytokines, with qRT-PCR and ELISA. **Results:** In the co-culture system, DCs were able to reduce HepG2 cells viability; IL-2, IL-12, IL-10 and IFN- $\gamma$  expression in DCs was also significantly inhibited, although IL-2 and IFN- $\gamma$  were still expressed 0.6 and 0.53 more than in the control group. **Conclusion:** DCs can regulate autophagy in hepatocellular carcinoma cells. The mechanism may be related to the synthesis and release of cytokines such as IL-2, IL-12 and IFN- $\gamma$  by DCs.

**KEYWORDS:** Autophagy. Carcinoma cells. Dendritic cells. HepG2.

#### \*Correspondencia:

Wanlong Pan

E-mail: panwl@aliyun.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: 07-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000124

Gac Med Mex. 2022;158:372-379

Disponible en PubMed

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

## Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tipo de cáncer de hígado primario. Es el sexto cáncer más común en todo el mundo y una de las cuatro causas principales de muerte relacionada con el cáncer. Para 2040, se estima que la incidencia mundial de cáncer de hígado aumentará 1.62 veces respecto a la de 2018.<sup>1</sup> En los últimos años, la resección quirúrgica es una de las principales modalidades terapéuticas del CHC. Numerosos pacientes son diagnosticados con CHC avanzado sin indicación de tratamiento quirúrgico. Dado que el riesgo de complicaciones después de la cirugía aumenta con el aumento de la edad,<sup>2</sup> es particularmente importante encontrar enfoques terapéuticos más efectivos para prolongar la vida de los pacientes y mejorar la calidad de vida.

Dado que la aparición y el desarrollo del cáncer están estrechamente relacionados con el sistema inmunológico del cuerpo, la terapia inmunológica tiene un gran potencial. Como las únicas células presentadoras de antígenos de tiempo completo que pueden activar las células T *in vivo*, las células dendríticas (CD) desempeñan un papel importante en el reconocimiento inmunológico, la respuesta inmunológica y la inmunomodulación en el cuerpo.<sup>3</sup> Una cantidad considerable de investigación ha indicado que el CHC es capaz de inducir el escape inmunitario mediante la inhibición de la función de CD, para así eludir los ataques del propio sistema inmunitario. Las CD también funcionan como importantes células antitumorales;<sup>4,5</sup> actúan como células intermedias de activación tumoral a antitumoral al activar la respuesta inmunitaria.<sup>6</sup> Además, la función de las CD inmaduras es como la de los macrófagos que fagocitan y matan las células tumorales. Por lo tanto, las CD podrían tener una eficacia antitumoral directa, mientras que rara vez se informan sus acciones directas sobre el tumor.

La autofagia es una vía celular esencial para el desarrollo, la diferenciación, la supervivencia y la homeostasis. Está estrechamente relacionada con el desarrollo y la progresión del cáncer. LC3-I se puede convertir en LC3-II y unirse a la membrana del autofagosoma en la autofagia. Este proceso es esencial para la formación de autofagosomas. Además, LC3-II se degrada después de que los lisosomas se fusionan con los autofagosomas, lo que permite que funcione como un marcador de

autofagia.<sup>7-9</sup> Mientras tanto, la expresión de LC3, muestra correlación con el pronóstico del CHC. Las células eucariotas cumplen este propósito de recuperación de material y generación de energía a través de la fusión del autofagosoma con los lisosomas, para formar autolisosomas que degradan la sustancia;<sup>10</sup> el autofagosoma desempeña un papel crítico en el metabolismo de una variedad de sustancias en las células.<sup>11-13</sup> Los estudios han demostrado que el agotamiento de Atg5 o Atg7, genes relacionados con la autofagia, deriva en múltiples neoplasias hepáticas. Se ha observado que los ratones desarrollan un tumor relacionado con el hígado con inactivación de Atg5, fuerte evidencia de que la autofagia suprime el efecto tumoral.<sup>14,15</sup> En resumen, la autofagia es extremadamente importante en la actividad patológica asociada al tumor.

En este estudio, exploramos el mecanismo de las CD en la inhibición de la autofagia de las células de hepatoma, con el propósito de establecer la base teórica para investigar los mecanismos relacionados con el inicio y desarrollo de tumores y coadyuvar a encontrar las terapias y estrategias farmacológicas. Específicamente, se utilizaron monocitos de sangre periférica humana para inducir las CD, y para su observación y análisis se cultivaron conjuntamente CD con células de hepatoma mediante el sistema Transwell.

## Métodos

### Cultivo de células de hepatoma HepG2

Las células HepG2 se cocultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco alto en glucosa (Saibo Kang Biotechnology, Shanghai, China) que contenía 10 % de FBS a 37 °C y 5 % de dióxido de carbono. El medio fresco se cambió cada dos o tres días.

### Inducción de células dendríticas

Se recogieron 50 mL de sangre periférica humana de voluntarios sanos (certificado de ética 202119) y se aislaron células mononucleares (CMSP) mediante centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll. Además, se añadieron citocinas a las células con 10 ng/mL de GM-CSF y 10 ng/mL de IL-4 (novoproteína). También se añadió suficiente suplemento de citocinas cada 2.5 días. En el día 7, se añadieron 100 ng/mL de IL-1 $\beta$  para inducir las CD; se obtuvieron CD maduras después de 24 horas.

## Detección fenotípica de CD mediante citometría de flujo

Las CD y CMSP obtenidas se recogieron y suspendieron ( $1-5 \times 10^6/\text{mL}$ ) usando anti-CD14 PE, anti-CD83 PE, anti-CD80 PE y anti-CD86 PE (BD Bioscience). El fenotipo celular se determinó por citometría de flujo (Agilent Biosciences) y los resultados se digitalizaron con el programa ACEA NovoExpress.

## Sistema de cocultivo Transwell de CD-HepG2

El sistema de cocultivo se construyó con una placa Transwell de seis pocillos,  $0.3 \mu\text{m}$  de tamaño de poro (Corning). Se sembraron HepG2 y CD en las cámaras inferior y superior. Mientras tanto, se estableció por separado un control en blanco de HepG2. Tanto el grupo de cocultivo como el grupo de control en blanco se mantuvieron a  $37^\circ\text{C}$  y 5 % de dióxido de carbono. Después de 48 horas, se recogieron las células HepG2 del sobrenadante y del compartimento inferior.

## Efecto de las CD en la viabilidad de HepG2

Se tomó un número adecuado e igual de células del grupo de cocultivo y del grupo de control, y se adhirieron en una placa de 96 pocillos. Mientras tanto, se estableció el grupo de control en blanco. Después de eso, a cada pozo se agregó 1 mL de medio fresco y 20 mL de reactivo CCK-8 (GBC BIO Technology), que se incubaron durante dos horas; se utilizó un lector de microplacas para detectar la absorbancia a 450 nm. De acuerdo con los resultados calculó la vitalidad celular.

## Expresión de la proteína de autofagia (LC3) de las células HepG2 detectada por Western blot

La proteína de HepG2 se extrajo utilizando el kit SDS-PAGE (Beyotime Biotechnology, Shanghái, China). Las concentraciones de proteínas se determinaron utilizando un kit de ensayo de proteínas BCA (Shanghai Fuheng Biotechnology). Luego, la proteína se separó usando SDS-PAGE y se transfirió a una membrana de fluoruro de polivinilideno. Después de bloquearla durante una hora con leche en polvo descremada a 5 %, se agregó el

anticuerpo primario (anti-LC3, Proteintech Group y  $\beta$ -actina, Zen-Bio) y se agitó durante la noche a  $4^\circ\text{C}$ . A continuación, se añadió el anticuerpo secundario (Zen-Bio) y las células se agitaron a temperatura ambiente durante una hora. La quimioluminiscencia se realizó utilizando el kit ECL (Shanghai Biyuntian Biotechnology) y se detectó mediante ChemiDoc XRS+ (Bio-Rad). Los datos fueron analizados con el programa ImageJ.

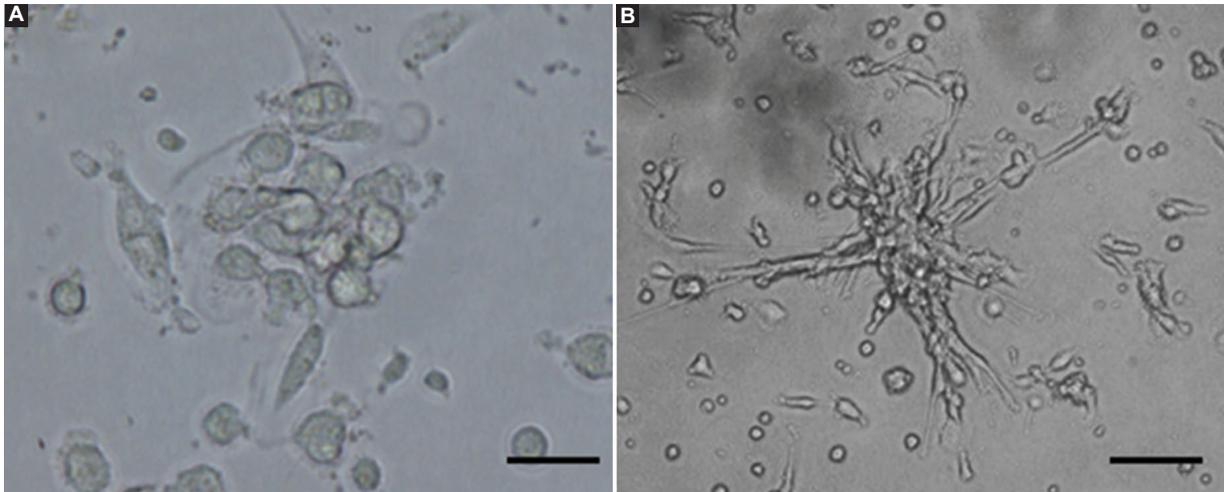
## Expresión de IL-10, IL-12, IL-2, IFN- $\gamma$ en CD

La expresión de IL-10, IL-12, IL-2 e IFN- $\gamma$  en CD se detectó mediante ensayo qRT-PCR. El ARN total se aisló de HepG2 recogido del grupo cocultivado y del grupo de control mediante 1 mL de reactivo TRIzol (Invitrogen, Estados Unidos). Se transcribió inversamente un total de 2  $\mu\text{g}$  de ARN en ADNc utilizando cebadores aleatorios y el kit de síntesis de ADNc de primera hebra Revert Aid (Thermo Fisher, Estados Unidos). El ADNc se realizó mediante QIAGEN miRNeasy Mini Kit (QIAGEN, Estados Unidos). La PCR en tiempo real se realizó mediante TaqMan MicroRNA Assays (QIAGEN, Estados Unidos) y UltraSYBR Mixture (WCBIO, Jiangsu, China) en el sistema de detección de secuencias Bio-Rad (Applied Biosystems, Foster City, California, Estados Unidos). El nivel de las expresiones relativas de IL-10, IL-12, IL-2 e IFN- $\gamma$  se calcularon utilizando el método  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  y se normalizaron a  $\beta$ -actina. Las secuencias de los cebadores utilizados para la PCR fueron (5'-3'):

- IL-2 F: CTCACCAGGATGCTCACATTTA, R: TACAATGGTTGCTGTCTCATCA.
- IL-10 F: AGGGCACCCAGTCTGAGAACA, R: CGGCCTTGCTCTTGTTCAC.
- IL-12 F: ACCTGACCCACCCAAGAACT, R: TGTTACTGCCAGGCCATA.
- IFN- $\gamma$  F: TGTTACTGCCAGGCCATA, R: CTTCTTGATGGTCTCCACA.

## Concentraciones de IL-12 e IFN- $\gamma$ en los sobrenadantes

Las concentraciones de IL-12 e IFN- $\gamma$  en los sobrenadantes se detectaron mediante ELISA. El experimento se realizó según las instrucciones del kit ELISA p30 de IL-12 humana (Multisciences [Lianke] Biotech) y el kit ELISA de IFN- $\gamma$  humano (Camilo Biological, Nanjing).



**Figura 1.** Identificación morfológica de las células dendríticas. Extracción de células mononucleares de sangre periférica humana, seguida de seis días de cultivo. **A:** GM-CSF e IL-4. Apareció una pequeña cantidad de estructuras similares a rebabas en las células cultivadas y el volumen se hizo más grande. Mientras tanto, las células cambiaron del estado adherente al semisuspendido. **B:** se agregó IL-1 $\beta$  para inducir el cultivo durante 24 horas. Las células se volvieron a adherir a la pared y se presentaron en una forma dendrítica típica, una forma irregular con muchas rebabas. Las características morfológicas son de CD maduras.

## Resultados

### Inducción e identificación de CD

La morfología de las células cambió durante la inducción, posterior a la cual las CD mostraron una morfología típica, como se muestra en la Figura 1. Se utilizó citometría de flujo para evaluar las células con inducción completa por detectar la expresión de CD14, CD80, CD83 y CD86. Como se muestra en la Figura 2, los resultados indicaron que las características fenotípicas eran consistentes con las CD.

### Defecto de las CD en la proliferación de células HepG2

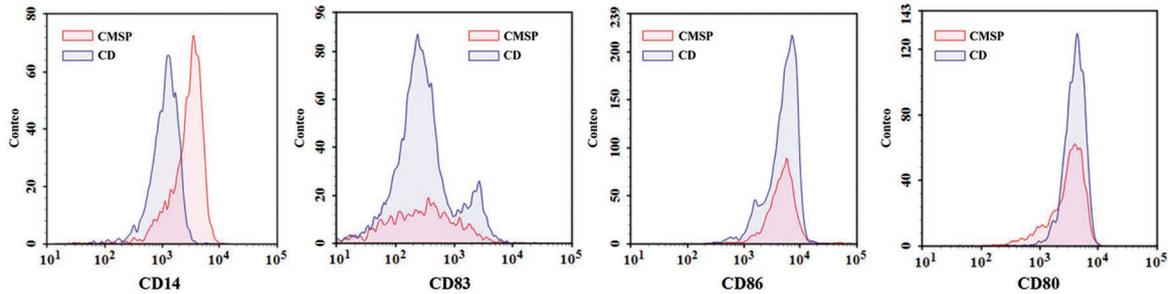
El efecto de las CD sobre la proliferación de las células HepG2 se determinó mediante el ensayo CCK8. HepG2 y CD se cultivaron en el sistema de cocultivo Transwell durante 48 horas y se detectaron células HepG2 en el sistema de cocultivo. Como se muestra en la Figura 3, en comparación con HepG2 cultivada sola, la cantidad de células vivas en HepG2 cocultivada con CD disminuyó significativamente después de 48 horas y la cantidad de células vivas en el grupo de cocultivo fue 0.64 veces mayor que la del grupo de control. La diferencia fue significativa ( $p < 0.01$ ).

### CD que potencian la autofagia en HepG2

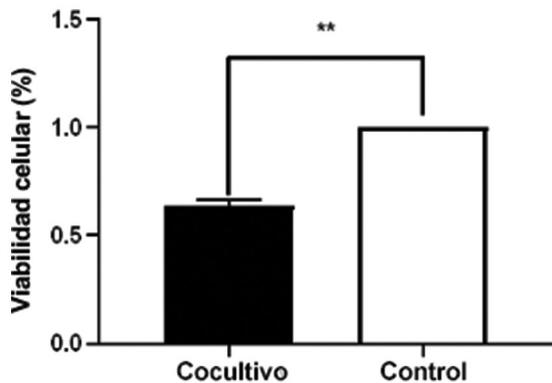
Después de cultivar CD y HepG2 en un sistema de cocultivo durante 48 horas, las células HepG2 se recolectaron y lisaron para extraer proteínas. Las proteínas marcadoras de autofagia LC3-I y LC3-II se detectaron con Western blot. Como se muestra en la Figura 4, en comparación con HepG2 cultivada sola, la expresión de LC3-I y LC3-II en células HepG2 en el sistema de cocultivo CD-HepG2 aumentó significativamente. Específicamente, LC3-I y LC3-II de las células HepG2 en el grupo de cocultivo fueron 3.3 y 1.8 veces mayores que las del grupo de control.

### HepG2 inhibiendo la expresión de citocinas CD

En las CD de la cámara superior del sistema Transwell, se usó qRT-PCR para detectar la expresión de IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10 e IL-2. Se encontró que la expresión de IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10 e IL-2 en las CD cocultivadas durante 48 horas fue significativamente menor que en las CD cultivadas solas (grupo de control en blanco). Como se muestra en la Figura 5, en comparación con el grupo sin cocultivo, la expresión de IL-10 e IL-12 se inhibió en 0.234, 0.0021, 0.003 y 0.26, respectivamente, con una diferencia significativa ( $p < 0.01$ ). En particular, la expresión de IL-10 e IL-12 se inhibió en



**Figura 2.** Fenotipo de citometría de flujo de células y CMSP después de siete días de inducción. Se cuantificó la expresión de CD14, CD83, CD86 y CD80 en la superficie. Las regiones rojas fueron CMSP y las regiones azules, CD. En comparación con las CMSP antes de la inducción, la expresión de CD14 disminuyó en las células inducidas y la expresión de CD80, CD83 y CD86 aumentó significativamente. CD: células dendríticas; CMSP: células mononucleares de sangre periférica humana.



**Figura 3.** Análisis CCK8 de HepG2. En comparación con HepG2 cultivada sola, la cantidad de células vivas en HepG2 cocultivada con CD disminuyó a 0.64 veces en comparación con el grupo de control. Fórmula:  $\text{viabilidad *celular (\%)} = \frac{[\text{grupo experimental}] - [\text{grupo en blanco}]}{[\text{grupo de control}] - [\text{grupo en blanco}]} * 100 \%$ .

aproximadamente 100 %, y la expresión de IFN- $\gamma$  e IL-2 solo se inhibió parcialmente en aproximadamente 75 %, lo que significa que 48 horas después del cocultivo las CD todavía expresaban IFN- $\gamma$  y genes IL-2.

### Citocinas reductoras de HepG2 secretadas por CD

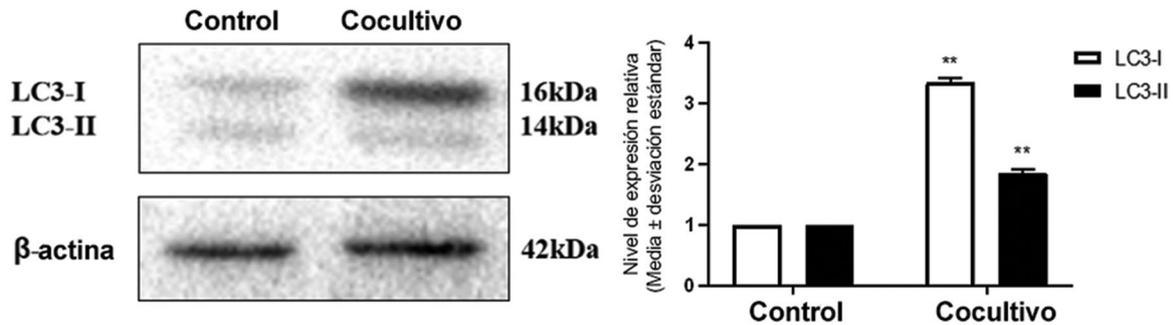
Se usó ELISA para detectar IFN- $\gamma$  e IL-12 secretados por CD. En comparación con las CD cultivadas solas (grupo de control en blanco), la IL-12 y el IFN- $\gamma$  secretados por las CD (grupo experimental) en el sobrenadante después del cocultivo durante 48 horas se redujeron significativamente ( $p < 0.01$ ). Los resultados se muestran en la Figura 6. El nivel de IL-12 e IFN- $\gamma$  en el sobrenadante de CD en el grupo experimental fue 0.6 y 0.53 veces mayor que en el del grupo de control.

Aunque la secreción de IFN- $\gamma$  e IL-12 en las células CD disminuyó significativamente, los resultados mostraron que aún se secretaban durante el cocultivo.

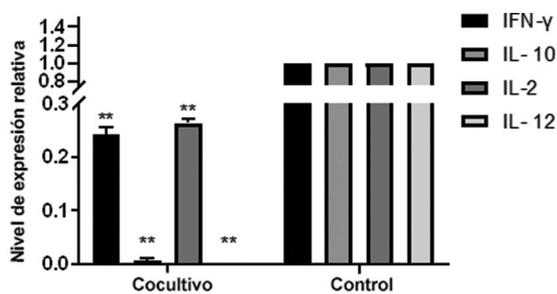
### Discusión

Numerosos estudios han revelado que las CD son las células presentadoras de antígenos más potentes del cuerpo humano. Las células reconocen, ingieren, procesan y presentan antígenos para regular la respuesta inmunitaria del organismo. El mecanismo principal es la activación de los linfocitos T CD4+ o CD8+ para que participen en la respuesta inmunitaria contra los tumores mediante la síntesis del complejo peptídico-antígeno MHC, la expresión de moléculas coestimuladoras y la secreción de múltiples citocinas. El procedimiento se acompaña de la transición de la función de las CD desde la fagocitosis hasta la presentación durante la maduración. Las CD desempeñan un papel crucial en el efecto antitumoral de la inmunidad innata, pero rara vez se ha informado investigación sobre la actividad antitumoral directa de las CD.

En el sistema de cocultivo Transwell se seleccionó una membrana semipermeable microporosa con una apertura de 0.3  $\mu\text{m}$ , que evitaba el contacto directo entre CD y HepG2. Por lo tanto, las sustancias reguladoras de moléculas pequeñas, como las citocinas, se convirtieron en los factores más probables para inducir la autofagia de HepG2. Debido a la diferenciación, las funciones de las células inmunitarias son únicas. A diferencia de las células T citotóxicas a través de la expresión de FasL (ligando Fas) y la apoptosis de TRAIL,<sup>16</sup> las CD no expresan las dos proteínas y las CD maduras tienen la característica de una alta expresión de citocinas.<sup>17</sup>



**Figura 4.** La expresión en HepG2 de LC3 fue detectada por Western blot. Las células HepG2 se aislaron y cultivaron en el grupo de control y en el grupo de cocultivo se cultivaron durante 48 horas. El valor gris del control  $\beta$ -actina fue 169 283; en la  $\beta$ -actina de cocultivo fue 169 283; en el control LC3-I fue 18 881; en el cocultivo LC3-II fue 202 596; en el control LC3-I fue 32 107 y en el cultivo de LC3-II fue 189 271.



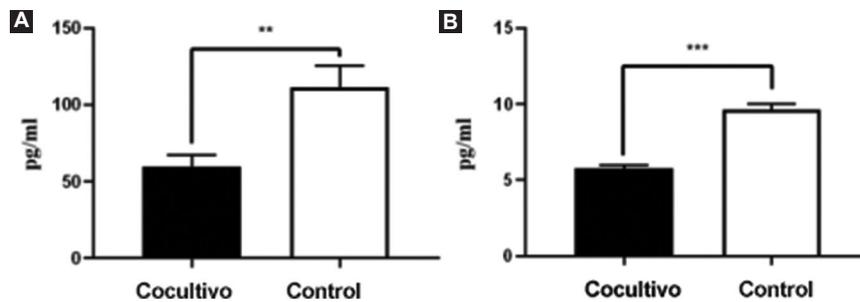
**Figura 5.** Expresiones de IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10 e IL-2 en CD detectadas por PCR. Las CD del grupo de cocultivo se incubaron durante 48 horas y las CD del grupo de control se cultivaron por separado. IL-12 fue 0.0021 veces mayor que en el grupo sin cocultivo, IFN- $\gamma$  fue 0.234 veces mayor que en el grupo sin cocultivo, IL-10 fue 0.003 veces mayor que en el grupo sin cocultivo, e IL-2 fue 0.26 veces mayor que en el grupo sin cocultivo, con una diferencia significativa ( $p < 0.01$ ). CD: células dendríticas.

En este estudio, comparamos CD cocultivadas durante 48 horas mediante un sistema de cocultivo Transwell con CD cultivadas solas. Los resultados indicaron que se registró una marcada disminución de IL-2, IL-12, IL-10 e IFN- $\gamma$  en las CD cocultivadas. Además, el nivel de IL-2 (0.26 veces) e IFN- $\gamma$  (0.234 veces) fue significativamente menor que el de IL-12 (0.0021 veces) e IL-10 (0.003 veces). Las CD, como la mayoría de las células antitumorales, pueden ser obstaculizadas por las células y el microambiente tumorales. Para aclarar si estas citocinas de baja concentración pueden actuar sobre HepG2, mediante ELISA cuantificamos las expresiones de IL-12 e IFN- $\gamma$  en el sobrenadante del cocultivo. Aunque la expresión de ambas citocinas disminuyó, se detectaron citocinas de tipo secretor en el sobrenadante; IL-12 y IFN- $\gamma$  fueron mayores 0.6 y 0.53 veces, respectivamente, que las cultivadas individualmente. Aunque inhibidas en cierto grado, las CD pueden ejercer su función inmunológica mediante la liberación de citocinas, lo

que concuerda con las características de cantidades mínimas, pero con una alta eficiencia. En resumen, HepG2 no pudo inhibir completamente la función de las CD de expresar IFN- $\gamma$  e IL-12, de las cuales se observó un alto nivel en el entorno de cocultivo.

Por lo tanto, tenemos razones para creer que las CD pueden inducir autofagia en HepG2 y ejercer un efecto antitumoral al expresar IL-12, IL-2 e IFN- $\gamma$ . La investigación<sup>18</sup> ha demostrado que el IFN- $\gamma$  puede inducir la apoptosis de las células HepG2 al regular a la baja el nivel de la lipasa adipocítica de triglicéridos, aumentar la actividad de la caspasa-3 y disminuir la expresión de BCL-2. Además, Xu ha demostrado que el IFN- $\gamma$  puede aumentar la expresión de Egr-1 para inducir la apoptosis de las células tumorales.<sup>19</sup> Por otro lado, una considerable investigación ha indicado el estrecho vínculo entre la autofagia y la apoptosis. Por ejemplo, existe una cinasa c-Jun N-terminal (JNK) en la ruta común de la autofagia y la apoptosis que no solo puede fosforilar BCL-2 o BIM para inducir la autofagia, sino también evitar que BCL-2 inhiba las proteínas proapoptóticas BCL-2 y, por lo tanto, induzca la apoptosis.<sup>20</sup>

Lo anterior ilustra el posible mecanismo por el que las CD inducen la autofagia al secretar IFN- $\gamma$ . Mientras tanto, la IL-12 es también un potente inmunostimulador antitumoral. El-Shemi *et al.* transfecaron TRAIL e IL-12 en células de CHC a través de adenovirus; sugirieron que el tratamiento de combinación mejoró notablemente el efecto citopático y antiproliferación.<sup>21</sup> En nuestro estudio, la IL-12 expresada en niveles bajos puede mejorar directamente la función de las CD y la liberación de HMGB1 (un inductor eficaz que conduce a la autofagia endógena y exógena), así como promover la autofagia en las células tumorales.<sup>22</sup>



**Figura 6.** La expresión de citocinas en el sobrenadante de cocultivo fue detectada por ELISA. Se usó ELISA para detectar la secreción en el sobrenadante de las CD. **A:** IFN- $\gamma$ . **B:** IL-12. En el sobrenadante de las CD en cocultivo, IL-12 y el IFN- $\gamma$  fueron 0.6 y 0.53 veces mayores que en el grupo de control de CD cultivadas solas. CD: células dendríticas.

La regulación y expresión de las citocinas es compleja. Las CD son las células secretoras pero también las células diana de IL-12, IL-2 e IFN- $\gamma$ , citocinas que regulan la secreción y la expresión entre sí.<sup>23-25</sup> Quizás sea un factor importante que las CD habitadas por células tumorales aún puedan expresar estas citocinas y ejerzan sus efectos biológicos.

En conjunto, encontramos que las CD pueden mediar la autofagia de HepG2 a través de la expresión y secreción de citocinas IL-12, IL-2 e IFN- $\gamma$  después del cocultivo con HepG2 durante 48 horas para ejercer su efecto antitumoral. El efecto inhibitorio directo de las CD sobre las células de cáncer de hígado refleja la superioridad de las CD como posible vacuna antitumoral. En los últimos años, el efecto de la vacuna CD-CTL no es satisfactorio y, por lo tanto, se debe prestar más atención a las CD. Sin embargo, el mecanismo específico antitumoral directo de las CD aún debe investigarse con el fin de proponer nuevos objetivos y tratamientos para la terapia tumoral.

## Conclusión

El mecanismo de las interacciones y la inducción de autofagia de las CD se investigó mediante el cultivo conjunto de estas y HepG2. Los resultados mostraron que en el sistema de cocultivo Transwell, HepG2 inhibía casi por completo la expresión de IL-10 e IL-12 en las CD y parcialmente la de IL-2 e IFN- $\gamma$ , mientras que las CD aún podían mediar en la autofagia de HepG2 al secretar IL-12, IL-2 e IFN- $\gamma$ . Se sugiere que las CD, con un potencial superior a las células inmunitarias antitumorales, pueden desempeñar un papel importante en la inmunidad antitumoral innata y en la preparación de vacunas contra tumores.

## Agradecimientos

Gracias a la Plataforma de Innovación para la Investigación Médica Básica de la Universidad de Medicina del Norte de Sichuan, por apoyar nuestra investigación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés respecto a esta publicación.

## Financiamiento

Este trabajo fue apoyado por el Proyecto de Investigación Clave del Departamento de Educación de la Provincia de Sichuan (no. 13ZA0221) y el Programa Nacional de Formación en Innovación y Emprendimiento para Estudiantes Universitarios 2020 (beca no. 202010634076).

## 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. Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, Raj JP. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol.* 2018;22:141-150.

2. Freedman J. Microwave ablation of hepatocellular carcinomas in octogenarians. *Hepatoma Res.* 2020;6:10.
3. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39:1-10.
4. Wu X, Gu Z, Chen Y, Chen B, Chen W, Weng L, et al. Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019;17:661-674.
5. Mizukoshi E, Kaneko S. Immune cell therapy for hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol.* 2019;12:52.
6. Shang N, Figini M, Shangguan J, Wang B, Sun C, Pan L, et al. Dendritic cells based immunotherapy. *Am J Cancer Res.* 2017;7:2091-2102.
7. Lee YJ, Jang BK. The role of autophagy in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2015;16:26629-26643.
8. Ogata M, Hino SI, Saito A, Morikawa K, Kondo S, Kanemoto S, et al. Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol.* 2006;26:9220-9231.
9. Meng YC, Lou XL, Yang LY, Li D, Hou YQ. Role of the autophagy-related marker LC3 expression in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(5):1103-1113.
10. Rautou PE, Mansouri A, Lebrec D, Durand F, Valla D, Moreau R. Autophagy in liver diseases. *J Hepatol.* 2010;53:1123-1134.
11. Ezaki J, Matsumoto N, Takeda-Ezaki M, Komatsu M, Takahashi K, Hiraoka Y, et al. Liver autophagy contributes to the maintenance of blood glucose and amino acid levels. *Autophagy.* 2011 Jul;7(7):727-736.
12. Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature.* 2009;458:1131-1135.
13. Komatsu M, Waguri S, Ueno T, Iwata J, Murata S, Tanida I, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J Cell Biol.* 2005;169:425-434.
14. Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, et al. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev.* 2011;25:795-800.
15. Komatsu M, Waguri S, Ueno T, Iwata J, Murata S, Tanida I, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J Cell Biol.* 2005;169:425-434.
16. Martínez-Lostao L, Anel A, Pardo J. How do cytotoxic lymphocytes kill cancer cells? *Clin Cancer Res.* 2015;21:5047-5056.
17. Gardner A, Ruffell B. Dendritic cells and cancer immunity. *Trends Immunol.* 2016;37:855-865.
18. Hong H. IFN-gamma induces HepG2 apoptosis through downregulation of ATGL protein level. *World J Cancer Res.* 2018;8:42-48.
19. Xu B, Shu Y, Liu P. INF- $\gamma$  sensitizes head and neck squamous cell carcinoma cells to chemotherapy-induced apoptosis and necroptosis through up-regulation of Egr-1. *Histol Histopathol* 2014;29:1437-1443.
20. Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, Kroemer G. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:81-94.
21. El-Shemi AG, Ashshi AM, Na Y, Li Y, Basalamah M, Al-Allaf FA, et al. Combined therapy with oncolytic adenoviruses encoding TRAIL and IL-12 genes markedly suppressed human hepatocellular carcinoma both in vitro and in an orthotopic transplanted mouse model. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35:74.
22. Liang X, de Vera ME, Buchser WJ, de Vivar-Chávez AR, Loughran P, Stolz DB, et al. Inhibiting systemic autophagy during interleukin 2 immunotherapy promotes long-term tumor regression. *Cancer Res.* 2012;72:2791-801.
23. Haagsman AN, Witkamp AC, Sjollem BE, Kik MJ, Kirpensteijn J. The effect of interleukin-2 on canine peripheral nerve sheath tumours after marginal surgical excision: a double-blind randomized study. *BMC Vet Res.* 2013;9:155.
24. Lowes MA, Suárez-Farinas M, Krueger JG. *Inmunología de la psoriasis.* *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227-255.
25. Ahmed MS, Byeon SE, Jeong Y, Miah MA, Salahuddin M, Lee Y, Park SS, Bae YS. Dab2, a negative regulator of DC immunogenicity, is an attractive molecular target for DC-based immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2015;4:e984550.

# Seguridad y eficacia de la bioprótesis de válvula cardiaca INC en humanos

Julio I. Farjat-Pasos,<sup>1</sup> Arturo Abundes-Velasco,<sup>1</sup> María E. Soto-López,<sup>1</sup> Juan A. Suárez-Cuenca,<sup>1</sup> Humberto Martínez-Hernández,<sup>1</sup> Samuel Ramírez-Marroquín,<sup>1</sup> Tomás E. Sánchez-Pérez,<sup>1</sup> Eduardo A. Aguilar-Torres,<sup>2</sup> Farid A. Cobos-Reyes,<sup>2</sup> Francisco J. Cruz-Enríquez,<sup>2</sup> Enid A. Islas-Navarro,<sup>2</sup> José C. Núñez-Gómez<sup>2</sup> y Marco A. Peña-Duque<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"; <sup>2</sup>Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México, México

## Resumen

**Introducción:** Las bioprótesis de válvulas cardiacas son el estándar de oro para el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica en pacientes seleccionados. **Objetivo:** Evaluar la seguridad y eficacia de la válvula cardiaca bioprotésica del Instituto Nacional de Cardiología (INC) en humanos. **Métodos:** Estudio unicéntrico que incluyó 341 pacientes que se sometieron a reemplazo valvular quirúrgico único de válvula aórtica con válvula INC. **Resultados:** Se realizaron 318 implantes de novo (93 %) y 23 como segunda cirugía (7 %); las puntuaciones STS fueron de 1.4 y 1.8 % y el seguimiento de 42 y 46 meses, respectivamente. No existieron diferencias en las complicaciones ni en la tasa de implantación de marcapasos. Ambos grupos mantuvieron una FEVI normal. Se observó mejoría global en la clase funcional con empeoramiento solo en dos pacientes del grupo de novo. La disfunción de la prótesis INC que ameritó reintervención quirúrgica se observó en ocho pacientes (4.65 %) del grupo de novo versus un paciente (7.69 %) con segunda cirugía. **Conclusiones:** La válvula cardiaca INC es eficaz y segura, se asocia a baja tasa de complicaciones y mejoría de la clase funcional durante el seguimiento a largo plazo. Se necesitan estudios prospectivos comparativos de esta válvula.

**PALABRAS CLAVE:** Cirugía cardiaca. Reemplazo de válvula aórtica. Válvula cardiaca protésica.

## Safety and efficacy of the INC bioprosthetic heart valve in humans

### Abstract

**Introduction:** Heart valve bioprostheses are the gold standard for aortic valve surgical replacement in selected patients. **Objective:** To evaluate the safety and efficacy of the National Institute of Cardiology (INC) bioprosthetic heart valve in humans. **Methods:** Single-center study that included 341 patients who underwent single surgical aortic valve replacement with INC heart valve. **Results:** 318 implants were performed de novo (93%) and 23 as redo surgery (7%); STS scores were 1.4 and 1.8%, and follow-up was for 42 and 46 months, respectively. There were no differences in clinical complications or pacemaker implantation rate. Both groups maintained a normal LVEF. Overall improvement in functional class was observed, with worsening only in two patients of the de novo group. INC prosthesis dysfunction requiring surgical reintervention was observed in eight patients (4.65%) of the de novo group vs. one patient in the redo group. **Conclusions:** The INC heart valve is efficacious and safe, and is associated with a low rate of complications and functional class improvement during long-term follow-up. Prospective, comparative studies of this valve are required.

**KEYWORDS:** Cardiac surgery. Aortic valve replacement. Prosthetic heart valve.

#### \*Correspondencia:

Marco A. Peña-Duque

E-mail: marcopduque@gmail.com

Fecha de recepción: 02-05-2022

Fecha de aceptación: 07-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000148

Gac Med Mex. 2022;158:380-386

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

La historia natural de la estenosis aórtica sintomática conlleva un mal pronóstico con una tasa de supervivencia de 60 y 32 % a uno y cinco años, respectivamente.<sup>1,2</sup> Actualmente, los pacientes son evaluados para el reemplazo transcáteter o quirúrgico de la válvula aórtica, de acuerdo con las características de su válvula nativa y otras características asociadas, incluido el riesgo de mortalidad quirúrgica; la elección de la terapia final se basa en la decisión del “*heart team*” después de una cuidadosa evaluación de cada caso.<sup>3</sup> Una gran proporción de pacientes seleccionados para cirugía de la válvula aórtica se someten a un reemplazo con una prótesis biológica de la válvula cardiaca;<sup>2,3</sup> sin embargo, el costo de esta opción terapéutica, ahora aceptada en todo el mundo, es alto no solo en términos de gastos hospitalarios, sino también debido al costo de la válvula cardiaca protésica.<sup>4,5</sup>

La válvula cardiaca (VC) bioprotésica INC (Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”), desarrollada siguiendo la normativa internacional, es una alternativa a las prótesis biológicas quirúrgicas o transcáteter comerciales, las cuales son altamente costosas para el sistema mexicano de salud pública.

## Objetivo

Evaluar el rendimiento funcional y el perfil de seguridad de la VC INC implantada quirúrgicamente en posición aórtica en humanos, para sentar las bases y continuar con el proyecto traslacional de este dispositivo intracardiaco de desarrollo nacional.

## Métodos

Estudio retrospectivo que incluyó 341 pacientes consecutivos que entre 2013 y 2020 se sometieron a un reemplazo de válvula aórtica con VC INC en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad  $\geq$  18 años.
- Estenosis aórtica grave, regurgitación aórtica grave o valvulopatía aórtica mixta.
- Indicación de reemplazo valvular aórtico con prótesis biológica.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Dilatación de la raíz aórtica que requirió reemplazo simultáneo del arco aórtico (procedimiento Bentall de Bono o similar).
- Procedimiento adicional al reemplazo de la válvula aórtica (injerto de derivación de arteria

coronaria, reemplazo o reparación de múltiples válvulas).

- Colocación de una prótesis diferente a la VC INC.

La seguridad y eficacia de la VC INC se evaluó considerando si se trataba de una cirugía *de novo* o de una segunda cirugía (re-do). El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética local del hospital y todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito para participar.

## Implantación valvular y evaluación inicial

Los pacientes fueron sometidos a un reemplazo quirúrgico convencional de la válvula aórtica con la VC INC. Después de la cirugía, los pacientes fueron monitoreados en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiaca, donde se realizó un ecocardiograma transtorácico para evaluar los resultados funcionales inmediatos de la VC INC; si evolucionaban favorablemente eran trasladados al piso general y posteriormente egresados a su domicilio para continuar la vigilancia en la consulta externa.

## Seguimiento a largo plazo

El seguimiento se realizó en la Clínica Ambulatoria de Válvulas Cardiacas, donde los pacientes fueron evaluados para detectar cambios en las condiciones clínicas preoperatorias, la clase funcional, los trastornos del ritmo y las posibles complicaciones clínicas relacionadas con la VC INC recién implantada. La disfunción clínica se definió como una falta de mejoría o una disminución en la clase funcional (según la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) después de la cirugía. La disfunción ecocardiográfica se describió como cualquier condición que causara un mal funcionamiento de la prótesis (según los criterios de evaluación funcional de bioprótesis cardiacas).

## Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron reportadas con frecuencia y porcentaje y las variables continuas como medianas y rangos intercuartílicos (RIC) debido a su distribución no normal. Se hicieron comparaciones con chi cuadrada y prueba de Wilcoxon. Se realizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales para comparar el efecto de las variables sobre los resultados clínicos. Se obtuvieron curvas de supervivencia con estimaciones de Kaplan-Meier y las comparaciones con la prueba log-rank. Los resultados se

**Tabla 1.** Datos demográficos basales y características clínicas de pacientes en quienes se llevó a cabo reemplazo de válvula aórtica

Datos	Grupo <i>de novo</i> * (n = 318)		Grupo re-do* (n = 23)		p
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Edad (años)	64	56-70	52	38-67	0.002
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.39	23.43-28.53	25.3	24.16-28.34	0.503
Creatinina	0.9	0.76-1.07	0.84	0.67-0.97	0.142
STS	1.4	0.95-2.1	1.8	1.32-3.9	0.045
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Sexo masculino	205	64.47	113	35.53	0.110
Tabaquismo	117	36.79	8	34.78	0.847
Hipertensión arterial	164	51.57	10	43.48	0.453
Diabetes mellitus	83	26.10	3	13.04	0.164
Dislipidemia	81	25.47	1	4.35	0.022
Ritmo cardíaco					
Ritmo sinusal	305	95.91	19	82.61	0.213
Fibrilación auricular	7	2.20	0	0.00	0.867
Marcapasos	4	1.26	4	17.39	0.000
Mecanismo					
Estenosis aórtica	270	84.91	12	52.17	< 0.001
Regurgitación ártica	26	8.18	8	34.78	< 0.001
Mecanismo mixto	22	6.91	3	13.04	0.276
Cirugía emergente	15	4.72	3	13.04	0.085
Clasificación de la NYHA					
I	22	6.91	4	17.39	0.055
II	174	54.71	10	43.48	0.310
III	108	33.96	7	30.43	0.457
IV	14	4.40	2	8.70	0.347
Hipertensión pulmonar	160	50.31	12	52.17	0.701

\*Grupo *de novo*: pacientes con cirugía de primera vez.

\*\*Grupo re-do: pacientes con cirugía de segunda vez

IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association Classification; RIC: rango intercuartílico;

STS = puntuación de la Sociedad de Cirujanos Torácicos.

consideraron significativos con  $p < 0.05$ . Los análisis se realizaron con el programa estadístico STATA 14.0 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

## Resultados

### Características basales

De 2013 a 2020 se efectuaron 341 reemplazos de válvula aórtica única con VC INC. De estos, 318 (93 %) se realizaron como implantes *de novo* y 23 (7 %) en una cirugía de re-do, en el contexto de una válvula cardíaca aórtica protésica previamente fallida. Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 64 años

(56-70) en el grupo *de novo* y de 52 años (38-67) en el grupo re-do ( $p = 0.002$ ). La dislipidemia fue más prevalente en el grupo *de novo* ( $n = 81$ , 25.4 %) en comparación con el grupo re-do ( $n = 1$ , 4.35 %),  $p = 0.022$ . Los pacientes del grupo re-do tuvieron mayor prevalencia de marcapasos permanentes implantados antes del procedimiento (17.39 % *versus* 1.26 % en el grupo *de novo*,  $p < 0.001$ ). En el grupo *de novo*, la estenosis aórtica como mecanismo de falla fue significativamente más frecuente (270 [84.9 %] *versus* 12 [52.1 %] en el grupo re-do,  $p < 0.001$ ), en tanto que la regurgitación aórtica lo fue en el grupo re-do (8 [34.7 %] *versus* 26 [8.1 %] en el grupo *de novo*,  $p < 0.001$ ). Hubo una tendencia a una mayor tasa de indicación de cirugía emergente para el

reemplazo valvular en el grupo re-do (3 [13 %] *versus* 15 [4.7 %] en el grupo *de novo*,  $p = 0.085$ ). La puntuación de la Sociedad de Cirujanos Torácicos fue mayor entre los pacientes sometidos a una cirugía de re-do (1.8 % [1.32-3.9] *versus* 1.4 % [0.95-2.1] en el grupo *de novo*,  $p = 0.045$ ). La distribución de la etiología de la disfunción de la válvula aórtica antes de la cirugía se describe en la Tabla 2.

### Características del procedimiento

Las características del procedimiento, las complicaciones perioperatorias y la estancia hospitalaria se resumen en la Tabla 3. El diámetro promedio de la VC INC utilizado fue de 22 mm en ambos grupos. La perfusión (101 minutos *versus* 145 minutos,  $p < 0.001$ ) y el tiempo de pinzamiento aórtico (77 minutos *versus* 98 minutos,  $p < 0.001$ ) fueron más cortos en el grupo *de novo*, *versus* el grupo re-do. Las arritmias fueron las complicaciones más frecuentes en ambos grupos (27.99 % *versus* 30.43 %,  $p = 0.801$ ). La incidencia de paro cardíaco fue mayor en el grupo re-do (13.04 % *versus* 3.46 % en el grupo *de novo*,  $p = 0.025$ ), al igual que la incidencia de taponamiento cardíaco (8.7 % *versus* 0.63 %,  $p = 0.001$ ), choque cardiogénico (13.04 % *versus* 2.52 %,  $p = 0.006$ ) y lesión renal aguda (13.04 % *versus* 3.77 %,  $p = 0.036$ ). La tasa de mortalidad en cirugía fue similar (0.63 % en el grupo *de novo* *versus* 0 % en el grupo re-do,  $p = 0.703$ ).

### Seguimiento clínico

El seguimiento clínico a largo plazo fue completo en 271 (85.22 %) y en 16 (70 %) pacientes de los grupos *de novo* y re-do, respectivamente. En el grupo *de novo*, la mediana de seguimiento fue de 1302 días (651-2194), es decir, de 42.8 meses o 3.5 años; en el grupo re-do fue de 1404 días (884-1907), equivalentes a 46.2 meses o 3.8 años ( $p = 0.816$ ). Los resultados clínicos y la eficacia de la VC INC se resumen en la Tabla 4. Se registró mejoría en la clase posoperatoria de la NYHA con empeoramiento en solo dos pacientes en el grupo *de novo*.

### Seguimiento ecocardiográfico

En el grupo *de novo*, la mediana de seguimiento ecocardiográfico fue de 3.4 años; en el grupo re-do fue de 2.9 años ( $p = 0.485$ ). Los resultados ecocardiográficos y la eficacia de la VC INC se resumen en la

**Tabla 2. Etiología de la disfunción de la válvula aórtica antes del reemplazo quirúrgico**

Grupo de novo* (n = 318)			Grupo re-do** (n = 23)		
Etiología	n	%	Etiología	n	%
Degenerativa	195	61.32	Endocarditis	9	39.13
Congénita	95	29.87	Calcificación	5	21.74
Reumática	17	5.35	Pannus	4	17.39
Endocarditis	10	3.14	Fuga paravalvular	1	4.35
Otro	1	0.32	Estructural	1	4.35
			Otro	3	13.04

\*Grupo *de novo*: pacientes con cirugía de primera vez.

\*\*Grupo re-do: pacientes con cirugía de segunda vez.

Tabla 5. Ambos grupos mantuvieron una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal: 58 % en el grupo *de novo* y 53 % en el grupo re-do, sin signos de insuficiencia cardíaca. La incidencia de disfunción protésica fue mayor en el grupo *de novo* con estenosis severa como mecanismo más prevalente, la cual se observó en siete pacientes (4.06 %), mientras que se observó solo en un paciente (7.69 %) del grupo re-do, en forma de regurgitación severa. La etiología de disfunción más frecuente en el grupo *de novo* fue la endocarditis, en cinco pacientes (2.91 %), seguida de calcificación y fuga paravalvular, cada una en cuatro pacientes (2.33 %). Del grupo *de novo*, ocho pacientes (4.65 %) requirieron reintervención en comparación con un paciente (7.69 %) del grupo re-do (Figura 1).

### Discusión

La VC INC implantada quirúrgicamente en humanos es efectiva y segura, como quedó demostrado en nuestro estudio por la baja tasa de complicaciones y la mejoría en la clase funcional de los pacientes durante el seguimiento a largo plazo.

El rendimiento funcional clínico, definido por el tiempo hasta el evento clínico del deterioro de la clase funcional de la NYHA, después de un seguimiento medio de 3.5 y 3.8 años fue de 0.74 %, similar al de otras válvulas cardíacas bioprotésicas.<sup>6</sup> Por otro lado, el rendimiento funcional ecocardiográfico, definido como degeneración estructural (desgarros, prolapsos, fracturas, fibrosis o calcificación) y no estructural (insuficiencia protésica central, fuga paravalvular, proliferación del tejido o *mismatch* de la prótesis que justificaba la reintervención de la bioprótesis) fue de 4.6 y 7.6 %, respectivamente,

**Tabla 3.** Características del procedimiento y resultados intrahospitalarios de pacientes en quienes se llevó a cabo reemplazo de válvula aórtica

	Grupo de novo* (n = 318)		Grupo re-do** (n = 23)		p
	n	%	n	%	
Agrandamiento de la raíz	20	6.29	5	21.74	0.006
Complicaciones					
Taponamiento	2	0.63	2	8.70	0.001
Fuga paravalvular	1	0.31	0	0.00	0.788
IAM periprocedimiento	5	1.57	1	4.35	0.328
Choque cardiogénico	8	2.52	3	13.04	0.006
Evento vascular cerebral	4	1.26	1	4.35	0.234
Lesión renal aguda	12	3.77	3	13.04	0.036
Endocarditis	3	0.94	0	0.00	0.640
Reemplazo urgente de VC	3	0.94	0	0.00	0.640
Mortalidad quirúrgica	2	0.63	0	0.00	0.703
	<b>Mediana</b>	<b>RIC</b>	<b>Mediana</b>	<b>RIC</b>	
Tiempo de perfusión	101	89-121	145	124-209	< 0.001
Tiempo de pinzamiento	77	65-93	98	80-145	< 0.001
Estancia hospitalaria (días)					
Unidad de Cuidados Intensivos	3	2-5	3	2-6	0.213
Total hospitalario	12	8-17	12	9-24	0.733

\*Grupo de novo: pacientes con cirugía de primera vez. \*\*Grupo re-do: pacientes con cirugía de segunda vez. IAM: infarto agudo de miocardio; RIC: rango intercuartílico. VC: válvula cardiaca; VC INC: válvula cardiaca del Instituto Nacional de Cardiología.

**Tabla 4.** Eficacia de la VC INC y resultados clínicos durante el seguimiento a largo plazo de pacientes en quienes se llevó a cabo reemplazo de válvula aórtica

Resultados clínicos	Grupo de novo* (n = 271)		Grupo re-do** (n = 16)		p
	n	%	n	%	
Nueva clase de NYHA					
I	242	89.30	15	93.75	0.833
II	27	9.96	1	6.25	
III	2	0.74	0	0	
IV	0	0	0	0	
Empeoramiento de la clase NYHA	2	0.74	0	0	0.730
Implantación de marcapasos	16	5.88	2	11.76	0.330
Evento vascular cerebral	4	1.48	1	6.25	0.177
Ataque isquémico transitorio	1	0.37	0	0	0.802
Mediastinitis	1	0.37	0	0	0.802
Muerte	3	1.11	1	5.88	0.103
Muerte cardiovascular	2	0.74	0	0	0.722

\*Grupo de novo: pacientes con cirugía de primera vez. \*\*Grupo re-do: pacientes con cirugía de segunda vez. NYHA: New York Heart Association.

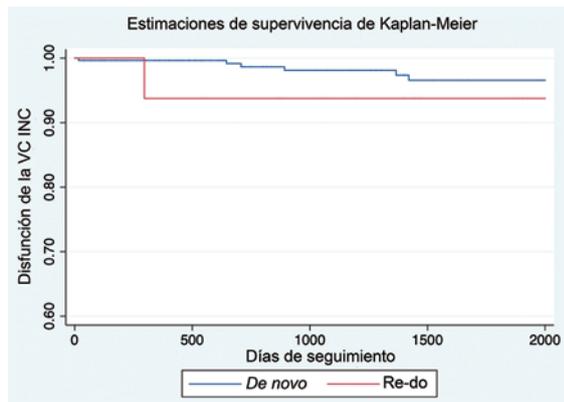
lo cual también se ha observado en otros estudios con una tasa variable que oscila entre 0 y 5.3 % a los cinco años de seguimiento.<sup>7</sup>

Se suele reportar que la durabilidad de las prótesis biológicas es de cinco años e, incluso, hasta de 20 años,<sup>8-10</sup> con datos variables entre los estudios,

**Tabla 5. Resultados ecocardiográficos de la VC INC y eficacia durante el seguimiento de pacientes en quienes se llevó a cabo reemplazo de válvula aórtica**

	Grupo de novo* (n = 172)		Grupo re-Do** (n = 13)		p
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	58	53-63	53	53-54	0.051
	n	%	n	%	
Disfunción de la válvula	15	8.72	1	7.69	0.986
Etiología de la disfunción					
Mismatch	1	0.58	0	0.00	0.783
Fuga paravalvular	4	2.33	0	0.00	0.578
Calcificación	4	2.33	0	0.00	0.002
Endocarditis	5	2.91	1	7.69	0.348
Estructural	1	0.58	0	0.00	0.783
Disfunción que requiere cirugía	8	4.65	1	7.69	0.623

\*Grupo de novo: pacientes con cirugía de primera vez. \*\*Grupo re-do: pacientes con cirugía de segunda vez. RIC: rango intercuartílico. VC INC: válvula cardíaca del Instituto Nacional de Cardiología.



**Figura 1.** Tiempo hasta la disfunción significativa que condujo a una cirugía de re-do de la válvula cardíaca INC. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que reflejan la libertad de disfunción de la VC INC en el grupo de novo y en el grupo re-do (log-rank = 0.3802).

principalmente debido a los diferentes criterios utilizados para definir la disfunción valvular, así como a las diferentes prótesis específicas evaluadas. El periodo libre de degeneración valvular de las prótesis biológicas implantadas quirúrgicamente reportado a los cinco años oscila entre 92 y 97 %.<sup>11</sup>

Se han descrito predictores de deterioro estructural de la bioprótesis en posición aórtica y se clasifican en tres grupos, los cuales se describen en las Tablas 1, 2 y 5:<sup>9</sup>

- Factores relacionados con el paciente (edad y comorbilidades).
- Factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, índice de masa corporal, diabetes mellitus, dislipidemia y enfermedad renal crónica).

- Factores relacionados con la válvula (como el tamaño de la prótesis y la presencia de mismatch prótesis-paciente).

Después de un análisis de regresión logística binaria univariada, encontramos solo una relación significativa entre el índice de masa corporal y la disfunción de la VC INC (RM = 1.15, IC 95 % = 1.01-1.31, p = 0.025), la cual no siguió siendo significativa después de un análisis multivariante con los factores conocidos asociados a la disfunción de la bioprótesis.

En cuanto al perfil de seguridad de la VC INC, la incidencia de complicaciones descritas en la Tabla 3 no dista de la reportada en la literatura mundial. En un estudio de 141 905 pacientes sometidos a reemplazo de válvula aórtica, la incidencia de complicaciones por evento cerebrovascular fue de 2.6 %, 26.5 % (25.5-29.8 %) de arritmias, 4.2 % (2.8-13 %) de lesión renal aguda y 5.5 % (3.1-24.7 %) de mortalidad intraoperatoria y hospitalaria.<sup>12,13</sup> La incidencia de esas complicaciones para la VC INC en los grupos de novo y re-do fue de 1.26 y 4.35 % de accidente cerebrovascular (p = 0.234), 27.99 y 30.43 % de arritmias (p = 0.801), 3.77 y 13.04 % de lesión renal aguda (p = 0.036) y 0.63 y 26 % de mortalidad intraoperatoria y hospitalaria (p = 0.001), respectivamente. Como era de esperar, la tasa de complicaciones fue mayor en los pacientes del grupo re-do, que no mostró diferencias sustanciales en la incidencia de estas complicaciones en comparación con una de las series más grandes del mundo.<sup>11</sup>

El presente estudio tiene varias limitaciones, en primer lugar, el carácter retrospectivo de la fuente de información y los limitados datos de seguimiento. Idealmente, la visión general completa de la vida útil

sin eventos de disfunción de la VC INC podría entenderse mejor con un seguimiento clínico más prolongado; especialmente sería conveniente que el seguimiento ecocardiográfico fuera superior a 80 %. Por otro lado, esta limitación está sirviendo ahora de base para la recolección prospectiva de implantes actuales y futuros de la prótesis INC, lo que permitirá proporcionar la información complementaria necesaria para una mejor caracterización del rendimiento funcional y el perfil de seguridad de este dispositivo intracardiaco.

## Conclusión

La VC INC es eficaz y segura, como queda demostrado en nuestro estudio por la baja tasa de complicaciones y la mejoría de la clase funcional durante el seguimiento a largo plazo. Se necesitan estudios prospectivos y comparativos de esta válvula.

## Agradecimientos

A los doctores Jorge Gaspar Hernández y Walther Magaña Ornelas, por sus contribuciones a este proyecto de investigación.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## 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. Rojas VG, Ortega LJM, Ortega CJJ. Historia natural de la estenosis aórtica. Diagnóstico y tratamiento. *Acta Med.* 2012;10:200-206.
2. 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.
3. 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.
4. Carapinha JL, Al-Omar HA, Alqoofi F, Samargandy SA, Candolfi P. Budget impact analysis of transcatheter aortic valve replacement in low, intermediate, and high-risk patients with severe aortic stenosis in Saudi Arabia. *J Med Econ.* 2022;25:77-86.
5. Patlolla SH, Schaff HV, Dearani JA, Stulak JM, Crestanello JA, Greason KL. Aortic stenosis and coronary artery disease: cost of transcatheter vs surgical management. *Ann Thorac Surg.* 2021;114:659-666.
6. Rodríguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Aortic bioprosthetic valve durability: incidence, mechanisms, predictors, and management of surgical and transcatheter valve degeneration. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1013-1028.
7. Rodríguez-Caulo EA, Blanco-Herrera OR, Berastegui E, Arias-Dachary J, Souaf-Khalafi S, Parody-Cuerda G, et al. Biological versus mechanical prostheses for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021:S0022-5223:00217-00218.
8. David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg.* 2010;90:775-781.
9. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:55-61.
10. Guenzinger R, Fiegl K, Wottke M, Lange RS. Twenty-seven-year experience with the St. Jude Medical Biocor bioprosthesis in the aortic position. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:2220-2226.
11. Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Rezvova MA, Ovcharenko EA, Glushkova TV, Kutikhin AG. Degeneration of bioprosthetic heart valves: update 2020. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e018506.
12. Fatima B, Mohananey D, Khan FW, Jobanputra Y, Tummala R, Banerjee K, et al. Durability data for bioprosthetic surgical aortic valve: a systematic review. *JAMA Cardiol.* 2019;4:71-80.
13. Wang M, Furnary AP, Li HF, Grunkemeier GL. Bioprosthetic aortic valve durability: a meta-regression of published studies. *Ann Thorac Surg.* 2017;104:1080-1087.

## Aproximación hacia la evaluación de la aptitud clínica en residentes de cardiología. Diseño multicéntrico

Félix A. Leyva-González,<sup>1\*</sup> Gress M. Gómez-Arteaga,<sup>2</sup> Alberto Lifshitz,<sup>3</sup> Francisco J. F. Gómez-Clavelina,<sup>4</sup> Jesús S. Valencia-Sánchez,<sup>1</sup> Lilia Degollado-Bardales,<sup>5</sup> Eduardo Almeida-Gutiérrez,<sup>6</sup> Karina Lupercio-Mora,<sup>6</sup> Juan Verdejo-Paris,<sup>7</sup> Daniel Manzur-Sandoval,<sup>8</sup> Enrique Gómez-Álvarez,<sup>9</sup> Julieta D. Morales-Portano,<sup>10</sup> Félix A. Leyva-Salas,<sup>11</sup> Martha A. Gómez-Arteaga,<sup>12</sup> Agles Cruz-Avelar<sup>1</sup> y Víctor A. Ayala-Angulo<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Subdivisión de Especializaciones Médicas, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; <sup>2</sup>Coordinación de Planeación y Enlace Institucional, Delegación del Estado de Hidalgo, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hidalgo; <sup>3</sup>Academia Nacional de Medicina de México, Ciudad de México; <sup>4</sup>Subdivisión de Medicina Familiar, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; <sup>5</sup>Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Panamericana Campus México, Ciudad de México; <sup>6</sup>Dirección de Educación e Investigación, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; <sup>7</sup>Departamento de Cardiología Adultos, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Ciudad de México; <sup>8</sup>Departamento de Terapia Intensiva Post-quirúrgica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Ciudad de México; <sup>9</sup>Servicio de Cardiología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; <sup>10</sup>Curso de Especialización en Cardiología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; <sup>11</sup>Hospital "Hermanos Ameijeiras", Universidad de Ciencias Médicas, La Habana, Cuba; <sup>12</sup>Coordinación de Información y Análisis Estratégico, Delegación del Estado de Hidalgo, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hidalgo; <sup>13</sup>Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México

### Resumen

**Introducción:** Hasta donde se tiene conocimiento, la investigación que se presenta constituye el primer trabajo multicéntrico en México que estudia el desarrollo de la aptitud clínica en unidades formadoras de cardiólogos. **Objetivo:** Determinar el grado de desarrollo de la aptitud clínica en residentes de cardiología en tres unidades médicas de alta especialidad. **Métodos:** Diseño transversal multicéntrico. Se analizaron todos los estudiantes del ciclo académico 2019-2020. Se construyó un instrumento que evaluó la aptitud clínica a partir de ocho indicadores y 170 ítems; la validez conceptual/de contenido y la confiabilidad fueron valoradas por cinco cardiólogos con experiencia docente y en investigación educativa. **Resultados:** Por indicador y año de residencia se observaron diferencias estadísticas significativas en la sede CMN20Nov; en HCSXXXI e INCICH se observaron diferencias estadísticamente significativas en uno de ocho indicadores. Se estimaron diferencias entre residentes R1 (n = 41) de las tres sedes por indicador, con significación estadística en tres de ocho indicadores. El resultado fue semejante al comparar R2 (n = 35) y R3 (n = 43). **Conclusiones.** El grado de desarrollo de la aptitud clínica se puede considerar medio en las tres sedes académicas, probablemente debido a que el instrumento exploró situaciones clínicas problematizadas que exigieron del residente la reflexión crítica de su experiencia clínica.

**PALABRAS CLAVE:** Aptitud clínica. Investigación educativa. Médicos residentes.

### Approach to cardiology residents clinical aptitude evaluation. Multicenter design

### Abstract

**Introduction:** To the best of our knowledge, the research herein presented is the first multicenter study in Mexico to analyze the development of clinical aptitude in medical units that train cardiologists. **Objective:** To determine the degree of develop-

#### \*Correspondencia:

Félix A. Leyva-González

E-mail: felix.leyva@fmposgrado.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: 05-05-2022

Fecha de aceptación: 07-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000153

Gac Med Mex. 2022;158:387-394

Disponible en PubMed

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

ment of clinical aptitude in cardiology residents at three High Specialty Medical Units. **Methods:** Multicenter, cross-sectional design. All students of the 2019-2020 academic year were included in the study. An instrument was constructed that evaluated clinical aptitude based on eight indicators and 170 items; conceptual/content validity and reliability were assessed by five cardiologists with teaching and educational research experience. **Results:** By indicator and year of residence, significant statistical differences were observed in the CMN20Nov academic site. At HCSXXI and INCICH, statistically significant differences were observed in one of eight indicators. Differences between R1 residents ( $n = 41$ ) of all three academic sites were estimated by indicator, with statistical significance being recorded in three of eight indicators. Between R2 ( $n = 35$ ) and between R3 residents ( $n = 43$ ), the result was similar. **Conclusions:** The degree of clinical aptitude development can be considered intermediate in all three academic sites, probably because the instrument explored problematized clinical situations that required the residents to critically reflect on their clinical experience.

**KEYWORDS:** Clinical aptitude. Educational research. Resident physicians.

## Introducción

La formación en las residencias médicas es compleja porque en ella interviene una infinidad de perspectivas curriculares, si bien la educación tradicional continúa arraigada en la práctica educativa, lo cual se ha relacionado con la afectación del desarrollo de las aptitudes clínicas en la formación de los especialistas que se desean para atender las demandas de salud.<sup>1</sup> Asimismo, el campo de la educación médica está influido por los intereses de las instituciones sanitarias que demandan un perfil de médico especialista que responda a las necesidades de salud.<sup>2</sup>

Es necesario que se incorporen modelos educativos que vinculen teoría y práctica, que transiten del academicismo a la practicidad,<sup>3</sup> que propicien un mayor desarrollo de las personas, que se centren en un aprendizaje situado dentro de un contexto laboral asistencial.<sup>4</sup>

Asimismo, debe reconocerse el papel del sujeto en la construcción de su conocimiento, la importancia del contexto en lo que se denomina el “aprendizaje situado” y la necesidad de graduar el proceso de aprendizaje en función de las potencias cognoscitivas del alumno.<sup>3</sup> Bajo esta línea de pensamiento, se debe considerar que la realidad que se presenta como contexto del aprendizaje surge de hechos concretos, lo que disloca la lógica escolar que sigue una secuencia ordenada y rígida.<sup>1</sup> Construir una situación a partir de lo real como problema de aprendizaje y realizar un tratamiento conceptual de la misma es un abordaje compatible con la perspectiva teórica de la presente indagación.<sup>3</sup>

En el ámbito internacional, se encontraron informes con resultados favorables respecto a los enfoques educativos que han incorporado conceptos del aprendizaje situado y que tratan de vincular la teoría y práctica para el desarrollo de aptitudes clínicas, como el caso de la educación

basada en competencias.<sup>5-7</sup> En el Instituto Mexicano del Seguro Social, se han realizado algunas indagaciones empíricas bajo otros diseños (distintos al del presente trabajo) en relación con el desarrollo de las aptitudes clínicas. Esas evidencias han mostrado niveles bajo y medio.<sup>8,9</sup> Es de mencionar que en estos trabajos y, en el que nos ocupa, se han aplicado instrumentos de medida contruidos desde la perspectiva teórica de la educación participativa. Bajo esta perspectiva, la teoría es sustantiva para la construcción de instrumentos. A través de casos clínicos (sustentados en pacientes reales) y cuestionamientos (ítems) totalmente diferentes a los ítems de selección múltiple, se problematiza a los alumnos, quienes para resolverlos tienen que apelar a la reflexión crítica de su experiencia clínica antecedente.<sup>10,11</sup>

Esta línea de investigación bajo el diseño multicéntrico no se ha abordado en las residencias de cardiología del Instituto Mexicano del Seguro Social, ni en otras instituciones de nuestro país. Por consiguiente, el objetivo de este estudio fue determinar el grado de desarrollo de la aptitud clínica en médicos residentes de cardiología de tres unidades médicas de alta especialidad.

## Métodos

Estudio transversal y multicéntrico<sup>12</sup> de todos los médicos residentes de primer (R1), segundo (R2) y tercer año (R3) que se inscribieron al ciclo académico 2019-2020 del curso de especialización en cardiología de tres sedes académicas, en total 119 médicos (Tabla 1).

## Criterios de selección

- Inclusión: médicos residentes inscritos en el curso de cardiología de las tres sedes académicas con consentimiento informado firmado.

**Tabla 1. Universo de estudio**

Sedes académicas	R1 (n)	R2 (n)	R3 (n)
Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (HCSXXI)*	13	14	11
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICh)*	22	15	24
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (CMN20Nov)*	6	6	8

\*Ciudad México. R1: residentes de primer año; R2: residentes de segundo año; R3: residentes de tercer año.

- Exclusión: residentes que no aceptaron participar en el estudio o ausentes por incapacidad o licencia.
- Eliminación: residentes que no completaron el instrumento de evaluación.

### Definición operacional de la variable de estudio

La aptitud clínica del médico residente de cardiología se desarrolla en la medida en que se ejerce un juicio crítico, al reconocer en los casos clínicos reales que enfrenta las particularidades de cada situación clínica, así como al identificar alternativas con fines de diagnóstico, tratamiento o prevención, y diferenciar las que resultan apropiadas, útiles, oportunas o beneficiosas, de aquellas inapropiadas, inútiles, extemporáneas, inconvenientes o perjudiciales.

### Indicadores de aptitud clínica (Tabla 2)

Para los fines de este trabajo, la aptitud clínica se expresó en cada uno de los indicadores a través de la puntuación obtenida en la parte correspondiente del instrumento de medición (Anexo) y se midió en escala ordinal. La máxima calificación teórica fue de 170.

### Instrumento de medida de la aptitud clínica

Se seleccionaron y examinaron cinco casos clínicos acerca de morbilidad frecuente en cardiología. Se elaboraron enunciados (precedidos de un encabezado) dirigidos a evaluar el desarrollo de ocho indicadores. El instrumento en su versión inicial se construyó con 200 reactivos o ítems mediante la técnica multi-ítem, con opciones de respuesta falso-verdadero. La validación

**Tabla 2. Indicadores de aptitud clínica en cardiología**

Indicador	Definición operacional
Reconocimiento de factores de riesgo de enfermedad	Capacidad para identificar en los antecedentes, interrogatorio, exploración física o exámenes de laboratorio o gabinete, las condiciones que predisponen o favorecen o hacen más probable la presentación de cierta enfermedad.
Reconocimiento de datos clínicos y paraclínicos de enfermedades	Capacidad para advertir la presencia de un dato clínico, de laboratorio o gabinete que es importante para integrar el diagnóstico de la enfermedad en cuestión.
Integración diagnóstica de la enfermedad	Facultad para reconocer una entidad nosológica en los elementos de un caso clínico y proponerla como diagnóstico.
Uso adecuado de recursos paraclínicos	Capacidad para discriminar en los procedimientos de diagnóstico, los beneficios (sensibilidad, especificidad, valor predictivo y exactitud) de los perjuicios (efectos secundarios, riesgos o molestias innecesarias) en la situación clínica en cuestión.
Uso adecuado de recursos terapéuticos	Capacidad para decidir el empleo de los procedimientos terapéuticos que ofrecen mayor beneficio al paciente y presentan mínimos efectos adversos o indeseables.
Reconocimiento de indicios de gravedad o mal pronóstico	Aptitud para reconocer los síntomas, signos clínicos o hallazgos en los estudios paraclínicos que significan un riesgo de agravamiento.
Reconocimiento de decisiones iatropatogénicas por omisión	Capacidad para identificar las acciones que se omitieron en la indicación de los recursos para el diagnóstico o tratamiento, que de realizarse hubieran representado un beneficio para el paciente.
Reconocimiento de decisiones iatropatogénicas por comisión	Capacidad para identificar las acciones respecto al uso de recursos para el diagnóstico o tratamiento cuya realización contribuye a deteriorar las condiciones del paciente.

conceptual y de contenido se efectuó mediante tres rondas de revisión de cinco jueces expertos.<sup>13</sup>

Para la validación conceptual se solicitó a los jueces que examinaran la correspondencia entre los conceptos de aptitud clínica e indicadores y las preguntas.

Para la validación de contenido se les solicitó que:

- Valoraran claridad, comprensión, pertinencia y suficiencia de los casos clínicos, así como el

número y contenido de los reactivos para medir cada uno de los indicadores de aptitud clínica.

- Formularan sus observaciones y propuesta de respuesta correcta para cada ítem.

Se suprimieron 30 reactivos por falta de claridad y de acuerdo (4/5 o 5/5). La versión final del instrumento quedó constituida por 170 reactivos (Anexo). La calificación se obtuvo con la suma de las respuestas correctas.

Con el fin de calibrar y efectuar ajustes al instrumento de la aptitud clínica, este se aplicó a 20 médicos residentes de cardiología adscritos a una sede diferente a las estudiadas, y se estimó la confiabilidad del instrumento (coeficiente de Kuder-Richardson = 0.90).<sup>13</sup>

El instrumento de medición se aplicó en un aula *ex profeso*. Para su resolución se consideraron dos horas con 30 minutos de receso. Las calificaciones se efectuaron con técnica cegada por una persona ajena a este estudio, quien desconocía el propósito de la investigación e identidad de los grupos.

### Análisis estadístico

Por la distribución de los datos de la aptitud clínica, nivel de medición ordinal y tamaño de los grupos estudiados, se aplicaron pruebas de estadística no paramétrica ( $\chi^2$ , Kruskal-Wallis).<sup>14</sup> Se estableció un nivel de 0.05 como máximo requerido para considerar la significación de los resultados.

### Consideraciones éticas

Este estudio no infringe ningún principio ético de la investigación educativa. Para participar, los residentes firmaron una carta de consentimiento informado. Los datos obtenidos fueron tratados con confidencialidad y para fines exclusivos de esta indagación.

### Resultados

De las tres sedes, las calificaciones globales más altas en los indicadores de aptitud clínica fueron alcanzadas por los R1, R2 y R3 del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (HCSXXI) (Tabla 3). Al interior de cada sede, en la calificación global se observó que los residentes de segundo y tercer año mostraron puntuaciones más altas que los R1, excepto en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (CMN20Nov).

Tabla 3. Calificaciones global y por indicador de aptitud clínica en médicos residentes de cardiología. Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Grupos de residentes (n = 38)	Indicadores																			
	Reconocimiento de factores de riesgo de enfermedad (17 ítems)		Reconocimiento de datos clínicos y paraclínicos de enfermedades (43 ítems)		Integración diagnóstica de la enfermedad (15 ítems)		Uso adecuado de recursos paraclínicos (41 ítems)		Uso apropiado de recursos terapéuticos (14 ítems)		Reconocimiento de indicios de gravedad o mal pronóstico (13 ítems)		Reconocimiento de decisiones iatropatogénicas por omisión (20 ítems)		Reconocimiento de decisiones iatropatogénicas por comisión (7 ítems)		p*		Global	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango
R1 (n = 13)	12	7-14	30	27-33	12	9-14	30	22-34	11	9-12	10	9-12	16	13-18	4	3-6	0.10	0.10	124	112-135
R2 (n = 14)	12	10-13	33	29-35	11	9-13	32	25-35	11	9-13	10	9-11	17	12-17	4	2-6	0.20	0.20	127.5	121-137
R3 (n = 11)	12	10-14	31	25-33	11	10-12	31	22-34	11	9-13	10	6-11	16	9-18	4	2-6	0.20	0.20	125	99-131
$\chi^2$ **	0.455		0.013		0.719		0.578		0.994		0.451		0.279		0.639				0.185	

Calificación global teórica máxima: 170. \*Prueba de chi cuadrada de una muestra. \*\*Prueba de Kruskal-Wallis. R1: residentes de primer año; R2: residentes de segundo año; R3: residentes de tercer año.

En cada sede académica (Tablas 3, 4 y 5), se estimaron diferencias entre los ocho indicadores por año de residencia; solamente en el CMN20Nov se observaron diferencias estadísticas significativas. Es de hacer notar que de los grupos de R1 de las tres sedes académicas, el del HCSXXI logró las puntuaciones más altas en 2/8 indicadores: reconocimiento de factores de riesgo y uso adecuado de recursos paraclínicos. De los grupos de R2, los del HCSXXI y del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH) alcanzaron las más altas puntuaciones en 3/8 indicadores: reconocimiento de factores de riesgo, reconocimiento de datos clínicos y paraclínicos, reconocimiento de indicios de gravedad. De los grupos de R3, los del HCSXXI y del INCICH mostraron la más alta puntuación en el uso adecuado de recursos paraclínicos.

Por sede académica se estimaron diferencias entre R1, R2 y R3 por indicador. En el HCSXXI se observaron diferencias estadísticamente significativas en reconocimiento de datos clínicos y paraclínicos. En el INCICH se encontraron diferencias estadísticas solamente en reconocimiento de factores de riesgo. Aun cuando en los demás indicadores no se observaron diferencias estadísticas significativas entre residentes, en las tres sedes se encontró que los R2 y R3 alcanzaron mayores puntuaciones que los R1 en la mayoría de los indicadores; sin embargo, al comparar los R2 y R3 se observaron indicadores en los cuales los R2 alcanzaron mayores puntuaciones. Incluso, en algunos casos se encontraron indicadores en los que hubo puntuaciones semejantes, aunque bajas, entre R1, R2 y R3 (reconocimiento de decisiones iatropatogénicas por omisión y comisión).

Para cerrar este apartado, se estimaron diferencias en los R1 (n = 41) de las tres sedes al interior de cada indicador; se encontraron diferencias estadísticas significativas solo en tres indicadores. Lo mismo se hizo con los R2 (n = 35) y R3 (n = 43); el resultado fue semejante (Tablas 3, 4 y 5). Asimismo, se compararon las sedes en el grado de desarrollo de aptitud clínica; la mayor proporción de los residentes se ubicó en nivel medio (Tabla 6).

## Discusión

En México, hasta donde se tiene conocimiento, esta investigación representa el primer trabajo multicéntrico que estudia el desarrollo de la aptitud clínica en tres unidades médicas de alta especialidad.

El instrumento aplicado tuvo una validez conceptual, de contenido y confiabilidad aceptables.

Tabla 4. Calificaciones global y por indicador de aptitud clínica en médicos residentes de cardiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Grupos de residentes (n = 61)	Indicadores														Global				
	Reconocimiento de factores de riesgo de enfermedad (17 ítems)		Reconocimiento de datos clínicos y paraclínicos de enfermedades (43 ítems)		Integración diagnóstica de la enfermedad (15 ítems)		Uso adecuado de recursos paraclínicos (41 ítems)		Uso apropiado de recursos terapéuticos (14 ítems)		Reconocimiento de indicios de gravedad o mal pronóstico (13 ítems)		Reconocimiento de decisiones iatropatogénicas por omisión (20 ítems)		Reconocimiento de decisiones iatropatogénicas por comisión (7 ítems)		p*		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
R1 (n = 22)	11	8-14	33	22-33	10	8-13	29.5	21-34	11	7-12	10	8-12	14	9-17	4	2-6	0.10	122.5	95-135
R2 (n = 15)	12	7-13	33	29-33	10	8-12	30	25-33	11	10-12	10	6-11	14	11-16	4	2-6	0.10	126	103-129
R3 (n = 24)	12	8-14	33	30-33	11	9-13	30.5	22-33	10	8-12	11	8-12	14	11-16	4	2-6	0.10	124	108-131
$\chi^2$ **	0.019		0.268		0.226		0.390		0.095		0.840		0.931		0.502			0.264	

Calificación global teórica máxima: 170. \*Prueba de chi cuadrada de una muestra. \*\*Prueba de Kruskal-Wallis. R1: residentes de primer año; R2: residentes de segundo año; R3: residentes de tercer año.

Tabla 5. Calificaciones global y por indicador de aptitud clínica en médicos residentes de cardiología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Grupos de residentes (n = 20)	Indicadores														Global				
	Reconocimiento de factores de riesgo de enfermedad (17 ítems)		Reconocimiento de datos clínicos y paraclínicos de enfermedades (43 ítems)		Integración diagnóstica de la enfermedad (15 ítems)		Uso adecuado de recursos paraclínicos (41 ítems)		Uso apropiado de recursos terapéuticos (14 ítems)		Reconocimiento de indicios de gravedad o mal pronóstico (13 ítems)		Reconocimiento de decisiones iatropatogénicas por omisión (20 ítems)			Reconocimiento de decisiones iatropatogénicas por comisión (7 ítems)		p*	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango		Mediana	Rango		
R1 (n = 6)	10.5	8-12	33	27-35	11	9-12	29.5	23-32	9.5	8-12	9	7-10	13	11-15	4.5	0-6	0.05	118.5	103-125
R2 (n = 6)	11.5	8-13	30	24-35	10.5	9-12	29	22-32	10	9-12	9.5	8-11	15	10-16	5	3-6	0.05	118.5	108-127
R3 (n = 8)	11	9-13	32.5	29-34	11	8-12	27.5	26-30	10	8-11	10	5-11	13	10-18	5	1-6	0.05	117.5	106-130
$\chi^2_{**}$	0.402		0.248		0.721		0.397		0.746		0.482		0.502		0.731				0.969

Calificación global teórica máxima: 170. \*Prueba de chi cuadrada de una muestra. \*\*Prueba de Kruskal-Wallis. R1: residentes de primer año; R2: residentes de segundo año; R3: residentes de tercer año.

Entre los hallazgos, es de mencionar que en el HCSXXI y en el INCICh se observaron las mayores puntuaciones; cuando se estimaron diferencias entre los indicadores por año de residencia en estas sedes, no se observaron diferencias estadísticas debido a que las puntuaciones fueron semejantes. En el CMN20Nov se encontraron indicadores con puntuaciones discretamente inferiores a las de las otras sedes, lo cual explica las diferencias estadísticamente significativas en dicha sede.

En las tres sedes, a pesar de no identificar diferencias estadísticas por año de residencia ni en la mayoría de los indicadores (7/8), se observó que en la mayoría de los indicadores los R2 y R3 obtuvieron puntuaciones más altas que los R1. No obstante, hubo indicadores en los cuales los R2 alcanzaron puntuaciones más altas que los R3, incluso, en algunos indicadores los residentes de los tres grados mostraron puntuaciones semejantes.

Si analizamos esto desde la perspectiva de la educación tradicional, lo esperable hubiera sido que los R3 sistemáticamente obtuvieran puntuaciones más altas que los R2. Además, no se tendría que haber observado puntuaciones similares entre R1, R2 y R3, lo cual pudo haber ocurrido si el instrumento de medición no explorara situaciones clínicas problematizadas, sin embargo, no fue el caso; el instrumento indagó situaciones que exigen la reflexión crítica de la experiencia clínica antecedente.<sup>10</sup>

Además, era de esperar la similitud de las puntuaciones alcanzadas (aunque bajas en algunos residentes) en los indicadores reconocimiento de decisiones iatropatogénicas por omisión y comisión. La explicación es que estos indicadores, aparte de ser los de mayor complejidad, una vez desarrollados expresan la aptitud clínica que el residente ha alcanzado para juzgar las medidas necesarias omitidas o medidas innecesarias realizadas respecto a las pruebas diagnósticas indicadas y tratamientos apropiados.<sup>15</sup>

Respecto al grado de desarrollo de la aptitud clínica de los médicos residentes, tomando como referente la calificación teórica máxima de 170 del instrumento, las puntuaciones alcanzadas en las tres sedes académicas se pueden considerar predominantemente de nivel medio. Esto teóricamente también se puede atribuir a que en el instrumento se exploraron situaciones problematizadas sustentadas en casos reales, para cuya resolución se apela a la reflexión crítica de la experiencia clínica antecedente.<sup>10,11</sup>

Las puntuaciones de nivel medio logradas en aptitud clínica son acordes con las evidencias empíricas

**Tabla 6.** Grado de desarrollo de aptitud clínica de médicos residentes de cardiología en tres sedes académicas

Grado (nivel)	Aptitud clínica					
	HCSXXI (n = 38)		INCICH (n = 61)		CMN20Nov (n = 20)	
	Residentes	Proporción	Residentes	Proporción	Residentes	Proporción
Muy alto (142-170)	-	-	-	-	-	-
Alto (113-141)	17	0.45	25	0.41	3	0.15
Medio (84-112)	20	0.52	30	0.49	14	0.70
Bajo (55-83)	1	0.03	6	0.10	3	0.15
Muy bajo (26-54)	-	-	-	-	-	-
Aleatorio* (≤ 25)	-	-	-	-	-	-

\*Fórmula de Pérez-Padilla y Viniestra.

CMN20Nov: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre; HCSXXI: Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI; INCICH: Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

reportadas en otros estudios, si bien con diseños no multicéntricos.<sup>8,9</sup> La explicación teórica al respecto es que en la educación tradicional, de la cual procede la mayoría de los residentes, no se propicia la reflexión crítica de las experiencias clínicas que se traduzcan en elaboración de conocimiento.<sup>15,16</sup>

### Limitaciones del estudio

- Tamaño reducido de un grupo de estudio (condicionado por la matrícula habitual), el cual pudo influir en algunos resultados estadísticamente no significativos.
- No se descarta el estado de ánimo y poca motivación de los médicos residentes para responder el instrumento, ya que se trató de una actividad extracurricular del programa académico.

### Conclusiones

- El grado de desarrollo de la aptitud clínica se puede considerar predominantemente de nivel medio en las tres sedes académicas.
- Los resultados de esta investigación pudieran ser el fundamento para buscar estrategias educativas con el fin de mejorar la aptitud clínica de los médicos residentes.

### Agradecimientos

Al bibliotecario Hugo Rafael Sosa García, por su valioso apoyo en la selección, adquisición y localización del material bibliohemerográfico.

### Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

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

### Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en 10.24875/GMM.22000153. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

### Bibliografía

1. IntraMed.net [Internet]. Argentina: Cooper A, Richards J. ¿Cuál es la utilidad de la clase tradicional en la enseñanza de la medicina? IntraMed Alliance for Academic Internal Medicine; 2017 Jun 05. Disponible en: <https://www.intraMed.net/contenidover.asp?contenido=90595&pagina=2>

2. Sackett DL. Introducción: revisión del propio desempeño. En: *Epidemiología clínica ciencia básica para la medicina clínica*. Argentina: Panamericana; 1994.
3. Díaz-Barriga A. Competencias en educación. Corriente de pensamiento e implicaciones para el currículo y el trabajo en el aula. *Rev Iberoam Educ Super*. 2011;11:3-24.
4. Stickrath C, Aagaard E, Anderson M. MiPLAN: a learner-centered model for bedside teaching in today's academic medical centers. *Acad Med*. 2013;88:322-327.
5. Antiel RM, Thompson SM, Hafferty FW, James KM, Tilburt JC, Bannon MP, et al. Duty hour recommendations and implications for meeting the ACGME care competencies: views of residency directors. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86 (3):185-91.
6. Frank JR, Danoff D. The CanMEDS initiative: implementing an outcomes-based framework of physician competencies. *Med Teach*. 2007;29:642-647.
7. Ten Cate O, Scheele F. Competency – based postgraduate training: can we bridge the gap between theory and clinical practice. *Acad Med*. 2010; 82:542-547.
8. Leyva GF, Leyva SC, Gómez CF, Leyva SF, Valencia SJ. El médico residente de urología como educador. Una intervención educativa participativa. *Inv Ed Med*. 2019;8:28-37.
9. García-Mangas JA, Viniestra-Velázquez L. Evaluación de la aptitud clínica en residentes de medicina familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2003;41:487-494.
10. Viniestra-Velázquez L. Evaluación de la competencia clínica ¿describir o reconstruir? *Rev Invest Clin*. 2000;52:109-110.
11. Freire P. La concepción problematizadora de la educación y la liberación. Sus supuestos. En: *Pedagogía del oprimido*. México: Siglo XXI; 2005.
12. Campbell DT, Stanley JC. Diseños cuasiexperimentales. En: *Diseños experimentales y cuasiexperimentales en la investigación social*. Argentina: Amorrortu; 2005.
13. Anastasi A, Urbina S. Confiabilidad. Validez: conceptos básicos. Validez: medición e interpretación. En: *Test psicológicos*. 5a. edición. México: Prentice Hall; 1998.
14. Siegel S, Castellán NJ. Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. 4a. edición. México: Trillas; 2005.
15. Viniestra-Velázquez L. Hacia un nuevo paradigma en educación. *Rev Invest Clin*. 2008;60:337-355.
16. Freire P. El proceso de alfabetización política. Llamada a la concienciación y a la desescolarización. En: *La naturaleza política de la educación*. España: Paidós; 1990.

# La miocardiopatía hipertrófica induce cambios en la expresión de la triptófano-5-hidroxilasa, el transportador de serotonina y receptores serotoninérgicos

Gabriel Manjarrez-Gutiérrez,<sup>1,2\*</sup> Guillermo Valero-Elizondo,<sup>2</sup> Yesenia Serrano-Hernández,<sup>3</sup> José Antonio Mondragón-Herrera<sup>3</sup> y Armando Mansilla-Olivares<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Hospital de Especialidades; <sup>2</sup>Departamento de Patología, Hospital de Cardiología; <sup>3</sup>Laboratorio de Patología Molecular, Unidad de Investigación Biomolecular, Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

## Resumen

**Introducción:** Los cardiomiocitos poseen la maquinaria bioquímica capaz de sintetizar, utilizar y recapturar serotonina. **Objetivo:** Determinar si la miocardiopatía hipertrófica (MCH) induce cambios en la expresión de la triptófano-5-hidroxilasa (TPH) 1 y 2, el transportador de serotonina (SERT) y los receptores serotoninérgicos (RS). **Métodos:** Estudio transversal de cinco bloques de tejido de corazones con MCH y cinco bloques de corazones de control. Se obtuvieron cinco cortes de la pared libre del ventrículo izquierdo (PLVI) y del septum interventricular (SIV) de cada bloque, para determinar la expresión de TPH1 y TPH2, SERT y RS con anticuerpos por inmunofluorescencia. La inmunofluorescencia fue evaluada mediante *t* de WELCH, con nivel de significación de  $p < 0.05$ . **Resultados:** La PLVI y el SIV de los corazones con MCH mostraron aumento de la expresión de TPH1 y TPH2, así como de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2B</sub> en comparación con los controles ( $p < 0.01$ ). El receptor 5-HT<sub>4</sub> y SERT aumentaron en el SIV de los corazones con MCH ( $p < 0.01$ ). **Conclusiones:** Se demostró aumento de las expresiones de TPH, SERT y RS en los cardiomiocitos de los corazones con MCH en comparación con los controles, lo cual podría participar en la fisiopatología de la MCH en los humanos.

**PALABRAS CLAVE:** Cardiomiocitos. Miocardiopatía hipertrófica. Receptores serotoninérgicos. Serotonina. SERT. Triptófano-5-hidroxilasa.

## Hypertrophic cardiomyopathy induces changes in the tryptophan-5-hydroxylase, serotonin transporter and serotonergic receptors expressions

### Abstract

**Introduction:** Cardiomyocytes have a biochemical machinery with the capacity to synthesize, utilize and reuptake serotonin. **Objective:** To determine whether hypertrophic cardiomyopathy (HCM) induces changes in the expression of tryptophan-5-hydroxylase (TPH) 1 and 2, serotonin transporter (SERT) and serotonergic receptors (SR). **Methods:** Cross-sectional study of five tissue blocks from hearts with HCM and five controls. Five sections of the left ventricular free wall (LVFW) and interventricular septum (IVS) were obtained from each block to determine the expression of TPH1 and TPH2, SERT and SRs by immunofluorescence with specific antibodies. Immunofluorescence was evaluated by WELCH *t*-test, with a level of significance of  $p < 0.05$ . **Results:** LVFW and IVS of hearts with HCM showed an increase in the expression of TPH1 and TPH 2 and 5-HT<sub>2A</sub>

#### \*Correspondencia:

Gabriel Manjarrez-Gutiérrez  
E-mail: gmanjarrezg@gmail.com

Fecha de recepción: 15-06-2022

Fecha de aceptación: 26-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000199

Gac Med Mex. 2022;158:395-401

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/>).

and 5-HT<sub>2B</sub> receptors in comparison with controls ( $p < 0.01$ ). The 5-HT<sub>4</sub> receptor and SERT showed an increase in the IVS of hearts with HCM ( $p < 0.01$ ). **Conclusions:** This study demonstrated an increased expression of TPH, SERT and SRs in cardiomyocytes from hearts with HCM in comparison with controls, which could be involved in the pathophysiology of HCM in humans.

**KEYWORDS:** Cardiomyocytes. Hypertrophic cardiomyopathy. Serotonergic receptors. Serotonin. SERT. Tryptophan-5-hydroxylase.

## Introducción

En el organismo existen dos compartimientos de la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina): cerebral y periférica.<sup>1,2</sup> La 5-HT cerebral representa alrededor de 5 % del total del cuerpo, actúa como factor trófico, neuromodulador y neurotransmisor.<sup>1,3</sup> El 95 % restante se produce en los órganos periféricos, la mayoría en las células enterocromafines del intestino; puede actuar localmente o ingresar a la circulación sanguínea.<sup>4,5</sup> En la sangre, la 5-HT es captada y almacenada por las plaquetas,<sup>6</sup> 2 % está libre en el plasma y puede actuar como una hormona.<sup>7,8</sup>

La 5-HT participa en la fisiología cardiovascular a través de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> y 5-HT<sub>7</sub> ubicados en los cardiomiocitos o en las terminales nerviosas.<sup>9-13</sup> Los cardiomiocitos capturan 5-HT a través del transportador de membrana celular (SERT),<sup>14,15</sup> que participa en la remodelación y desarrollo del corazón.<sup>11</sup> SERT no se expresa en el miocardio adulto y solo persiste en las válvulas cardíacas.<sup>14</sup> El receptor 5-HT<sub>1B</sub> regula las resistencias periféricas<sup>12</sup> y la actividad fibroblástica del miocardio.<sup>16</sup> El receptor 5-HT<sub>2A</sub> produce vasoconstricción aórtica;<sup>17</sup> además, ejerce efecto cronotrópico e inotrópico positivo.<sup>18,19</sup> El receptor 5-HT<sub>2B</sub> se ha asociado a mitogénesis fibroblástica y fibrosis subendocárdica<sup>20-22</sup> e interviene en los mecanismos de hipertrofia ventricular.<sup>23</sup>

Recientemente, se ha demostrado la presencia de la triptófano-5-hidroxilasa (TPH) 1 y 2, SERT y receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2B</sub> en corazones de pacientes que fallecieron por causas ajenas a enfermedad cardiovascular,<sup>10</sup> así como en corazones de ratas normales<sup>9</sup> y con miocardiopatía diabética.<sup>24</sup> Estos resultados apoyan la presencia de un sistema serotoninérgico intrínseco que participa en la fisiología del corazón en los seres humanos.

Tomando en cuenta todos estos hallazgos, nos planteamos si la miocardiopatía hipertrófica induce cambios en las expresiones de TPH1, TPH2, SERT y receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>4</sub> en los cardiomiocitos de la

pared libre del ventrículo izquierdo (PLVI) y del septum interventricular (SIV) en comparación con corazones que sirvieron de control.

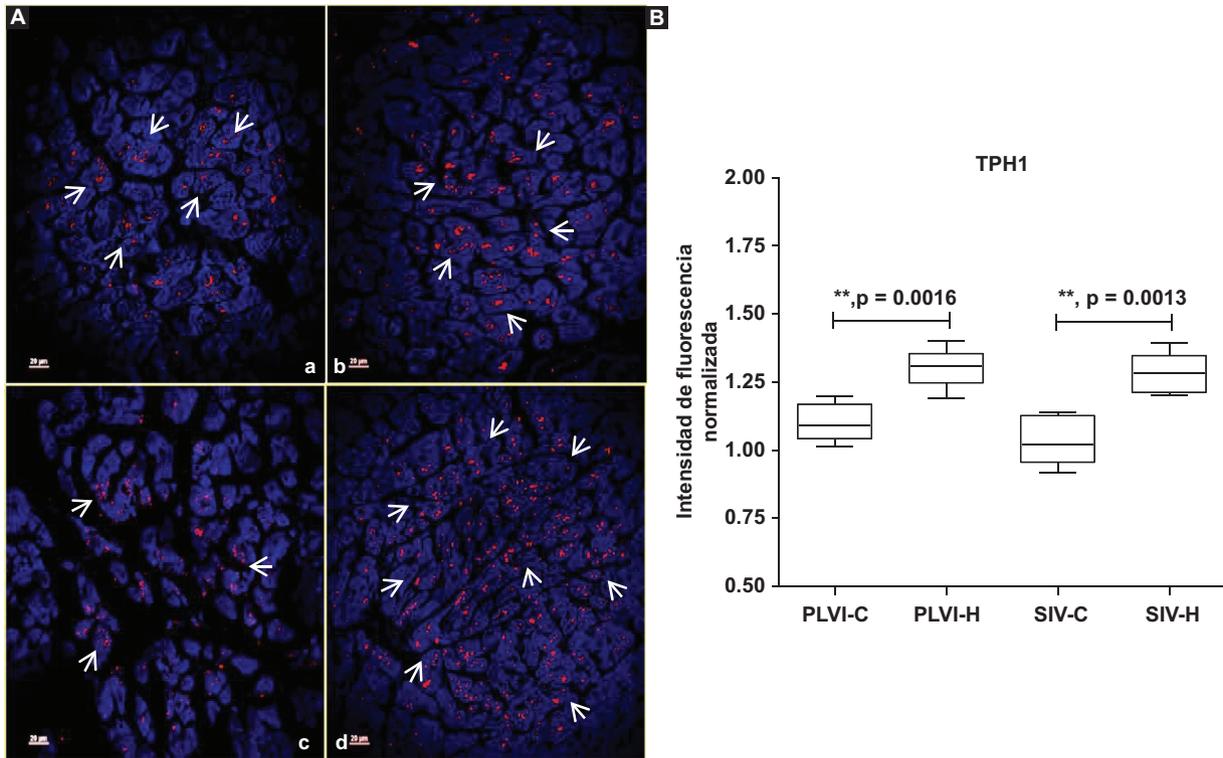
## Métodos

Se realizó un estudio transversal comparativo en cinco bloques de tejido de corazones de pacientes fallecidos por miocardiopatía hipertrófica (MCH) y cinco bloques de corazones de pacientes fallecidos por causas ajenas a enfermedad cardiovascular. Las muestras fueron obtenidas de los archivos de patología del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, y del Hospital General de México, Secretaría de Salud. Se obtuvieron cinco cortes de la PLVI y del SIV de cada uno de los bloques de cada grupo, para determinar las expresiones de TPH1, TPH2, SERT y receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>4</sub> por inmunofluorescencia con anticuerpos específicos para cada molécula; para la observación y cuantificación se utilizó un microscopio confocal invertido Nikon Ti Eclipse equipado con un sistema de imágenes AI, ambos controlados con el programa NIS Elements v.5.50.

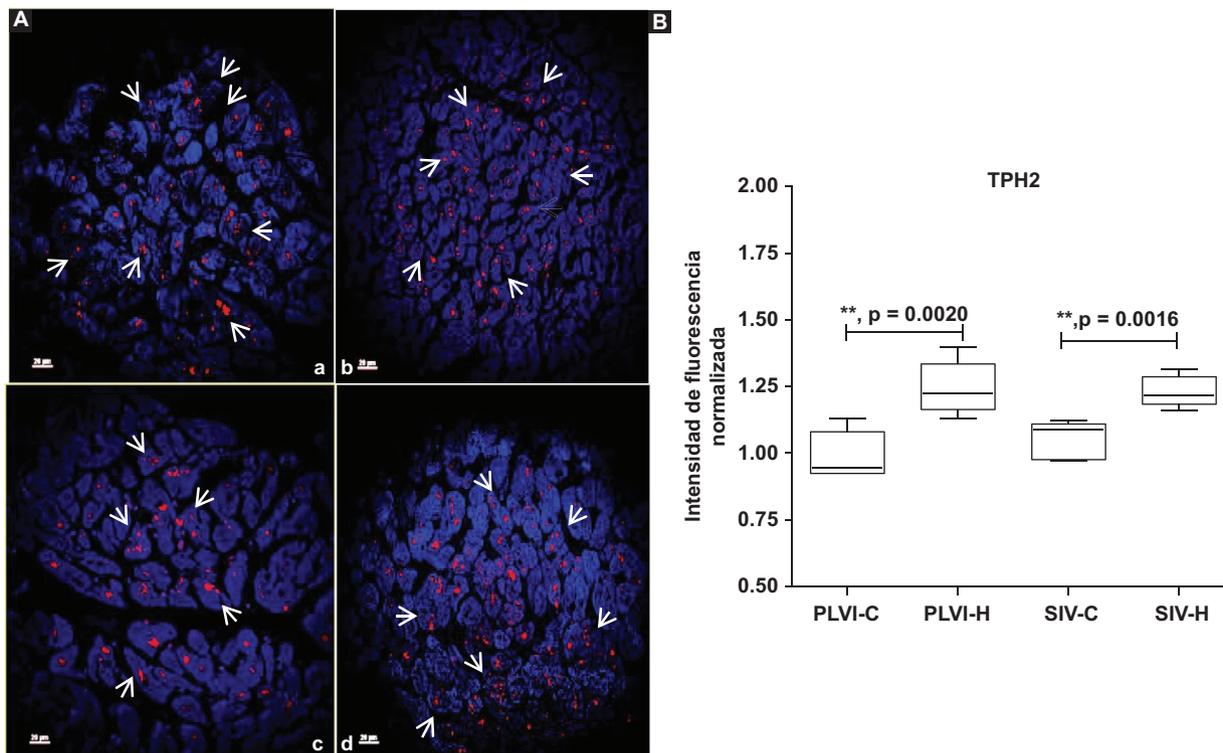
Para comparar las expresiones de TPH, SERT y receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>4</sub> en la PLVI y el SIV de ambos grupos, se obtuvieron primero las intensidades de fluorescencia de cada molécula, después se determinaron los promedios y los errores estándar de la media. Posteriormente, fueron normalizadas y, finalmente, los grupos fueron contrastados mediante t de WELCH, con un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

## Resultados

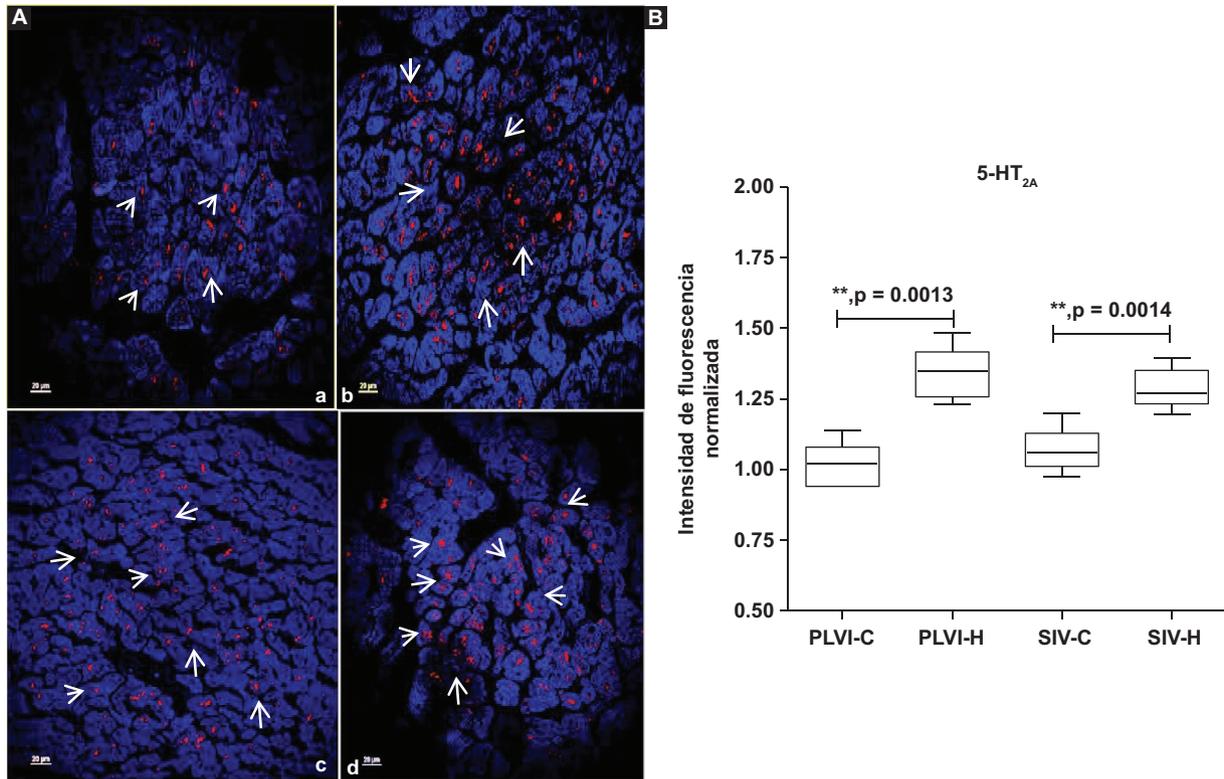
La expresión de TPH1 y TPH2 en la PLVI y el SIV de ambos grupos se muestran en las Figuras 1 y 2. Como se puede ver en las Figuras 1B y 2B, se observó un aumento de la expresión de TPH1 y TPH2 en ambas estructuras en los corazones con MCH en comparación con los controles ( $p < 0.01$ ).



**Figura 1. A:** micrografías de la PLVI y el SIV (a, control; b, hipertrófica; c, control; d, hipertrófico) que muestran cardiomiocitos inmunorreactivos a TPH1. Las flechas señalan la inmunorreactividad en el citoplasma. Escala 40 $\times$ , - 4  $\mu$ m. **B:** intensidades de fluorescencia normalizadas de la PLVI y el SIV, cada caja corresponde a la media  $\pm$  error estándar de la media de cinco determinaciones en cada estructura de cada grupo. La diferencia entre grupos se obtuvo mediante t de WELCH. PLVI, a versus b; SIV, c versus d, \*\*p < 0.01. PLVI: pared libre del ventrículo izquierdo; SIV: septum interventricular.



**Figura 2. A:** micrografías de la PLVI y el SIV (a, control; b, hipertrófica; c, control; d, hipertrófico) que muestran cardiomiocitos inmunorreactivos a TPH2. Las flechas señalan la inmunorreactividad en el citoplasma. Escala 40 $\times$ , - 4  $\mu$ m. **B:** intensidades de fluorescencia normalizadas de la PLVI y el SIV, cada caja corresponde a la media  $\pm$  error estándar de la media de cinco determinaciones en cada estructura de cada grupo. La diferencia entre grupos se obtuvo mediante t de WELCH. PLVI, a versus b; SIV, c versus d, \*\*p < 0.01. PLVI: pared libre del ventrículo izquierdo; SIV: septum interventricular.



**Figura 3. A:** micrografías de la PLVI y el SIV (a, control; b, hipertrófica; c, control; d, hipertrófica) que muestran cardiomiocitos inmunorreactivos a 5-HT<sub>2A</sub>. Las flechas señalan la inmunorreactividad en el citoplasma. Escala 40x, - 4 μm. **B:** intensidades de fluorescencia normalizadas de la PLVI y el SIV, cada caja corresponde a la media ± error estándar de la media de cinco determinaciones en cada estructura de cada grupo. La diferencia entre grupos se obtuvo mediante t de WELCH. PLVI, a versus b; SIV, c versus d, \*\*p < 0.01. PLVI: pared libre del ventrículo izquierdo; SIV: septum interventricular.

Las expresiones de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2B</sub> en la PLVI y SIV en ambos grupos se ilustran en las Figuras 3A y 4A. Ambos receptores se expresaron más en los corazones con MCH con relación con los de control (p < 0.01). La Figura 5A muestra la expresión del receptor 5-HT<sub>4</sub> en la PLVI y el SIV de ambos grupos. El SIV con MCH mostró un aumento en comparación con el control (p < 0.01). Sin embargo, la PLVI no mostró diferencias en la expresión de 5-HT<sub>4</sub> al compararla con la control.

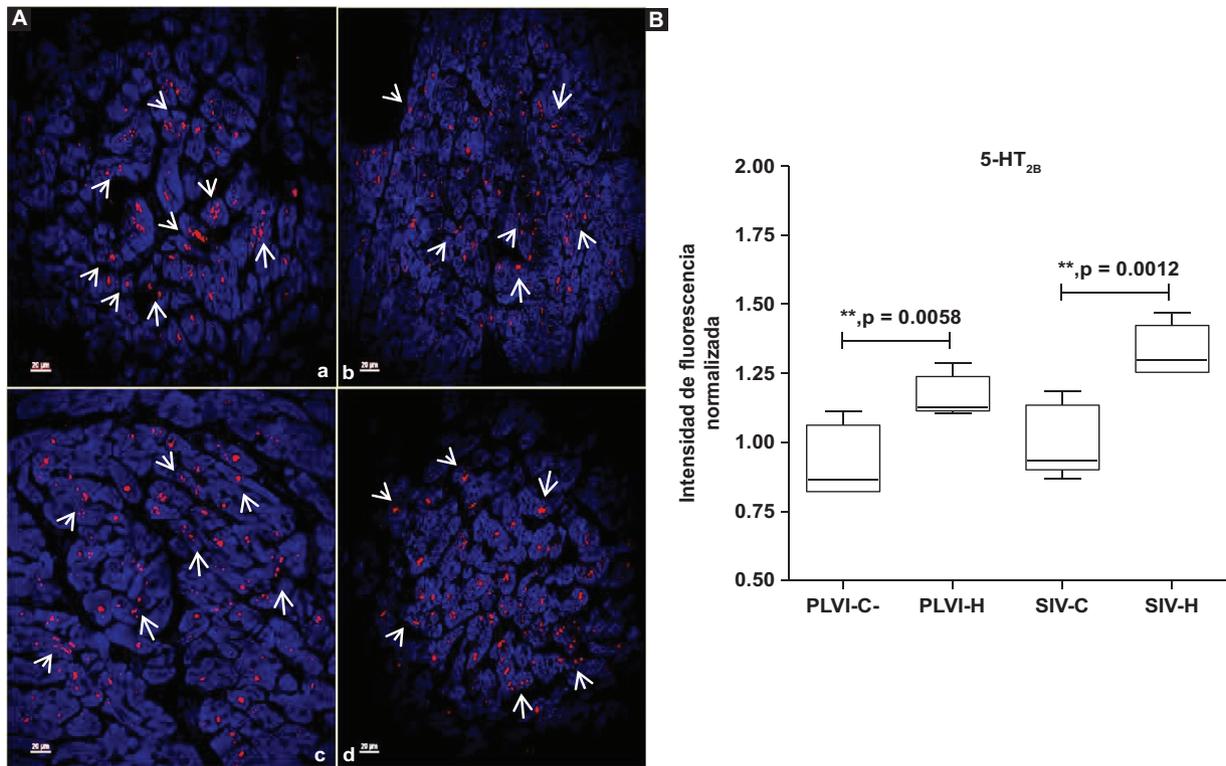
Por otro lado, la Figura 6A muestra la expresión de SERT en la PLVI y el SIV de ambos grupos. Como se puede observar, SERT aumentó en el SIV de los corazones con MCH en comparación con los controles (Figura 6B), p < 0.01; sin embargo, la expresión de SERT en la PLVI no mostró diferencias (Figura 6B).

## Discusión

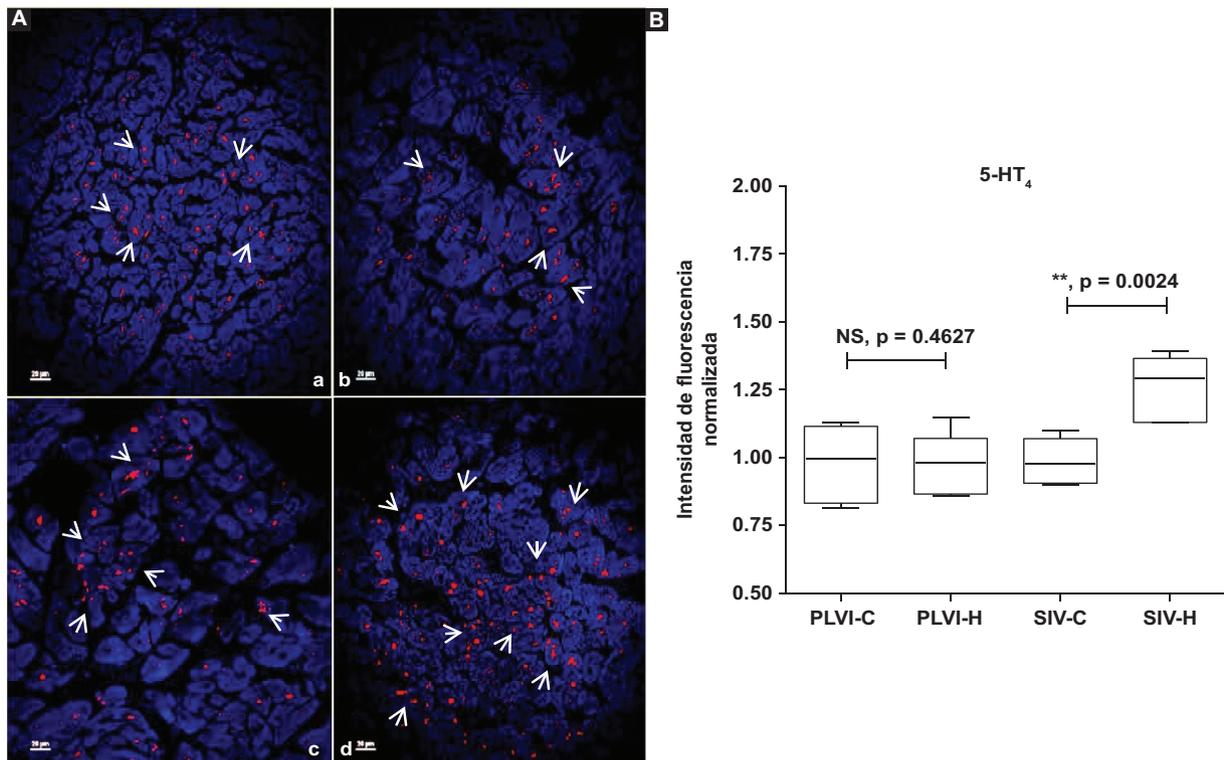
En esta investigación, tanto la PLVI como el SIV de los corazones de control y con MCH expresaron TPH, SERT y receptores serotoninérgicos. Estos hallazgos confirman los reportados previamente<sup>9,10</sup> y se hacen extensivos a corazones con MCH. La presencia de

TPH en los cardiomiocitos, cuya expresión fue mayor en los corazones con MCH, sugiere que probablemente estos cardiomiocitos son capaces de sintetizar suficiente 5-HT para modular la actividad ventricular durante la MCH.<sup>9,19,25</sup>

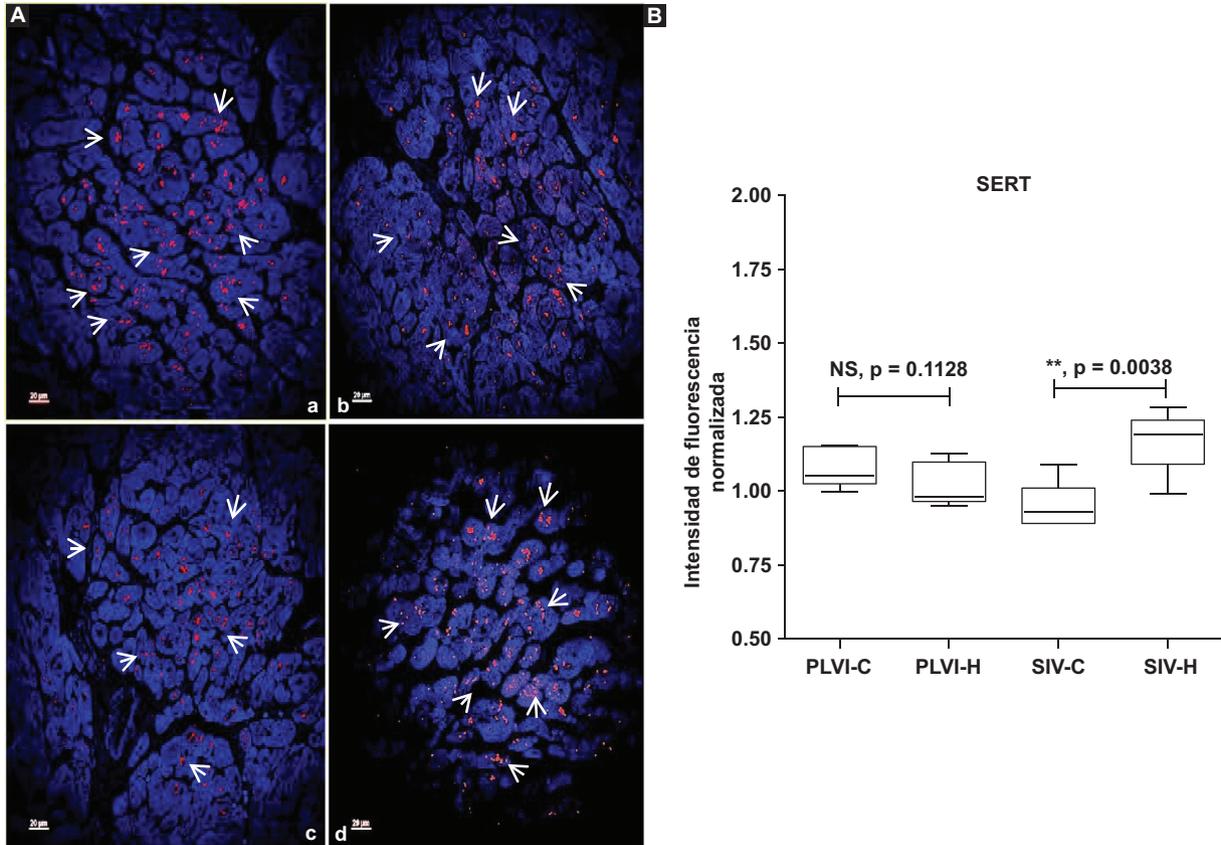
También observamos un aumento en la expresión de 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2B</sub> en PLVI y SIV, y solo se demostró un incremento de 5-HT<sub>4</sub> en el SIV en los corazones hipertróficos. Estos hallazgos sugieren que estos receptores pueden participar en los mecanismos moleculares que inducen la hipertrofia miocárdica, dado que regulan el patrón trifásico de la respuesta inotrópica e incrementan la energía de contracción miocárdica ventricular.<sup>19,26</sup> También se ha reportado que la sobreexpresión de 5-HT<sub>2B</sub> produce hipertrofia cardíaca compensada, aspecto que ha sido demostrado en un modelo experimental de la sobreexpresión del receptor 5-HT<sub>2B</sub>.<sup>22</sup> Por lo tanto, el incremento de la expresión de 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>4</sub> en los cardiomiocitos de la PLVI y el SIV, así como de la expresión de SERT en el SIV de los corazones con MCH en comparación con los corazones de control, permiten plantear su posible participación en los mecanismos moleculares y de regulación de la



**Figura 4. A:** micrografías de la PLVI y el SIV (a, control; b, hipertrófica; c, control; d, hipertrófico) que muestran cardiomiocitos inmunorreactivos a 5-HT<sub>2B</sub>. Las flechas señalan la inmunorreactividad en el citoplasma. Escala 40×, - 4 μm. **B:** intensidades de fluorescencia normalizadas de la PLVI y el SIV, cada caja corresponde a la media ± error estándar de la media de cinco determinaciones en cada estructura de cada grupo. La diferencia entre grupos se obtuvo mediante t de WELCH. PLVI, a versus b; SIV, c versus d, \*\*p < 0.01. PLVI: pared libre del ventrículo izquierdo; SIV: septum interventricular.



**Figura 5. A:** micrografías de la PLVI y el SIV (a, control; b, hipertrófica; c, control; d, hipertrófico) que muestran cardiomiocitos inmunorreactivos a 5-HT<sub>4</sub>. Las flechas señalan la inmunorreactividad en el citoplasma. Escala 40×, - 4 μm. **B:** intensidades de fluorescencia normalizadas de la PLVI y el SIV, cada caja corresponde a la media ± error estándar de la media de cinco determinaciones en cada estructura de cada grupo. La diferencia entre grupos se obtuvo mediante t de WELCH. PLVI, a versus b, p = no significativa; SIV, c versus d, \*\*p < 0.01. PLVI: pared libre del ventrículo izquierdo; SIV: septum interventricular.



**Figura 6. A:** micrografías de la PLVI y el SIV (a, control; b, hipertrófica; c, control; d, hipertrófico) que muestran cardiomiocitos inmunorreactivos a SERT. Las flechas señalan la inmunorreactividad en el citoplasma. Escala 40x, - 4 μm. **B:** intensidades de fluorescencia normalizadas de la PLVI y el SIV, cada caja corresponde a la media ± error estándar de la media de cinco determinaciones en cada estructura de cada grupo. La diferencia entre grupos se obtuvo mediante t de WELCH. PLVI, a versus b, p = no significativa; SIV, c versus d, \*\*p < 0.01. PLVI: pared libre del ventrículo izquierdo; SIV: septum interventricular.

serotonina en los cardiomiocitos durante el desarrollo de la MCH en los seres humanos.

### Conclusiones

Los presentes resultados confirman que los corazones con MCH tienen un aumento significativo de la expresión de TPH, SERT y receptores serotoninérgicos en comparación con los corazones de control. Por lo tanto, estos hallazgos en conjunto permiten plantear su posible participación en los mecanismos fisiopatológicos que se presentan durante el desarrollo y evolución de la miocardiopatía hipertrófica en los seres humanos.

### Agradecimientos

Los autores agradecen la participación del doctor Vadim Pérez Koldenkova para la adquisición de las imágenes en el microscopio confocal del Laboratorio

Nacional de Microscopia Avanzada del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

### Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

### 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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Boadle-Biber MC. Regulation of serotonin synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 1993;60:1-15.
2. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev.* 1992;72:165-229.
3. Masson J, Boris EM, Hamon M, Darmon M. Serotonergic signaling multiple effectors and pleiotropic effects. *WIREs Membr Transp Signal.* 2012;1:685-713.
4. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015;277:32-481.
5. Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:1239-1249.
6. Mercado CP, Kilic F. Molecular mechanisms of SERT in platelets: regulation of plasma serotonin levels. *Mol Interv.* 2010;10:231-241.
7. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.* 2009;60:355-366.
8. El-Merahbi R, Löffler M, Mayer A, Sumara G. The roles of peripheral serotonin in metabolic homeostasis. *FEBS Lett.* 2015;589:1728-1734.
9. Manjarrez-Gutiérrez G, Neri-Gómez T, Boyzo-Montes OA, Hernández-Rodríguez J. Characterization of an intrinsic serotonergic system in rat heart. *Glob Adv Res J Med Med Sci.* 2015;4:083-091.
10. Neri-Gómez T, Valero-Elizondo G, Mansilla-Olivares A, Mondragón-Herrera JA, Manjarrez-Gutiérrez G. Immunohistochemically characterization of serotonin reuptake transporter; 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> receptor, and tryptophan-5-hydroxylase expression in normal human hearts. *J Integr Cardiol.* 2018;4:1-5.
11. Nebigil CG, Maroteaux L. A novel role for serotonin in heart. *Trends Cardiovasc Med.* 2001;11:329-335.
12. Ramage AG, Villalón CM. 5-hydroxytryptamine and cardiovascular regulation. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29:472-481.
13. Ayme-Dietrich E, Aubertin-Kirch G, Maroteaux L, Monassier L. Cardiovascular remodeling and the peripheral serotonergic system. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110:51-59.
14. Mekontso-Dessap A, Brouri F, Pascal O, Lechat P, Hanoun N, Lanfumey L, et al. Deficiency of the 5-hydroxytryptamine transporter gene leads to cardiac fibrosis and valvulopathy in mice. *Circulation.* 2006;113:81-89.
15. Noorlander CW, Ververs FF, Nikkels PG, van Echteld CJ, Visser GH, Smidt MP. Modulation of serotonin transporter function during fetal development causes dilated heart cardiomyopathy and lifelong behavioral abnormalities. *PLoS One.* 2008;3:e2782.
16. Seuwen K, Magnaldo I, Pouyssegur J. Serotonin stimulates DNA synthesis in fibroblasts acting through 5-HT<sub>1B</sub> receptors coupled to a Gi-protein. *Nature.* 1988;335:254-256.
17. McKune CM, Watts SW. Characterization of the serotonin receptor mediating contraction in the mouse thoracic aorta and signal pathway coupling. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297:88-95.
18. Brattelid T, Qvigstad E, Birkeland JA, Swift F, Bekkevold SV, Krobert KA, et al. Serotonin responsiveness through 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors is differentially regulated in hypertrophic and failing rat cardiac ventricle. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;43:767-779.
19. Qvigstad E, Sjaastad I, Brattelid T, Nunn C, Swift F, Birkeland JA, et al. Dual serotonergic regulation of ventricular contractile force through 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors induced in the acute failing heart. *Circ Res.* 2005;97:268-276.
20. Fitzgerald LW, Burn TC, Brown BS, Patterson JP, Corjay MH, Valentine PA, et al. Possible role of valvular serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol.* 2000;57:75-81.
21. Nebigil CG, Hickel P, Messaddeq N, Vonesch JL, Douchet MP, Monassier L, et al. Ablation of serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptors in mice leads to abnormal cardiac structure and function. *Circulation.* 2001;103:2973-2979.
22. Nebigil CG, Jaffré F, Messaddeq N, Hickel P, Monassier L, Launay JM, et al. Overexpression of the serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptor in heart leads to abnormal mitochondrial function and cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2003;107:3223-3229.
23. Shyu KG. Serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptor in cardiac fibroblast contributes to cardiac hypertrophy: a new therapeutic target for heart failure? *Circ Res.* 2009;104:1-3.
24. Manjarrez G, Neri-Gómez T, Herrera-Márquez R, Boyzo-Montes de Oca A, Mansilla-Olivares A, Hernández-Rodríguez J. Diabetes mellitus causes changes in the heart intrinsic serotonergic system during the development of the cardiomyopathy. *Glob Adv Res J Med Med Sci.* 2015;4:485-492.
25. Côté F, Thévenot E, Fligny C, Fromes Y, Darmon M, Ripoche MA, et al. Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:13525-13230.
26. Lairez O, Cognet T, Schaak S, Calise D, Guilbeau-Frugier C, Parini A, et al. Role of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the development of cardiac hypertrophy in response to aortic constriction in mice. *J Neural Transm (Vienna).* 2013;120:927-935.

## ¿Cuál es la calidad de vida de los adultos con vitiligo en México?

María L. Peralta-Pedrero,<sup>1\*</sup> Germán Guerrero-Oliva,<sup>1</sup> Martha A. Morales-Sánchez,<sup>1</sup>  
Georgina Q. Chirino-Castillo,<sup>1</sup> Daniela Marín-Rivera,<sup>1</sup> Miguel A. Núñez-Benítez<sup>2</sup> y Fermín J. Santa-Cruz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Dermatológico "Dr Ladislao de la Pascua", Unidad de Investigación; <sup>2</sup>Unidad de Medicina Familiar 31, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

### Resumen

**Introducción:** El vitiligo es incurable, lentamente progresivo, su prevalencia varía de 0.4 a 2.0 %. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se refiere al bienestar autopercebido asociado a la presencia de una enfermedad y su tratamiento.

**Métodos:** Estudio transversal en un centro dermatológico. Se incluyeron adultos con vitiligo no segmentario (VNS), en tanto que se excluyeron pacientes con otros trastornos pigmentarios y otros tipos de vitiligo. Se aplicó el cuestionario VitiQoL (0 = sin afectación, 90 = máxima afectación), el Vitiligo Extent Score (VES) y el Vitiligo Area Scoring Index (VASI). **Resultados:** Participaron 492 pacientes, 63 % mujeres. Se obtuvieron 32.6 puntos de promedio en el VitiQoL (IC 95 % = 30.6-34.5). La autopercepción de gravedad y la CVRS se correlacionaron ( $r = 0.568$ ,  $p < 0.001$ ). La edad, el sexo femenino, la menor educación y la mayor gravedad autopercebida se asociaron a peor CVRS. La proporción de personas que reportaron una adicción fue similar en los grupos con peor y mejor CVRS (28 % versus 32 %,  $p = 0.23$ ). **Conclusión:** La peor CVRS se explica por la autopercepción de gravedad, preocupación por la progresión de la enfermedad, aspecto de la piel y acciones necesarias para evitar la exposición al sol durante la recreación.

**PALABRAS CLAVE:** Bienestar autopercebido. Calidad de vida relacionada con la salud. Vitiligo. VitiQoL.

### What is the quality of life of adults with vitiligo in Mexico?

#### Abstract

**Introduction:** Vitiligo is an incurable, slowly progressive skin condition, the prevalence of which ranges from 0.4 to 2.0%. Health-related quality of life (HRQoL) refers to self-perceived well-being associated with the presence of a disease and its treatment. **Methods:** Cross-sectional study at a dermatological center. Adults with non-segmental vitiligo (NSV) were included, while patients with other pigmentary disorders and other types of vitiligo were excluded. The VitiQoL questionnaire (0 = no skin involvement, 90 = maximum skin involvement), the Vitiligo Extent Score (VES) and the Vitiligo Area Scoring Index (VASI) were applied. **Results:** 492 patients did participate; 63% were women. An average score of 32.6 was obtained on VitiQoL (95% CI = 30.6-34.5). Self-perception of severity and HRQoL were correlated ( $r = 0.568$ ,  $p < 0.001$ ). Age, the female gender, lower education and higher self-perceived severity were associated with poorer HRQoL. The proportion of subjects who reported an addiction was similar in the worst and best HRQoL groups (28% vs. 32%,  $p = 0.23$ ). **Conclusion:** Poorer HRQoL is explained by severity self-perception, concern about disease progression, appearance of the skin and necessary actions to avoid sun exposure during recreation.

**KEYWORDS:** Self-perceived well-being. Health-related quality of life. Vitiligo. VitiQoL.

#### \*Correspondencia:

María L. Peralta-Pedrero  
E-mail: luisa.peraltap@gmail.com

Fecha de recepción: 09-04-2022

Fecha de aceptación: 02-06-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000120

Gac Med Mex. 2022;158:402-409

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

La prevalencia del vitiligo varía de 0.4 a 2.0 %.<sup>1</sup> En México, ocupa del tercer al quinto lugar de las dermatosis.<sup>2</sup> El vitiligo no segmentario (VNS) es la forma más común (de 85 a 90 %). Puede ocasionar baja autoestima, miedo a la propagación, estrés, ira, decepción, frustración, ansiedad y estigmatización.<sup>3</sup>

El papel de la piel en la interacción humana es trascendente en el curso de la vida; dependiendo de la cultura, incluso se relaciona con la percepción de salud. En Irán, por ejemplo, el vitiligo se conoce como “lepra blanca”. En Nepal se cree que es causado por gérmenes o fuerzas sobrenaturales.<sup>4,5</sup>

Cella refiere que la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) debe entenderse desde la perspectiva subjetiva del paciente, incluyendo los dominios de bienestar físico, capacidad funcional, bienestar emocional y bienestar social.<sup>6</sup>

La edad de inicio, el sexo femenino, la piel oscura, la mayor superficie corporal afectada, las lesiones en áreas expuestas, la cultura, los malos resultados terapéuticos o el difícil acceso al tratamiento afectan la CVRS en pacientes con vitiligo.<sup>4,7,8</sup>

El Vitiligo Quality of Life (VitiQoL) es un cuestionario autoaplicado que se compone de 15 preguntas. Incluye una pregunta separada para la autopercepción de la gravedad.<sup>9,10</sup>

## Objetivo

Determinar el impacto en la CVRS y los factores asociados en pacientes mexicanos con VNS que acuden a atención dermatológica.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal de enero de 2017 a febrero de 2020 en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. Participaron pacientes de 18 años y más. Se excluyeron los pacientes con vitiligo segmentario o mixto y vitiligo universal por tratamiento despigmentante. El diagnóstico fue realizado por un dermatólogo con el uso de una lámpara de Wood; se identificaron manchas acrómicas o hipopigmentadas que involucraban a más de un segmento del cuerpo y con tendencia a la simetría. La gravedad se evaluó con Vitiligo Area Scoring Index (VASI),<sup>11</sup> el porcentaje de superficie corporal afectada con Vitiligo Extent Score (VES),<sup>12</sup> la rapidez de la diseminación

con el cociente entre la superficie corporal afectada y el tiempo de evolución menos el tiempo vivido sin aumento del número o tamaño de las lesiones;<sup>13</sup> el fototipo de piel con la Escala de Fitzpatrick y la CVRS con VitiQoL.<sup>9</sup>

El estudio fue aprobado y registrado por el Comité de Investigación y Ética del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. A los pacientes se les aseguró el anonimato y firmaron el consentimiento informado.

## Resultados

En la Tabla 1 se describen los 492 participantes. El promedio de puntuación del VitiQoL fue de 32.6 (IC 95 % = 30.6-34.5). Las preguntas 1, 2, 5, 7 y 15 evalúan el estigma; las preguntas 3, 4, 6, 9, 10, 11 y 14, la limitación de la participación; y las preguntas 8, 12 y 13, el comportamiento. El promedio en estigma fue de 13 puntos (7-22), de una puntuación máxima posible de 30; en la limitación en la participación su obtuvo una puntuación de 9 puntos (2.25-16), de un máximo posible de 42; en el comportamiento, el promedio fue de seis puntos (3-11), de un máximo de 18 (Figura 1).

El sexo femenino, la menor escolaridad, la piel más oscura y la mayor autopercepción de la gravedad se relacionaron con peor CVRS. También se observaron diferencias significativas con peor CVRS entre los 30 y 39 años (Tabla 2 y Figura 1) El modelo que mejor explica la CVRS no incluye el fototipo de piel (Tabla 3).

La media de autopercepción de gravedad fue de 2.76 (IC 95 % = 2.6-2.9) respecto a un máximo posible de seis (mayor gravedad). El sexo femenino, la piel más oscura, la mayor gravedad del vitiligo evaluado por el médico (VES, VASI y tasa de progresión) y menos de dos años de tratamiento o sin tratamiento mostraron asociación significativa con peor CVRS. (Tablas 1 y 2); sin embargo, la tasa de progresión y el tratamiento se excluyeron en la regresión (Tabla 4).

En la correlación entre autopercepción de gravedad y CVRS total se obtuvo una  $r = 0.568$  ( $p < 0.001$ ).

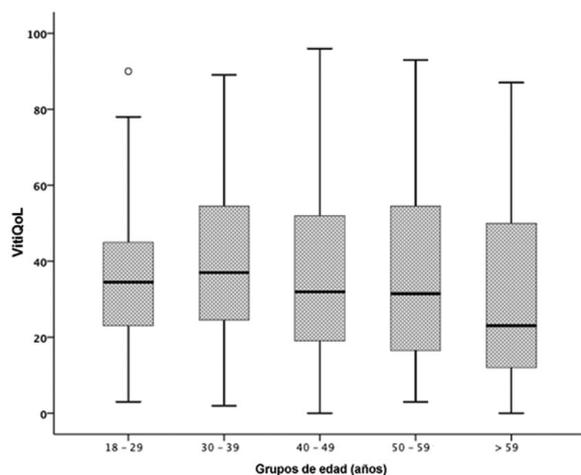
De los pacientes, 58 % presentaba lesiones faciales, 70 % en tronco, 41 % en extremidades superiores, 33 % en extremidades inferiores, 66 % en manos, 31 % en pies, 73 % en mucosa oral y 32.3 % en genitales. La CVRS se comparó con la presencia de lesiones por segmento corporal y en ningún caso se obtuvieron diferencias significativas.

El tabaquismo fue positivo en 26 % (IC 95 % = 22-30), el consumo de alcohol en 13 % (IC 95 % = 10-15.9) y

**Tabla 1.** Características generales de 492 pacientes con vitiligo no segmentario y su relación con la calidad de vida y la gravedad autopercibida

Característica	n	VitiQol		p	Gravedad		p
		Mediana	P25-75		Mediana	P25-75	
Sexo							
Mujer	308	32	17-52	< 0.001	3	2-4	0.004
Hombre	184	24	12-37		2	1-4	
Grupo etario (años)							
18-29	97	28	18-42	0.011	3	2-3	0.55
30-39	82	35	19-56		3	2-4	
40-49	118	30	16-53		3	1-4	
50-59	93	29	13-48		3	1-4	
≥ 60	102	21	8-46		3	1-4	
Escolaridad (años)							
≤ 9	159	31	15-55	0.04	3	1-4	0.16
> 9	333	27	14-44		3	1-4	
Índice de masa corporal							
≤ 24.9	161	28	15-48	0.53	2	1-4	0.49
25-29.9	225	28	14-45		3	1-4	
≥ 30	106	31	18-49		3	1-4	
Fototipo cutáneo (Fitzpatrick)							
II-III	132	25	14-40	0.05	2	1-3	0.03
IV-VI	360	30	16-49		3	1-4	
Antecedente familiar de vitiligo							
No	304	27	15-47	0.32	3	1-4	0.59
Sí	188	31	16-48		3	1-4	
Otra enfermedad							
No	297	30	16-47	0.53	3	2-4	0.36
Sí	195	28	13-49		3	1-4	
Gravedad autopercibida							
0-2.89	233	18	10-30	< 0.001			
2.90-6.00	259	40	25-59				

U Mann-Whitney (dos grupos), Kruskal-Wallis (tres o más grupos). P25-75: percentil 25-75; VitiQol: Vitiligo Quality of Life.



**Figura 1.** Comparación de la calidad de vida de pacientes con vitiligo no segmentario según grupo de edad ( $p = 0.01$ ),  $n = 492$ .

el consumo de otras sustancias en 3% (IC 95% = 1.5-4.6). La proporción de personas con alguna adicción fue de 28% en el grupo con peor CVRS (puntuación VitiQol superior al percentil 75%) versus 32% en el grupo con mejor CVRS ( $p = 0.23$ ). La consistencia interna del VitiQol fue de 0.93 (alfa de Cronbach).

### Discusión

Con un cuestionario genérico, Abdulrahman *et al.* analizaron 21 estudios de CVRS en pacientes con vitiligo. Informaron una puntuación entre 1.8 y 15 (0 mejor y 30 peor). Reportaron que el sexo femenino, las lesiones en áreas expuestas, la mayor superficie corporal afectada y la menor escolaridad provocan mayor afectación.<sup>14</sup>

**Tabla 2. Características del vitiligo no segmentario en 492 pacientes y su relación con la calidad de vida y la gravedad autopercebida**

Característica	n = 492	VitiQoL		p	Gravedad		p
		Mediana	P25-75		Mediana	P25-75	
Edad de inicio (años)							
0-11	51	31	19-42	0.44	3	2-4	0.60
12-18	45	24	15-48		3	1-4	
19-26	62	35	21-48		3	2-4	
27-59	291	29	14-49		3	1-4	
≥ 60	43	22	8-48		3	1-5	
Tiempo de evolución (años)							
0-10	330	28	15-48	0.94	3	1-4	0.87
11-20	92	31	15-49		3	1-4	
21-30	33	25	12-46		3	2-4	
31-40	19	29	11-42		3	1-5	
≥ 41	18	29	17-49		3	2-5	
Superficie corporal afectada (VES)							
Pequeña	103	27	14-47	0.48	2	1-4	0.009
Moderada	124	36	15-45		2	1-4	
Extensa	265	30	15-49		3	2-4	
Rapidez de la progresión (TP anual)							
Lenta	119	29	15-47	0.69	2	1-4	0.05
Regular	250	27	15-46		3	1-4	
Rápida	123	31	14-54		3	2-5	
Gravedad (VASI)*							
Leve	107	27	14-47	0.42	2	1-3	0.03
Grave	256	29	15-48		3	2-4	
Muy grave	120	31	15-50		3	1-5	
Lesiones en cara y manos							
No	70	29	17-48	0.64	3	1-4	0.80
Sí	422	29	15-48		3	1-4	
Lesiones en genitales							
No	333	29	15-47	0.71	3	1-4	0.30
Sí	159	28	15-49		3	2-4	
Tratamiento							
ST	143	28	14-47	0.68	3	1-4	0.03
< 2 años CT	262	29	15-48		3	2-4	
	87	28	14-48		2	1-3	
Tiempo de estabilidad							
Ninguno	298	29	15-48	0.68	3	1-4	0.99
1-2 meses	124	26	15-46		3	1-4	
> 2 años	70	31	14-50		3	1-4	
Periodos de repigmentación							
Ninguno	401	28	15-47	0.20	3	1-4	0.46
1 mes-6 años	91	32	17-58		3	1-5	

\*Nueve valores perdidos. U de Mann-Whitney (dos grupos). Kruskal-Wallis (tres o más grupos). CT: con tratamiento; P25-75: percentil 25-75; ST: sin tratamiento; Tiempo con estabilidad: periodo sin incremento en el número o tamaño de las lesiones; TP: tasa de progresión; VASI: Vitiligo Area Scoring Index; VES: Vitiligo Extent Score; VitiQoL: Vitiligo Quality of Life.

Desde 2013 existen instrumentos específicos para medir la CVRS en adultos con vitiligo: Escala Vitiligo Impact (VIS),<sup>15</sup> Vitiligo Impact Scale-22 (VIS-22),<sup>16</sup> Vitiligo Life Quality Index (VLQI),<sup>17</sup> Vitiligo Impact Patient Scale (VIP)<sup>18</sup> y VitiQoL.<sup>9</sup> Hasta el momento, se han publicado estudios en ocho países: en Brasil, Colombia, Irán,

México, Nigeria y Estados Unidos se utilizó VitiQoL; en Nepal, VitiQoL y VIS; y en la India, VIS-22.

En Irán (n = 173),<sup>19</sup> Colombia (n = 110)<sup>20</sup> y Brasil (n = 93),<sup>10</sup> los pacientes fueron similares en edad, fototipo y tiempo de evolución del vitiligo (aproximadamente de 10 a 15 años); se reportó un resultado

**Tabla 3.** Análisis multivariante de factores asociados a la calidad de vida de pacientes con vitiligo no segmentario

Variable	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sign.	IC 95 % para B	
	B	EE	Beta			LI	LS
Constante	21.1	6.3		3.3	0.001	8.6	33.6
Mujer/hombre	-5.4	1.7	-0.12	-3.2	0.001	-8.7	-2.1
Edad	-0.1	0.05	-0.08	-2.1	0.03	-0.2	-0.009
Fototipo cutáneo	0.9	1.2	0.03	0.8	0.42	-1.4	3.3
Escolaridad	-1.5	0.7	-0.07	-1.9	0.04	-3.08	-0.005
Gravedad autopercebida	7.08	0.5	0.6	15.1	< 0.001	6.1	8.0

Durbin Watson 1.9,  $r = 0.60$ ,  $r^2 = 0.36$ ,  $p < 0.001$ . EE: error estándar. LI: límite inferior; LS: límite superior.

**Tabla 4.** Análisis multivariante de factores asociados a gravedad autopercebida en pacientes con vitiligo no segmentario

Variable	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	IC 95 % B	
	B	Error estándar	Beta			Límite inferior	Límite superior
Constante	23.9	5.7		4.1	< 0.001	12.6	35.2
Mujer/hombre	-8.3	2.04	-0.18	4.08	< 0.001	-12.3	-4.3
Fototipo cutáneo	2.8	1.4	0.08	1.9	0.05	-0.05	5.7
Superficie corporal afectada	-0.6	0.3	-0.29	2.2	0.02	-1.1	-0.07
M gravedad	0.5	0.2	0.33	2.5	0.01	0.13	0.9

M gravedad = gravedad evaluada por el médico mediante Vitiligo Area Scoring Index. Durbin-Watson 1.9,  $p < 0.001$ ,  $r = 0.24$ ,  $r^2 = 0.058$ ,  $p = 0.05$ .

de VitiQoL de  $31 \pm 15$ ,  $31 \pm 2$  y  $37$  (17-61), respectivamente; en el estudio iraní, las alternativas de respuesta se redujeron a cinco, con lo cual la puntuación posible estuvo en un rango de 0 a 60. En la investigación previa realizada en México en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” ( $n = 150$ )<sup>7</sup> con pacientes de similares características, pero con un tiempo de evolución significativamente menor (36 meses, rango intercuartílico de 111 meses), se reportó una puntuación de VitiQoL de  $32 \pm 23$ . Los análisis de Nepal ( $n = 22$ )<sup>4</sup> y Nigeria ( $n = 29$ )<sup>21</sup> informaron  $37 \pm 24$  y  $38$  (17-54), respectivamente.

Esta investigación es el primer estudio con una muestra grande de pacientes con VNS, en el cual se incluyó el espectro completo en relación con la edad, edad de inicio, superficie corporal afectada, gravedad y tiempo de evolución. Se confirmó una puntuación de VitiQoL de 32.6, con alta precisión. En Brasil, Irán, Nepal y Nigeria se reportó mayor impacto en la calidad de vida que en Colombia y México. Por dominios,

en Brasil se reportó una puntuación promedio de 16.8 (7-27) en estigma, nueve (5-14) en comportamiento y 14 (3-23) en limitación en la participación; en Nigeria nueve (6-12), cuatro (0-10) y 24 (8-40) en esos mismos dominios; y en Colombia,  $2.6 \pm 1.9$ ,  $2.7 \pm 1.8$  y  $1.4 \pm 1.5$ . En mexicanos, las puntuaciones fueron superiores a las de Colombia y similares a las de Brasil y Nigeria.

En los dos estudios con mexicanos, al igual que en la muestra brasileña, la pregunta que obtuvo mayor puntuación fue la relativa a la preocupación del paciente por la progresión de la enfermedad. En segundo lugar, en México y Colombia siguieron las concernientes a la incomodidad y la frustración que implica la protección de la exposición solar y cómo afecta las actividades recreativas; en Brasil, la pregunta 13 obtuvo una puntuación promedio de 0 (0-3).

Es importante señalar que la extensión de la afectación de la piel y el grado de despigmentación evaluada por el clínico mediante los instrumentos VES y

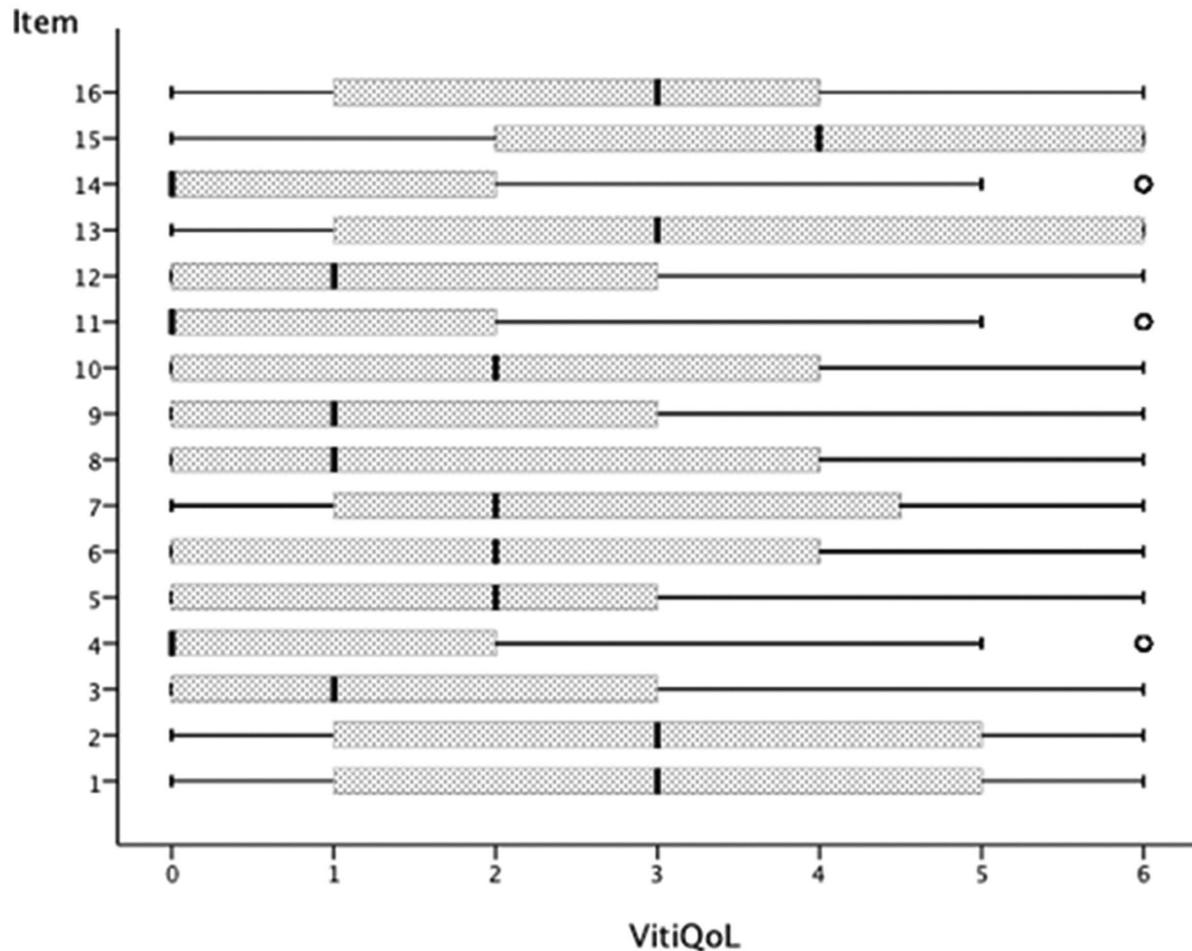


Figura 2. Puntuación obtenida por ítem con el cuestionario VitiQoL en 492 pacientes con vitiligo segmentario.

VASI explican en gran medida la gravedad autopercebida por el paciente, si bien también influyen el sexo femenino y el fototipo de piel. En la autopercepción de gravedad, en Brasil se reportó una puntuación de 3.6 (2-5) En el estudio iraní, en la autopercepción de gravedad se reportó una correlación con el VitiQoL total de 0.46 ( $p < 0.05$ ) y en Brasil de 0.70 ( $p < 0.001$ ). Nuestros resultados demuestran la importancia de esta asociación y aporta evidencia de que la autopercepción de gravedad concuerda con la evaluación del clínico, y que esta gravedad es el factor que más influye en la CVRS. En la población iraní, el factor asociado al deterioro de la calidad de vida fue el sexo femenino.

Se ha observado que a mayor nivel de educación, menor la puntuación de VitiQoL, la cual tiende a presentar una distribución ligeramente curva en términos de edad y tiempo de evolución: la CVRS es mejor en los pacientes  $< 20$  años y en los  $> 30$  años. De igual

forma, se ha identificado mejor CVRS cuando el tiempo de evolución es  $< 5$  años y  $> 15$  años. Por tanto, la distribución curva muestra mayor impacto en la CVRS entre los 30 y 39 años y en el tiempo de evolución entre los 11 y 20 años (Figura 1 y Tabla 1). Lo anterior puede reflejar que las lesiones son más notorias en los periodos intermedios, ya que al principio aparecen pocas zonas despigmentadas, pero contrastan más con la piel de coloración normal; con el transcurso de los años, las manos, por ejemplo, suelen estar despigmentadas por completo, lo que favorece una mejor adaptación ya que las lesiones son menos evidentes.

En cuanto a la localización de las lesiones, Florez Pollack *et al.*<sup>22</sup> reportaron un mayor impacto de la CVRS en pacientes con lesiones de cuello o manos, lo que no concuerda con nuestros resultados, ya que se realizaron comparaciones para cada segmento corporal. Al realizar la distinción entre áreas

expuestas y no expuestas se obtuvieron puntuaciones similares, en concordancia con el reporte brasileño (Tabla 2).

En los estudios mencionados no se investigó la adicción a sustancias. En México, la CVRS de los pacientes con VNS no influyó en la presencia de adicciones.

El Día Mundial del Vitiligo, el 25 de junio, es una oportunidad para preguntarnos cuáles son las alternativas para mejorar la calidad de vida de las personas que sufren esta enfermedad y qué aportan las instituciones de salud, la sociedad y la familia. *Crónica de una mancha en la piel*<sup>23</sup> y *El vitiligo a través de la cámara*,<sup>24</sup> trabajos de la doctora Karen Férrez, describen sensiblemente cómo se enfrenta el paciente al inicio de su enfermedad y cómo transita por ella.

En México, la peor CVRS se explica por la preocupación del paciente por la progresión de la enfermedad, el aspecto de la piel y la evitación de la exposición al sol durante actividades recreativas (Figura 2). Poco se puede hacer para disminuir la incertidumbre que experimenta el paciente, pues no hay información suficiente para emitir un pronóstico. Por lo tanto, el apoyo psicológico debe centrarse en el fortalecimiento de las conductas de afrontamiento de la enfermedad y adaptación a las medidas de fotoprotección. Existen múltiples tratamientos, pero con resultados que distan de ser satisfactorios, además de su alto costo. En pacientes con piel clara, el médico y el paciente deberán decidir entre tratar y no tratar. Los productos para mejorar la apariencia de la piel son también onerosos y poco efectivos.

En los trabajos de la doctora Férrez, en el entorno del paciente se ven representados el médico y los servicios de salud, ya que cuando el paciente pide apoyo prevalece la minimización de la importancia del padecimiento, pues el paciente no va a morir y las lesiones no le molestan ni le duelen. Lo anterior se traduce en el cuadro básico de la asistencia pública, en el cual no se dispone de suficientes recursos terapéuticos, de productos para mejorar el aspecto de la piel ni de protectores solares. Además, deben implementarse programas y campañas para informar a la población en general sobre esta enfermedad, con el fin de erradicar el estigma social, los mitos y las creencias negativas.

## Limitaciones

Los resultados de nuestro estudio deben considerarse con precaución ya que pueden no representar

a los pacientes con vitiligo en el ámbito nacional, si bien el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" atiende a población abierta, los pacientes no pasan por ningún filtro de referencia y pueden proceder de cualquier parte del país.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos al doctor Agles Cruz Avelar, del Posgrado en Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, por su apoyo en la redacción del manuscrito y la búsqueda y recuperación de información.

## 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 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

1. Silverberg NB. The epidemiology of vitiligo. *Curr Derm Rep.* 2015;4:36-43.
2. Cervantes-González M, Morales-Sánchez M, Jurado Santa-Cruz F. Epidemiology of dermatologic disorders at a referral skin center in Mexico City. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:AB97.
3. Almomani N, Abdulmajeed I, Ur Rahman S, Alakkam A. Quality of Life and affective health of patients with vitiligo. *J Sleep Disord Ther.* 2015;4:190.
4. Pun J, Randhawa A, Kumar A. The Impact of vitiligo on quality of life and psychosocial well-being in a Nepalese population. *Dermatol Clin.* 2021;39:117-127.
5. Agrawal S, Kumar A, Shyngwa P. Understanding of Nepalese patients with vitiligo about their disease. *Nepal J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;12:7-13.
6. Cella DF. Quality of life: concepts and definition. *J Pain Symptom Manage.* 1994;9:186-192.
7. Morales-Sánchez MA, Vargas-Salinas M, Peralta-Pedrero ML, Olgún-García MG, Jurado-SantaCruz F. Impacto del vitiligo en la calidad de vida. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:637-642.
8. Silverberg JI, Silverberg NB. Association between vitiligo extent and distribution and quality-of-life impairment. *JAMA Dermatol.* 2013;149:159-164.

9. Lilly E, Lu PD, Borovicka JH, et al. Development and validation of a vitiligo-specific quality-of-life instrument (VitiQoL). *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:e11-e18.
10. Catucci B, Giongo N, Machado P, Horn R, Fabbrin A, Cestari T. Quality of life impairment in children and adults with vitiligo: a cross-sectional study based on dermatology-specific and disease-specific quality of life instruments. *Dermatology*. 2016;232:619-625.
11. Komen K, da Graça V, Wolkerstorfer A, de Rie MA, Terwee CB, van der Veen JP. Vitiligo area scoring index and Vitiligo European Task Force assessment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. *Br J Dermatol*. 2015;172:437-443.
12. van Geel N, Lommerts J, Bekkenk M, Wolkerstorfer A, Prinsen CAC, Eleftheriadou V, et al. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative. *J Invest Dermatol*. 2016;136:978-984.
13. Peralta-Pedrero ML, Morales-Sánchez MA, Jurado Santa-Cruz F, Guerrero-Oliva G, Chirino-Castillo GQ, Cruz-Avelar A. Index for measuring speed of progression of non-segmental vitiligo (pilot study). *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2019;28:113-116.
14. Abdulrahman AA, Xing-Hua G. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. *Int J Dermatol* 2016;55:608-614.
15. Krishna GS, Ramam M, Mehta M, Sreenivas V, Sharma VK, Khandpur S. Vitiligo impact scale: an instrument to assess the psychosocial burden of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:205-210.
16. Gupta V, Sreenivas V, Mehta M, Khaitan BK, Ramam M. Measurement properties of the Vitiligo Impact Scale-22 (VIS-22), vitiligo-specific quality-of-life instrument. *Br J Dermatol*. 2014;171:1084-1090.
17. Şenol A, Yücelten AD, Ay P. Development of a quality of life scale for vitiligo. *Dermatology*. 2013;226:185-190.
18. Salzes C, Abadie S, Seneschal J, Whitton M, Meurant JM, Jouary T, et al. The Vitiligo Impact Patient Scale (VIPs): development and validation of a vitiligo burden assessment tool. *J Invest Dermatol*. 2016;136:52-58.
19. Hedayat K, Karbakhsh M, Ghiasi M, Goodarzi A, Fakour Y, Akbari Z, et al. Quality of life in patients with vitiligo: a cross-sectional study based on Vitiligo Quality of Life index (VitiQoL). *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:86.
20. Laverde-Walter A, Maya-Rico AM, Londoño-García AM, Arango A, Vásquez-Trespalcacios EM. Calidad de vida en una cohorte colombiana de pacientes con vitiligo. *Dermatol Rev Mex*. 2020;64:239-247.
21. Anaba EL, Oaku RI. Prospective cross-sectional study of quality of life of vitiligo patients using a vitiligo specific quality of life instrument. *West Afr J Med*. 2020;37:745-749.
22. Florez-Pollack S, Jia G, Zapata JrL, Rodgers C, Hernández K, Hynan LS, Pandya AG. Association of quality of life and location of lesions in patients with vitiligo. *JAMA Dermatol*. 2017;153:341-342.
23. Férrez-Blando K. Crónica de una mancha en la piel. *Dermatol Rev Mex*. 2020;64:367-370.
24. Férrez-Blando K. El vitiligo a través de la cámara. *Dermatol Rev Mex*. 2022;66:1-4.

# Experiencia con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de un único centro de referencia en México. Análisis de una serie de casos

Omar Cárdenas-Sáenz,<sup>1</sup> Gerardo Quiñones-Pesqueira,<sup>1</sup> Mariana Marcín-Sierra,<sup>1</sup> Amin Cervantes-Arriaga,<sup>2</sup> Mayela Rodríguez-Violante,<sup>3</sup> Nora E. Kerik,<sup>4</sup> Iván E. Díaz-Meneses,<sup>4</sup> Christian Pérez-Lohman<sup>3</sup> y Lisette Bazán-Rodríguez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurología; <sup>2</sup>Unidad de Investigación Clínica Neurodegenerativa; <sup>3</sup>Clínica de Trastornos del Movimiento; <sup>4</sup>Unidad de Imagen Molecular PET-CT. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", Ciudad de México, México

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una enfermedad del sistema nervioso central rápidamente progresiva y mortal causada por priones. **Objetivo:** Presentar las principales características clínicas y paraclínicas de pacientes con probable ECJ en un centro de referencia de América Latina. **Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados con demencia rápidamente progresiva entre 2014 y 2019. Se incluyeron características clínicas, demográficas, del electroencefalograma, imágenes por resonancia magnética, proteína 14-3-3 y tomografía por emisión de positrones (PET), cuando estaba disponible. **Resultados:** Veinticuatro pacientes cumplieron con los criterios de ECJ esporádica (75 % mujeres), la edad media fue de  $59.29 \pm 11.67$  años, la duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario fue de  $7.41 \pm 6.54$  meses y las primeras manifestaciones más comunes fueron las alteraciones del comportamiento (41.7 %). Los complejos de ondas delta prevalecieron en el electroencefalograma (54.2 %), la hiperintensidad cortical en la resonancia magnética (83.3 %) y el hipometabolismo frontal en la PET (37.5 %). En el análisis del líquido cefalorraquídeo, siete casos mostraron proteína tau total positiva; cinco, proteína 14-3-3 positiva; y tres, proteína tau hiperfosforilada positiva. **Conclusiones:** Existe importante heterogeneidad clínica en cuanto a los síntomas iniciales. Los hallazgos de las pruebas auxiliares coincidieron con los de otras series.

**PALABRAS CLAVE:** Creutzfeldt-Jakob. Enfermedad priónica. Demencia rápidamente progresiva. Líquido cefalorraquídeo. Imagen de resonancia magnética.

## Experience with Creutzfeldt-Jakob disease in a single referral center in Mexico. Case series

### Abstract

**Introduction:** Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a rapidly progressive and fatal central nervous system disease caused by prions. **Objective:** To present the main clinical and paraclinical characteristics of patients with probable CJD in a referral center of Latin America. **Methods:** Retrospective study of patients diagnosed with rapidly progressive dementia between 2014 and 2019. Clinical, demographic, electroencephalogram, magnetic resonance imaging, and 14-3-3 protein characteristics were included, as well as positron-emission tomography (PET) data when available. **Results:** Twenty-four patients met the criteria for sporadic CJD (75% were women). Mean age was  $59.29 \pm 11.67$  years, while mean disease duration from symptom onset

#### \*Correspondencia:

Lisette Bazán-Rodríguez  
E-mail: abazan@innn.edu.mx

Fecha de recepción: 25-04-2022

Fecha de aceptación: 02-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000138

Gac Med Mex. 2022;158:410-418

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/>).

to hospital admission was  $7.41 \pm 6.54$  months. The most common first symptom was behavioral changes (41.7%). Delta wave complexes prevailed (54.2%) on electroencephalogram, cortical hyperintensity (83.3%) on magnetic resonance and frontal hypometabolism (37.5%) on PET. Seven cases showed positive total Tau; five, positive 14-3-3 protein; and three, positive phosphorylated tau on cerebrospinal fluid analysis. **Conclusions:** There is significant clinical heterogeneity regarding initial symptoms. Auxiliary test findings were consistent with those of other series.

**KEYWORDS:** Creutzfeldt-Jakob. Prion disease. Rapidly progressive dementia. Cerebrospinal fluid. Magnetic resonance imaging.

## Introducción

El término prion fue utilizado por primera vez en 1982 por Stanley B. Prusiner para referirse a una partícula proteínica infecciosa con semejanza a un virión.<sup>1</sup> La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es causada por priones (proteínas mal plegadas), afecta el sistema nervioso central y es rápidamente progresiva y mortal. Entre las enfermedades priónicas que afectan a los humanos se encuentran las formas esporádicas (como la ECJ esporádica, ECJe), las genéticas y las adquiridas; la ECJe es la más frecuente y representa de 80 a 90 % de los casos. Generalmente ocurre entre los 65 y 70 años, con una supervivencia posterior al diagnóstico de tres a 12 meses.<sup>2</sup> Las formas genéticas de la ECJ están asociadas a una mutación PRNP del gen de la proteína priónica, ubicada en el brazo corto del cromosoma 20, en los codones 102 y 129.<sup>3,4</sup>

Las principales manifestaciones clínicas son demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento, crisis epilépticas, signos piramidales, trastornos visuales y del sueño, síndrome cerebeloso y diferentes trastornos del movimiento como temblor, mioclonías y parkinsonismo.

Se ha observado un incremento en el número de pacientes con ECJ, probablemente debido a una mayor vigilancia epidemiológica y al incremento en la esperanza de vida. Las herramientas de diagnóstico incluyen imágenes por resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones (PET-CT), electroencefalograma, así como evaluación del líquido cefalorraquídeo (LCR) con pruebas específicas como RT-QuIC, proteína tau (total e hiperfosforilada) y proteína 14-3-3, todas con alta sensibilidad para el diagnóstico de enfermedades priónicas.<sup>5</sup>

Pocos centros disponen de informes extensos relacionados con la ECJ. En Europa solo existen estudios de vigilancia epidemiológica. En América Latina, un estudio realizado en Argentina reportó 517 pacientes; 40.8 % cumplió con el diagnóstico definitivo o

probable.<sup>3</sup> En México, en 2007, un estudio identificó 15 casos con características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas.<sup>6</sup>

El objetivo de la presente investigación fue identificar las principales características clínicas y paraclínicas de pacientes que cumplieron con los criterios de probable ECJ, atendidos en un centro de referencia de tercer nivel en América Latina entre enero de 2014 y diciembre de 2019.

## Métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, no analítico, de un centro de referencia en la Ciudad de México. Se seleccionaron expedientes clínicos de sujetos diagnosticados con demencia rápidamente progresiva conforme a la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), referidos al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" entre enero de 2014 y diciembre de 2019. El protocolo de búsqueda incluyó el código CIE-10 A810 (enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, sin especificar) y el código F02 (demencia en otras enfermedades clasificadas en otra parte), para evitar perder sujetos inicialmente mal clasificados o con diagnóstico no actualizado.

Para el análisis se incluyeron únicamente casos que cumplieron con los criterios probables o posibles para ECJe formulados por el Consorcio Europeo de la Organización Mundial de la Salud en 1998 y 2017.<sup>7,8</sup>

Presentamos datos clínicos, demográficos, comorbilidades, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, infección previa, síntomas tempranos. Las manifestaciones clínicas se estratificaron en siete categorías: conductuales, cerebelosas, constitucionales, cognitivas, motoras, sensoriales y visuales.

Además, todos los pacientes debían contar con al menos un electroencefalograma, efectuado según las recomendaciones internacionales del Sistema 10-20, y con al menos una resonancia magnética con secuencias ponderadas en T1 y T2, imágenes

ponderadas por difusión (DWI) y recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR).<sup>9,10</sup> Los neurólogos evaluaron a los pacientes al ingreso y durante la hospitalización, y neurorradiólogos experimentados evaluaron todas las imágenes.

Mediante punción lumbar se obtuvieron muestras de LCR. Posteriormente, las muestras se analizaron con inmunoensayos para la detección de las proteínas. Se descartó la presencia de otra infección con un panel de reacción en cadena de la polimerasa (FilmArray® Panel Meningitis-Encefalitis).<sup>11</sup> La sensibilidad y especificidad notificadas de la prueba de Western blot para la proteína 14-3-3 en la ECJe son de 85-97 % y 84-97 %, respectivamente.<sup>12</sup> Debido al nivel socioeconómico de los pacientes, estas pruebas no fueron asequibles para la mayoría.

Adicionalmente, se utilizó una herramienta de apoyo en algunos pacientes para su correcta clasificación: PET-CT con 10-15 mCi de radiotrazador flúor-18 fluorodesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG), administrados en vena periférica, con adquisición de imagen 60 minutos después en un dispositivo híbrido Siemens™ Biograph 64 mCT.<sup>13</sup> Las imágenes fueron reconstruidas mediante el método iterativo ultraHD PET (Siemens™), visualizadas en una estación de trabajo multimodal de grado médico equipada con el programa SYNGO (Siemens™) y analizadas cualitativamente por dos expertos en neurociencia nuclear.<sup>13</sup>

Desafortunadamente, no se dispuso de autopsia cerebral, biopsia ni estudios genéticos. El comité de ética local aprobó el protocolo del estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los familiares o tutores legales según lo dictaminado por el comité de ética.

## Resultados

Se revisaron 100 expedientes de pacientes con diagnóstico de demencia rápidamente progresiva; 24 pacientes cumplieron con los criterios de ECJe y 75 % fue del sexo femenino; la edad media fue de  $59.29 \pm 11.67$  años (rango de 28 a 82) y la duración media de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario, de  $7.41 \pm 6.54$  meses. El nivel educativo se reportó como ninguno en 4.2 %, básico (leer y escribir) en 20.8 %, primaria en 16.7 %, secundaria en 29.2 %, con título profesional en 25 % y con posgrado en 4.2 %. En cuanto al estado civil, 29.2 % era soltero, 45.8 % casado, 12.5 % divorciado, 4.2 % se encontraba en unión libre y 8.3 % era viudo. En cuanto a las comorbilidades,

16.7 % presentó diabetes mellitus, 29.2 % hipertensión arterial y 20.8 % tabaquismo. Los datos clínicos y las pruebas diagnósticas se describen en la Tabla 1.

Veintidós pacientes presentaron uno o más de los considerados síntomas iniciales. Los cambios conductuales constituyeron la manifestación clínica más común (41.7 %), seguidos por las manifestaciones constitucionales (25 %) y cognitivas (12.5 %). Los síntomas que se presentaron con mayor frecuencia de forma simultánea fueron las alteraciones conductuales y las visuales.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes fueron heterogéneas. En cuanto a las cognitivas, la pérdida de memoria fue la más frecuente (60 %). Respecto al síndrome cerebeloso, la alteración de la marcha fue la más común (63.6 %), seguida de la ataxia de las extremidades (27 %). Los manifestaciones constitucionales más frecuentes fueron cefalea en tres pacientes y vértigo o mareo en dos. Los trastornos del sueño y los síntomas conductuales, que incluían agitación/irritabilidad, estuvieron presentes en 12 pacientes. Las manifestaciones sensoriales se presentaron como parestesias en 90 % de los pacientes y las alucinaciones constituyeron la principal manifestación visual ( $n = 4$ , 12.5 %). En la Tabla 2 se desglosa la prevalencia de todos los síntomas.

Se realizó electroencefalograma a la totalidad de los pacientes: los complejos de ondas delta representaron el hallazgo más prevalente (54.2 %). Otros hallazgos incluyeron ritmo de base theta y delta, disfunción general y ondas bifásicas-trifásicas; solo en un paciente se observó un patrón regular.

Se obtuvo resonancia magnética en 100 % de los pacientes. FLAIR, DWI y coeficiente de difusión aparente constituyeron las secuencias más utilizadas. El hallazgo más común fue hiperintensidad cortical en secuencias potenciadas en DWI y T2-FLAIR (83.3 %); el signo pulvinar fue evidente en 50 % de los pacientes (Figura 1). Se realizó PET en 70.8 % de los pacientes, con la cual se identificó hipometabolismo frontal en 37.5 % (Figura 2). La frecuencia y principales características de los estudios paraclínicos se detallan en la Tabla 3.

Se obtuvieron 10 muestras de LCR, de las cuales se observó positividad a la prueba de proteína tau total en siete, a la prueba de proteína 14-3-3 en cinco y a la prueba de proteína tau hiperfosforilada en tres. Además, un paciente notificó RT-QuIC positivo.

Posterior al egreso hospitalario, el seguimiento se llevó a cabo únicamente en cinco pacientes, en

**Tabla 1. Características clínicas y estudios de gabinete de 24 pacientes con posible enfermedad de Creutzfeldt-Jakob**

Caso	Sexo/edad	Síntomas	Resonancia magnética	Electroencefalograma	<sup>18</sup> F-FDG PET-CT	LCR
1	M/59	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento, depresión, signos visuales, signos piramidales y extrapiramidales	Restricción cortical de predominio occipital y ganglios basales de predominio izquierdo en DWI	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	TauT 1423 pg/mL
2	F/52	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento y psicosis	Hiperintensidad en núcleos de predominio izquierdo y restricción DWI en lóbulo frontal izquierdo	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	TauT y 14-3-3 positivas
3	F/64	Desorientación y cambios de comportamiento	Atrofia cortical y subcortical con hiperintensidades frontoparietales y restricción de la difusión en los núcleos izquierdos de la base	Ondas bifásicas-trifásicas	-	-
4	F/59	Cambios de comportamiento, depresión, alteraciones de la marcha, lenguaje y alucinaciones	Hiperintensidad cortical difusa en DWI en ambos hemisferios cerebrales, predominio insular y frontal, así como en núcleos de la base	Disfunción	Hipometabolismo grave frontotemporal bilateral y occipital derecho	-
5	F/63	Alteraciones de la marcha, lenguaje y alucinaciones	Atrofia general cortical	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	-	-
6	F/64	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento y alteraciones de la marcha	T2-FLAIR hiperintensidad en núcleos de la base	Normal	Hipometabolismo generalizado	-
7	F/49	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento y alteraciones de la marcha	T2-FLAIR hiperintensidad cortical bilateral frontal y signo "del palo de hockey"	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado, más evidente en hemisferio izquierdo	-
8	F/40	Cefalea, demencia rápidamente progresiva y alteraciones de la marcha	T2-FLAIR hiperintensidad cortical bilateral frontal y signo "del palo de hockey"	Disfunción generalizada	-	-
9	F/61	Cambios de comportamiento y crisis epilépticas	T2-FLAIR hiperintensidad cortical bilateral frontal y en núcleos de la base	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	-	-
10	F/59	Demencia rápidamente progresiva y cambios de comportamiento	Atrofia cortical y subcortical simétrica de los lóbulos frontales	Disfunción generalizada	Hipometabolismo frontotemporal bilateral	TauT: 1749 pg/mL 14-3-3: 61905 pg/mL
11	F/54	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento y mioclonías	Atrofia cortical y subcortical simétrica frontal y temporal bilateral, T2 hiperintensidad cortical bilateral frontal bilateral y signo "del palo de hockey"	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo frontal bilateral	-
12	F/82	Alteración de la marcha, temblor y rigidez	Atrofia generalizada e hiperintensidad T2-FLAIR frontal bilateral cortical y signo "del palo de hockey"	Disfunción generalizada grave	Hipometabolismo frontal y cerebeloso bilateral	-

(Continúa)

**Tabla 1. Características clínicas y estudios de gabinete de 24 pacientes con posible enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (continuación)**

Caso	Sexo/ edad	Síntomas	Resonancia magnética	Electroencefalograma	<sup>18</sup> F-FDG PET-CT	LCR
13	F/53	Alteraciones de la marcha, temblor y rigidez	Atrofia generalizada e hiperintensidad T2-FLAIR frontal bilateral cortical y signo "del palo de hockey"	Ondas bifásicas-trifásicas	-	TauT: 400 pg/ml RT-QuIC positiva
14	F/53	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento y mioclonías	Atrofia generalizada con predominio frontal y temporal e hiperintensidad cortical T2-FLAIR generalizada	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	-
15	M/28	Cambios de comportamiento y mioclonías	Atrofia generalizada e hiperintensidad T2-FLAIR en núcleos de la base	Disfunción moderada generalizada	Hipometabolismo generalizado	-
16	F/60	Demencia rápidamente progresiva y alucinaciones	Atrofia generalizada	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	pTau: 1692 pg/mL
17	F/56	Dolor de cabeza, cambio de comportamiento y demencia rápidamente progresiva	Normal	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	pTau: 4008 pg/mL
18	M/68	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento y crisis epilépticas	T2-FLAIR hiperintensidad en ganglios basales, lóbulos frontal, temporal y parietal	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo parietal bilateral	-
19	M/53	Demencia rápidamente progresiva y síndrome constitucional	T2-FLAIR hiperintensidad en lóbulos temporal y parietal derecho	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	14-3-3: positiva
20	M/57	Demencia rápidamente progresiva y alucinaciones	T2-FLAIR hiperintensidad en lóbulos frontal, temporal, parietal, occipital y núcleos derechos de la base	Disfunción generalizada grave	Hipometabolismo generalizado con hipermetabolismo occipital	-
21	F/77	Demencia rápidamente progresiva y alteración de la marcha	T2-FLAIR hiperintensidad en corteza frontotemporal bilateral de predominio izquierdo y núcleos basales, signo "del palo de hockey"	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	-
22	M/66	Vértigo y demencia rápidamente progresiva	T2-FLAIR hiperintensidad en núcleos basales y ribete cortical frontal bilateral	Disfunción generalizada grave	-	TauT y 14-3-3 positivas
23	F/67	Dolor de cabeza y alucinaciones	Atrofia generalizada y del núcleo caudado, hiperintensidad T2-FLAIR en núcleos de la base, ribete cortical de predominio derecho y occipital bilateral	Ondas bifásicas-trifásicas	-	TauT 4052 pTau 53.35, 14.3.3: 2.9 pg/mL
24	F/79	Alteraciones de la marcha y demencia rápidamente progresiva	Ribete cortical con predominio occipital bilateral, frontales temporales y núcleos de la base derechos	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	-	TauT positiva 14-3-3: 3.6 pg/mL

F: femenino; M: masculino; PET-CT: tomografía por emisión de positrones; <sup>18</sup>F-FDG: F-18 fluorodesoxiglucosa; LCR: líquido cefalorraquídeo; TauT: proteína tau total; pTau: proteína tau hiperfosforilada; 14-3-3: proteína 14-3-3; RT-QuIC: *real-time quaking-induced conversion*.

**Tabla 2.** Frecuencia de las principales manifestaciones clínicas de 24 pacientes con posible enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Síntomas	n	%
Demencia progresiva	20	83.3
Psicosis	10	41.6
Síndrome cerebeloso	11	45.8
Manifestaciones motoras	3	12.5
Alteraciones visuales	6	25
Alteración del sueño, somnolencia y síntomas conductuales	12	50
Alteraciones del habla	10	41.6
Cefalea	3	12.5
Crisis epilépticas	15	62.5
Trastornos del movimiento	14	58.3
Temblor	14	58.3
Parkinsonismo	8	33.3
Corea	2	8.3
Miclonías	11	45.8
Síndrome sensitivo	5	20.8

quienes la supervivencia media desde el inicio de los síntomas hasta el fallecimiento fue de 5.8 meses.

## Discusión

La ECJ es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y fatal causada por priones, que por su incidencia es considerada rara.<sup>2,14</sup> Este estudio pretende describir las características clínicas y los resultados de las pruebas auxiliares de pacientes que cumplieron con criterios de probable ECJe en un periodo de seis años.

La edad media de los pacientes fue similar a la informada en el estudio de Mackenzie *et al.*,<sup>5</sup> pero no coincidió con la indicada en el de Velásquez Pérez *et al.*,<sup>14</sup> quienes registraron un rango de 23 a 75 años, con una media de 49 años. La incidencia global de la ECJe reporta un pico a los 65 años, consistente con nuestros hallazgos. En nuestra serie predominó el sexo femenino, en un estudio de vigilancia epidemiológica efectuado en Argentina se reportó una distribución equitativa, mientras que en Austria se no identificaron diferencias significativas entre los sexos.<sup>3,5</sup>

Si bien los síntomas iniciales referidos en nuestro estudio y en el de Velásquez Pérez *et al.*<sup>14</sup> fueron

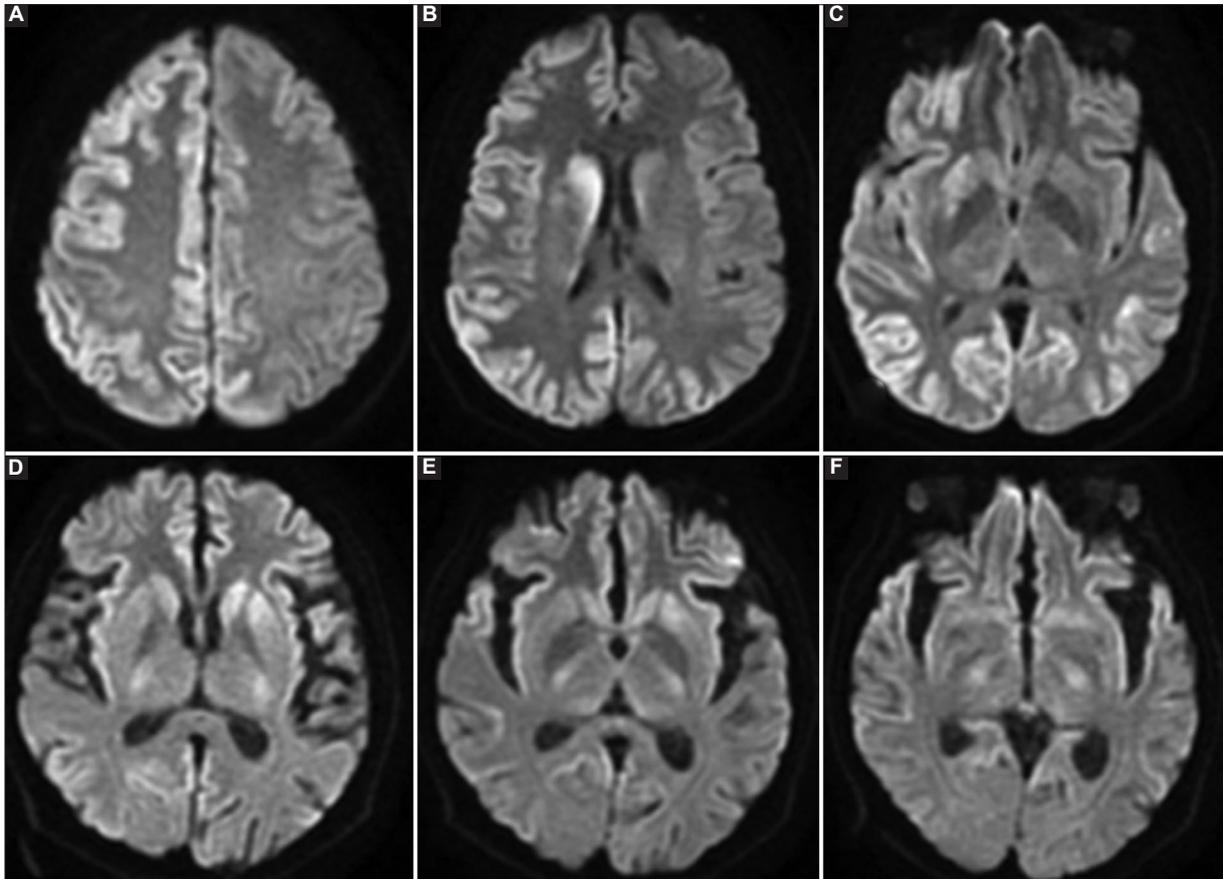
**Tabla 3.** Principales hallazgos en resonancia magnética, electroencefalograma y tomografía por emisión de positrones en 24 pacientes con posible enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

	n	%
Imagen de resonancia magnética	24	100
Hiperintensidad cortical	20	83.3
Hiperintensidad frontal	16	66.7
Simétrica	9	37.5
Asimétrica	7	29.2
Hiperintensidad parietal	5	20.8
Simétrica	1	4.2
Asimétrica	4	16.7
Hiperintensidad temporal	5	20.8
Simétrica	1	4.2
Asimétrica	4	16.7
Hiperintensidad occipital	2	8.3
Simétrica	1	4.2
Asimétrica	1	4.2
Signo pulvinar	12	50
Signo "del palo de hockey"	5	20.8
Normal	1	4.2
Electroencefalograma	24	100
Ondas theta	9	37.5
Ondas delta	13	54.2
Ondas bifásicas-trifásicas	11	45.8
Anomalías generales de las ondas	5	20.8
Normal	1	4.2
Tomografía de emisión de positrones	17	70.8
Hipometabolismo frontal	9	37.5
Hipometabolismo parietal	6	25
Hipometabolismo temporal	6	25
Hipometabolismo occipital	1	4.2
Hipometabolismo núcleos de la base	6	25
Hipometabolismo generalizado	5	20.8

similares, difirieron en el tiempo transcurrido desde su inicio hasta la primera consulta: los pacientes reseñados por esos autores buscaron atención médica de uno a dos meses después del inicio de los síntomas; en cambio, el tiempo transcurrido en nuestros pacientes fue de 7.41 meses.

Las manifestaciones clínicas tempranas más frecuentes fueron conductuales, constitucionales, cerebelosas y cognitivas, las cuales coinciden con las descritas en la literatura y con los hallazgos de Gao Chen *et al.*<sup>15</sup>

La manifestaciones conductuales incluyen síntomas neuropsiquiátricos como apatía, depresión, irritabilidad, euforia, trastornos del sueño y psicosis; en nuestro estudio constituyeron 41.7 % de los síntomas iniciales. Los síntomas cognitivos son característicamente una de las manifestaciones iniciales más comunes de la enfermedad;<sup>15,16</sup> no obstante, en esta serie solo representaron 12.5 %. Este hallazgo podría



**Figura 1.** A-C: caso 7. Imágenes axiales ponderadas en difusión en las que se observa hiperintensidad de señal difusa en la corteza cerebral, predominantemente en el hemisferio derecho, así como en el cuerpo estriado derecho. D-F: caso 11. Imágenes axiales ponderadas en difusión en las cuales puede apreciarse hiperintensidad de señal difusa en la corteza cerebral bilateral, cuerpos estriados y, en menor grado, en tálamo.

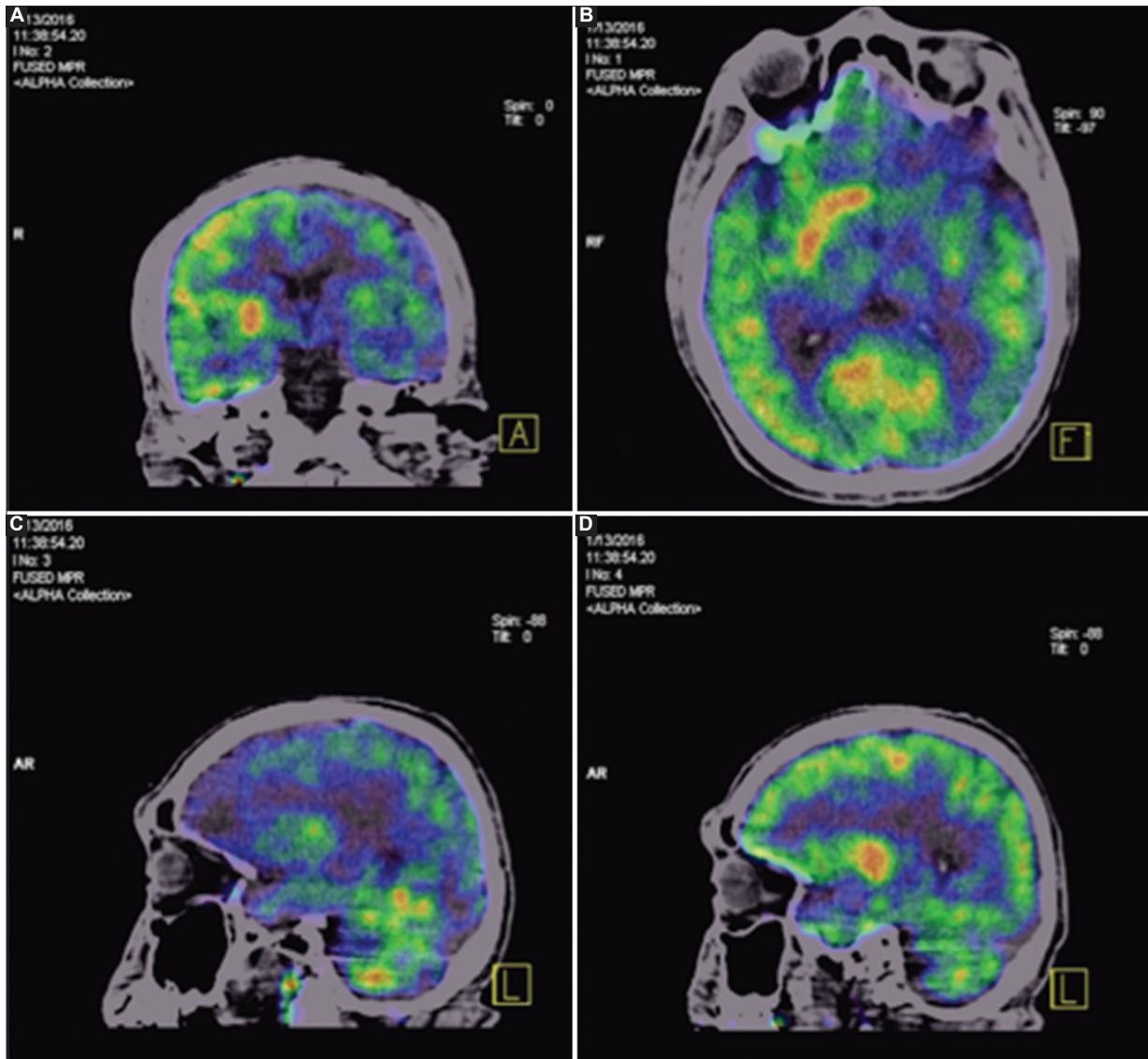
estar relacionado con la menor preparación escolar de nuestra población. Estos síntomas cognitivos incluyeron disfunción de la función cortical superior, alteraciones de la memoria y del habla, deterioro del juicio, apraxia y afasia.<sup>1,9,17</sup>

En cuanto a los síntomas motores, más de 74 % de los pacientes suele presentar mioclonías en algún momento de la enfermedad, pero no necesariamente como síntoma inicial.<sup>18</sup> Ningún paciente manifestó síntomas motores al momento del diagnóstico, pero algunos los desarrollaron posteriormente. En cuanto a las alteraciones cerebelosas, en la literatura se describe que pueden presentarse como síntomas iniciales hasta en 40 % de los pacientes;<sup>12</sup> en nuestro estudio, cuatro pacientes (16.7 %) presentaron síntomas cerebelosos tempranos.

Los complejos de ondas en rango delta fue el hallazgo más común en el electroencefalograma; en la literatura especializada se informa que los complejos de ondas agudas periódicas consisten en ondas agudas simples (incluidas ondas bifásicas y trifásicas)

o complejos de picos mixtos. Las polipuntas y las ondas más lentas con una duración típica constituyen las alteraciones características en el electroencefalograma de pacientes con ECJ.<sup>19</sup>

Los hallazgos de la resonancia magnética se asemejan a los universalmente descritos, destacando las hiperintensidades corticales, más evidentes en las secuencias potenciadas por DWI en las regiones frontal y occipital; así como los signos de afectación de estructuras profundas como el tálamo, núcleo caudado y giro cingulado. Si bien en la PET-CT es frecuente el hipometabolismo frontal, nuestros resultados fueron notablemente heterogéneos: en todos los pacientes se observó afectación en el cerebelo y en los lóbulos cerebrales, en algunos casos de forma bilateral y en otros con inicio marcadamente unilateral, como se describe en la Figura 2, lo cual no es infrecuente.<sup>20-22</sup> Los pacientes de nuestra serie también presentaron afectación del cuerpo estriado.



**Figura 2.** A-D: se obtuvo PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG en un paciente con hipometabolismo generalizado de patrón asimétrico en la corteza cerebral: en el hemisferio izquierdo se aprecia disminución en la captación del radiotrazador en el cuerpo estriado, con amputación del putamen y núcleo caudado ipsilateral. La captación del radiotrazador en el lado derecho es normal.

Dado que para la ECJ no existe tratamiento curativo ni medidas preventivas, se debe considerar el manejo sintomático de las posibles manifestaciones clínicas;<sup>18</sup> además, en la actualidad solo se dispone de pruebas invasivas para confirmar la ECJ.

La primera limitación de este estudio estribó en que ninguno de los pacientes tenía confirmación patológica con biopsia cerebral, el estándar de oro para el diagnóstico. En segundo lugar, no todos los pacientes contaban con identificación de proteínas, si bien la positividad a la prueba de la proteína 14-3-3 en el LCR y el electroencefalograma estándar fueron marcadores esenciales de probable ECJ. Otra limitación

en nuestro país es el acceso médico restringido a las pruebas para confirmar la enfermedad y los costos de estas. Por lo tanto, debería promoverse la realización de autopsias a las personas que fallecen con criterios clínicos de ECJ.

ECJe es una enfermedad priónica que causa demencia rápidamente progresiva. En consonancia con los estudios de cohortes de ECJe ya publicados, concluimos que existe heterogeneidad clínica significativa respecto a los síntomas iniciales. Los hallazgos en los exámenes de laboratorio, el electroencefalograma, la resonancia magnética y la PET-CT fueron

consistentes con los informados en la literatura mundial.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

## 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 la aprobación del comité de ética para el análisis y publicación de los datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

1. Iwasaki, Y. The Braak hypothesis in prion disease with a focus on Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2020;40:436-449.
2. Uttley, L, Carroll C, Wong R, Hilton D, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:e2-e10.
3. Begué C, Martinetto H, Schultz M, Rojas E, Romero C, D'Giano C, et al. Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance in Argentina, 1997-2008. *Neuroepidemiology*. 2011;37:193-202.
4. Mackenzie G, Will R. Creutzfeldt-Jakob disease: recent developments. *F1000Res*. 2017;6:2053.
5. Stehmann C, Sarros S, Senesi M, Lewis V, Simpson M, McLean C, et al. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Australia: update to December 2017. *Commun Dis Intell* (2018). 2019;43.
6. Velásquez-Pérez L, Rembao-Bojórquez D, Guevara J, Guadarrama-Torres R, Trejo-Contreras A. Creutzfeldt-Jakob disease in Mexico. *Neuropathology*. 2007;27:419-428.
7. Cardoso-Fragoso D, da Mota-Gonçalves-Filho A, Tores-Pacheco F, Roldi-Barros B, Aguiar-Littig I, Nunes R, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging patterns and their differential diagnosis. *Radiographics*. 2017;37:234-257.
8. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry R, Haman A, Torres-Chae C, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology*. 2011;76:1711-1719.
9. Gaudino S, Gangemi E, Colantonio R, Botto A, Ruberto E, Calandrelli R, et al. Neuroradiology of human prion diseases, diagnosis and differential diagnosis. *Radiol Med*. 2017;122:369-385.
10. Knight R. Brain MRI studies in prion disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:10-11.
11. Briones-Torres CA, Echeverría-Vargas JA, García-Ramos GS, Noffal-Nuño V, Pérez- Jáuregi J. Estudio de las proteínas 14-3-3 y Tau como biomarcadores en pacientes con enfermedades neurodegenerativas de origen no determinado. Experiencia en el laboratorio de Patología Clínica de Médica Sur. *Med Sur*. 2014;21:116-119.
12. Van Everbroeck B, Boons J, Cras P. Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;107:355-360.
13. Renard D, Castelnovo G, Collombier L, Thouvenot E, Boudousq V. FDG-PET in Creutzfeldt-Jakob disease: analysis of clinical-PET correlation. *Prion*. 2017;11:440-453.
14. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar J, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol*. 2012;11:618-628.
15. Geo C, Shi Q, Tian C, Chen C, Han J, Zhou W, et al. The epidemiological, clinical, and laboratory features of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients in China: surveillance data from 2006 to 2010. *PLoS One*. 2011;6:e24231.
16. Krasnianski A, Kaune J, Jung K, Kretzschmar H, Zerr I. First symptom and initial diagnosis in sporadic CJD patients in Germany. *J Neurol*. 2014;261:1811-1817.
17. Knight R. Creutzfeldt-Jakob disease: a rare cause of dementia in elderly persons. *Clin Infect Dis*. 2006;1;43:340-346.
18. Villemeur T. Creutzfeldt-Jakob disease. En: *Handbook of clinical neurology*. 2013.
19. Wieser H, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:935-951.
20. Xing X, Zhang J, Zhu F, Ma L, Yin D, Jia W, et al. Comparison of diffusion-weighted MRI with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT and electroencephalography in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurosci*. 2012;19:1354-1357.
21. Urwin P, Mackenzie J, Llewelyn C, Will R, Hewitt P. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: updated results of the UK Transfusion Medicine Epidemiology Review Study. *Vox Sang*. 2016;110:310-316.
22. Renard D, Castelnovo G, Collombier L, Thouvenot E, Boudousq V. FDG-PET in Creutzfeldt-Jakob disease: analysis of clinical-PET correlation. *Prion*. 2017;11:440-453.

# Cáncer colorrectal. Variantes génicas en la vía de señalización BMP y ancestría en población mexicana

Jorge Haro-Santa-Cruz,<sup>1</sup> Valentina Colistro,<sup>2</sup> Sergio Cárdenas-Cadena,<sup>3</sup> Pedro Luna-Pérez,<sup>4</sup> Irma S. García-González,<sup>5</sup> Mónica Sans,<sup>6</sup> Ángel Carracedo,<sup>7</sup> Raquel Cruz,<sup>7</sup> Edmundo Castelán-Maldonado,<sup>4</sup> Carlos Murillo-Martínez,<sup>3</sup> Yolanda Jaramillo-Rodríguez,<sup>8</sup> Gissela Borrego-Soto,<sup>3</sup> Pablo Ruiz-Flores,<sup>1</sup> Rocío Ortiz-López<sup>3</sup> y Augusto Rojas-Martínez<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Coahuila, México; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; <sup>3</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, Nuevo León, México; <sup>4</sup>Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; <sup>5</sup>Unidad Médica de Alta Especialidad 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Nuevo León, México; <sup>6</sup>Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; <sup>7</sup>Grupo de Medicina Xenómica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; <sup>8</sup>Unidad Médica de Alta Especialidad 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Coahuila, México

## Resumen

**Introducción:** Variantes génicas relacionadas con la vía de señalización de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP2, BMP4, GREM1, SMAD7) se han asociado a cáncer colorrectal, principalmente en poblaciones caucásicas. **Objetivo:** Describir la asociación de variantes en miembros de la vía BMP en población mexicana, caracterizada por su ancestría indoamericana y caucásica. **Métodos:** Se realizó el genotipado de 1000 casos de cáncer colorrectal y 1043 individuos de control reclutados en la Ciudad de México, Monterrey y Torreón mediante la plataforma Sequenom. Con análisis univariados y multivariados se estudiaron las asociaciones entre cáncer colorrectal y variantes. **Resultados:** Las variantes rs4444235, rs12953717 y rs4939827 replicaron la asociación con la neoplasia ( $p \leq 0.05$ ). La ascendencia caucásica mostró asociación con el tumor. **Conclusiones.** El estudio mostró las asociaciones entre cáncer colorrectal y las variantes SMAD7 y BMP4, así como con el componente caucásico de la mezcla étnica.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer colorrectal. Estudio de asociación. México. Polimorfismos de nucleótido simple. Proteínas morfogenéticas óseas.

## Colorectal cancer. Genetic variants in BMP signaling pathway and ancestry in the Mexican population

## Abstract

**Introduction:** Genetic variants related to bone morphogenetic proteins (BMP2, BMP4, GREM1, SMAD7) signaling pathway have been associated with colorectal cancer, mainly in Caucasian populations. **Objective:** To describe the association of variants in members of the BMP signaling pathway in a Mexican population, characterized by its indigenous American and Caucasian ancestry. **Methods:** Genotyping of 1,000 colorectal cancer cases and 1,043 control individuals recruited in Mexico City, Monterrey, and Torreón was carried out using the Sequenom platform. Associations between colorectal cancer and variants were studied with univariate and multivariate analyses. **Results:** Variants rs4444235, rs12953717 and rs4939827 replicated

### \*Correspondencia:

Augusto Rojas-Martínez  
E-mail: [augusto.rojasmtz@tec.mx](mailto:augusto.rojasmtz@tec.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: 23-05-2022

Fecha de aceptación: 09-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000185

Gac Med Mex. 2022;158:419-424

Disponible en PubMed

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

the association with the neoplasm ( $p \leq 0.05$ ). Caucasian ancestry showed association with the tumor. **Conclusions:** The study replicated the associations between colorectal cancer and SMAD7 and BMP4 variants, with an association being observed with the Caucasian component of the ethnic mix.

**KEYWORDS:** Colorectal cancer. Association study. Mexico. Single-nucleotide polymorphisms. Bone morphogenetic proteins.

## Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tumor más prevalente en el mundo. La incidencia y la mortalidad del cáncer colorrectal en México ascienden a 10.6 y 5.4/100 000 habitantes, respectivamente.<sup>1</sup> El CCR es una enfermedad compleja que abarca desde la transformación de la mucosa normal, hasta una neoplasia maligna en múltiples etapas que altera diversos mecanismos genéticos y epigenéticos de la vías de señalización.<sup>2</sup> Estudios de ligamiento génico y de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) han identificado variantes comunes y raras relacionadas con más de 50 genes que confieren riesgo de CCR.<sup>3</sup> Las variantes comunes pueden conferir diferentes magnitudes de riesgo en las distintas poblaciones debido a diferencias en frecuencias alélicas, factores ambientales, etcétera.<sup>4,5</sup> Estudios en poblaciones europeas y asiáticas han demostrado asociaciones entre CCR y polimorfismos de nucleótido simple (SNP, *single nucleotide polymorphism*) implicados en la vía de señalización TGF- $\beta$ /BMP, que involucran a *TGFB1*, *SMAD7*, *BMP4*, *BMP2*, *GREM1*, etcétera.<sup>6,7</sup> Es importante comprender los efectos de estos SNP en CCR en poblaciones latinoamericanas.<sup>8</sup>

Realizamos un estudio de casos y controles de sujetos de tres ciudades mexicanas para analizar las asociaciones entre CCR y las variantes rs12953717, rs4939827, rs11874392, rs961253, rs4779584, rs11632715 y rs4444235, seleccionadas después de revisar los SNP relacionados con CCR en estudios de asociación del genoma completo en población española, debido a la contribución de este componente étnico en la población mexicana.<sup>7,9-12</sup>

## Métodos

El estudio fue aprobado por los comités de ética de cada institución participante:

- Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, HU-UANL (BI10-003).
- Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS (R-2012-785-032)

- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (CMN2012-001).

Se dispuso de 1000 muestras de ADN extraído de sangre periférica de pacientes con reporte patológico de CCR y de 1043 muestras de control. Las muestras de ADN fueron recolectadas entre diciembre de 2010 y agosto de 2012 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México (74.6 %); Unidad Médica de Alta Especialidad 25 del IMSS y HU-UANL en Monterrey, Nuevo León (22.7 %); Unidad de Medicina Familiar 16 y Unidad Médica de Alta Especialidad 71 del IMSS, así como Hospital Universitario de Torreón, Coahuila (2.7 %). Las muestras de control se reclutaron en Ciudad de México, Monterrey y Torreón (72.6, 25.9 y 1.5 %, respectivamente).

El cuestionario clínico incluyó datos de edad, sexo, patología, antecedentes familiares, datos socioeconómicos y factores de riesgo para estudiar variables externas y estratificar los resultados. Según los estándares de la Organización Mundial de la Salud, la obesidad se definió como índice de masa corporal  $> 30$ . Se excluyeron los casos sospechosos sin informes de patología, así como los casos y controles con antecedentes familiares de CCR, para controlar los efectos de variantes de alta penetrancia relacionadas con el tumor. Se incluyeron sujetos con antecedentes familiares de neoplasias no relacionados con CCR. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes.

El ADN genómico de las muestras de sangre periférica se aisló con el kit Wizard® (Promega, Madison, Wisconsin). Con la plataforma Sequenom® (San Diego, California) se realizó el genotipado de las variantes SNP de rs4444235 (cromosoma 14q22.2, SNP intergénico cerca del extremo 5' de *BMP4*); rs4779584 y rs11632715 (cromosoma 15q13.3, SNP intergénicos entre *SCG5* y *GREM1*); rs12953717, rs4939827 y rs11874392 (cromosoma 18q21, SNP intrónicos en *SMAD7*); y rs961253 (cromosoma 20p12.3, SNP intergénico cerca del extremo 5' de *BMP2*).

El tamaño muestral se calculó considerando la frecuencia de alelos menores reportada en los controles,

con lo cual se logró una potencia superior a 0.99 y un nivel de significación de 0.05. Se describieron las principales características demográficas de la muestra y se analizaron las diferencias significativas de las categorías de cada variable entre casos y controles mediante las pruebas chi cuadrada y ANOVA. La totalidad de los análisis y las representaciones gráficas se realizaron con el programa R versión 3.6.1.<sup>13</sup>

Se estudiaron desviaciones del equilibrio de Hardy-Weinberg en los controles. Se probaron las asociaciones entre CCR y las variantes rs4444235, rs4779584, rs11632715, rs4939827, rs12953717 y rs961253 mediante regresión logística univariada, y se estimaron los valores de razones de momios (RM). Para los modelos logísticos univariados se utilizó la condición caso/control como variable de respuesta (dicotómica) y cada uno de los polimorfismos como únicas variables explicativas.

Debido a la probable relevancia biológica para el fenotipo canceroso, también se realizaron análisis de regresión logística múltiple para cada SNP *versus* CCR y covariables, incluyendo en el modelo cada SNP (codificados bajo el modelo *log-add*) y las covariables seleccionadas (sexo, edad, obesidad, antecedentes no familiares de CCR, sedentarismo y ancestría). La significación se evaluó en función de los valores de p de dos colas después de la corrección por prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, considerando valores de  $p \leq 0.05$  como significativos en todos los análisis, los cuales se realizaron con el programa PLINK.<sup>14</sup>

La ancestría individual se evaluó utilizando el programa ADMIXTURE versión 1.3.1,<sup>15</sup> usando un subconjunto de 31 000 SNP del microarreglo Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0, con una muestra de 1712 sujetos (831 casos y 881 controles).<sup>8</sup> Se establecieron tres poblaciones ancestrales para el análisis de la población mexicana.<sup>16</sup> Estos análisis incluyeron muestras de ascendencia europea y africana de HAPMAP,<sup>17</sup> así como muestras de nativos americanos.<sup>18</sup> Se obtuvo la ascendencia individual de las muestras mexicanas y se incluyó el valor de la ascendencia europea como covariable en el análisis multivariado mencionado.

## Resultados

Todas las variantes mostraron equilibrio de Hardy-Weinberg, excepto la variante rs11874392 (gen *SMAD7*), que se descartó para los estudios posteriores. Los análisis bivariados de CCR y cada

covariable de riesgo no genético mostraron asociaciones de CCR con el sexo (a favor de los varones), edad avanzada, obesidad, antecedentes familiares de cáncer no colorrectal, sedentarismo y ascendencia (Tabla 1 y Figura 1). Los análisis de ancestría mostraron una diferencia de proporciones de ascendencia europea entre casos y controles (42.2 y 38.4 %, respectivamente). Esa diferencia se complementó con una mayor ascendencia indoamericana en los controles (Figura 1). La ascendencia africana no mostró diferencias entre casos y controles. Estos resultados son consistentes con la mayor incidencia de CCR en europeos que en pobladores originarios de América, y la significación justificó incluir a la ancestría como covariable en los análisis multivariados.

Los análisis de asociación, poscorrección de Bonferroni, mostraron asociación entre CCR y las variantes rs4444235 (cercana a *BMP4*), rs4939827 y rs12953717 (variantes intrónicas de *SMAD7*). Las variantes restantes no mostraron asociación posterior a la corrección (Tabla 2). Después de ajustar las covariables, la regresión logística múltiple confirmó la asociación de CCR con las mismas variantes de *BMP4* y *SMAD7* (Tabla 3).

## Discusión

Este estudio replica las asociaciones de CCR con las variantes rs4939827 y rs12953717 localizadas en *SMAD7* y la variante rs4444235 cercana a *BMP4*, y corrobora las asociaciones entre CCR y genes de la vía de señalización TGF- $\beta$ /BMP reportada en poblaciones caucásicas y asiáticas, con lo cual se constata la relevancia biológica de estos polimorfismos comunes en la susceptibilidad a CCR.<sup>19,20</sup> No se observaron asociaciones de CCR con otras variantes estudiadas (*BMP2* y *GREM1*), posiblemente por las diferencias de frecuencias alélicas prevalentes en los mexicanos resultantes del mestizaje.<sup>21</sup>

Las variantes intrónicas de *SMAD7* mostraron mayor relevancia. Los valores de asociación y de RM de rs12953717 son similares a los reportados por Ho *et al.*, Slattery *et al.*, Pittman *et al.* y Broderick *et al.*, quienes establecieron que el alelo T, que disminuye la expresión del gen, es un alelo de riesgo de CCR.<sup>4,11,22,23</sup> El alelo protector C fue más prevalente en la población analizada, a diferencia de las poblaciones caucásicas y de la base de datos 1000 Genomes Project.<sup>11,22,24-27</sup> La variante T se asocia significativamente a tumores rectales ( $p = 0.002$ ,

**Tabla 1. Asociaciones entre covariables no genéticas y cáncer colorrectal en población mexicana**

Variable	Afectados		No afectados		Total		RM	IC 95 %	p
	n	%	n	%	n	%			
Sexo									
Hombre	521	52.1	658	63.15	1179	57.74	0.6347	0.53-0.75	< 0.0001
Mujer	479	47.9	384	36.8	863	42.26			
Edad (años)									
< 20	6	0.6	76	7.29	82	4.02	3.638	3.27-4.04	< 0.0001
21-30	24	2.4	373	35.8	397	19.44			
31-40	94	9.4	291	27.93	385	18.85			
41-50	195	19.5	198	19	393	19.25			
51-60	336	33.6	84	8.06	420	20.57			
60-70	343	34.3	18	1.73	361	17.68			
> 70	2	0.2	2	0.19	4	0.20			
Obesidad	203	20.8	63	6.05	266	13.2	4.087	3.03-5.50	< 0.0001
Estilo de vida sedentario	299	30.5	384	36.89	683	33.81	0.753	0.62-0.90	0.003
Antecedentes familiares de cáncer no colorrectal	561	50.7	342	33.7	903	42.02	2.024	1.69-2.42	< 0.0001

**Tabla 2. Resultados de la regresión logística univariada entre polimorfismos de nucleótido simple y cáncer colorrectal en población mexicana**

Cromosoma	SNP	FAM Afectados	FAM No afectados	FAM Todos	A1	A2	RM	L95	U95	p*	p ajustada**
14q22.2 ( <i>BMP4</i> )	rs4444235	0.272	0.224	0.2477	T	C	1.287	1.117	1.482	0.0004749	0.003799
15q13.3 ( <i>GREM1</i> )	rs4779584	0.305	0.280	0.2925	T	C	1.135	0.9915	1.3	0.06638	0.531
15q13.3 ( <i>GREM1</i> )	rs11632715	0.389	0.391	0.3905	G	Un	0.9854	0.8677	1.119	0.8212	1
18q21.1 ( <i>SMAD7</i> )	rs4939827	0.298	0.242	0.27	T	C	1.318	1.148	1.514	8.94E-05	0.0007156
18q21.1 ( <i>SMAD7</i> )	rs12953717	0.264	0.209	0.2365	T	C	1.346	1.165	1.554	5.352E-05	0.0004281
20p12.3 ( <i>BMP2</i> )	rs961253	0.512	0.480	0.4963	C	Un	1.141	1.008	1.292	0.03768	0.3015

\*Valores brutos. \*\*Valores ajustados por la prueba de Bonferroni.

A1: alelo 1; A2: alelo 2; C: citosina; FAM: frecuencia alélica menor; G: guanina; L95: límite inferior del intervalo de confianza de 95%; NO: no observado; RM: razón de momios; SNP: *single nucleotide polymorphism*; T: timina; límite superior del intervalo de confianza de 95%.

RM = 4.85).<sup>26</sup> Pittman *et al.* y Slattery *et al.* obtuvieron resultados similares cuando ajustaron sus estudios con las covariables edad, sexo y antecedentes familiares.<sup>11,22</sup> También se ha observado que la asociación entre rs12953717 y el riesgo de CCR puede modificarse con el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el tabaquismo, el índice de masa corporal y el historial de pólipos.<sup>28</sup> Respecto a la variante rs4939827 también se ha reportado un efecto genético considerable en cáncer rectal en portadores del alelo T.<sup>26,29</sup> De nuevo, se observan diferencias en las frecuencias alélicas: el alelo protector C es más prevalente en la población mexicana que la reportada en 1000 Genomes Project.<sup>24</sup>

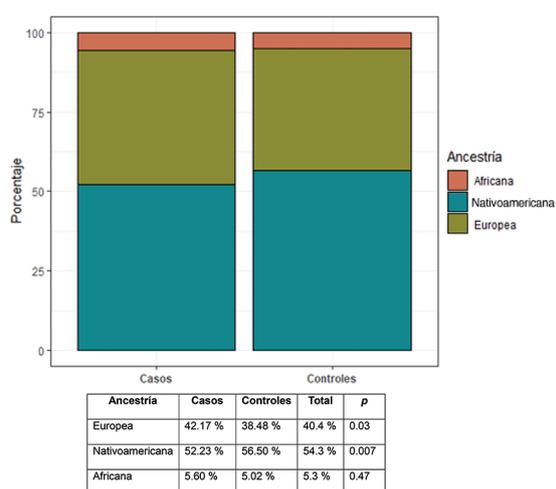
La proteína SMAD7 es un antagonista de la vía de señalización TGF- $\beta$  que interfiere con el ensamblaje del complejo SMAD2/SMAD4 y afecta las respuestas inflamatorias dependientes de NF- $\kappa$ B.<sup>30,31</sup> SMAD7 es un modulador de las acciones inflamatorias y tróficas del TGF- $\beta$  en la mucosa intestinal y su expresión alterada por variantes intrónicas puede explicar su papel en el CCR.<sup>30,31</sup>

También hay asociación entre rs4444235 (*locus BMP4*) y CCR (Tablas 2 y 3). Los componentes de la señalización BMP involucrados en el riesgo de CCR podrían comprender otros genes como *SMAD4*, *BMP1A*, *GREM1*, *BMP2* y *LAMA7*.<sup>32</sup> Existen variantes causales de CCR que no involucran la vía BMP/

**Tabla 3.** Análisis de regresión logística múltiple ajustando por sexo, edad, obesidad, estilo de vida sedentario, antecedentes familiares y ascendencia para el cáncer no colorrectal en población mexicana

Cromosoma	SNP	A1	RM	L95	U95	p	p ajustada
14q22.2 ( <i>BMP4</i> )	rs4444235	T	1.285	1.102	1.498	0.001344	0.01076
15q13.3 ( <i>GREM1</i> )	rs4779584	T	1.145	0.9874	1.328	0.07311	0.5849
15q13.3 ( <i>GREM1</i> )	rs11632715	G	0.9627	0.8368	1.108	0.5947	1
18q21.1 ( <i>SMAD7</i> )	rs4939827	T	1.317	1.133	1.531	0.0003339	0.001882
18q21.1 ( <i>SMAD7</i> )	rs12953717	T	1.342	1.147	1.57	0.0002353	0.002671
20p12.3 ( <i>BMP2</i> )	rs961253	C	1.149	1.003	1.317	0.04584	0.3667

A1: alelo 1; C: citosina; G: guanina; L95: límite inferior del intervalo de confianza de 95%; RM: razón de momios; SNP: *single nucleotide polymorphism*; T: timina; U95: límite superior del intervalo de confianza de 95%.



**Figura 1.** Proporciones de ascendencia en casos y controles.

*SMAD7* y que están relacionadas con los genes *APC* y *CDH1* y algunos miembros de la vía *Wnt*.<sup>33</sup>

Para evaluar el papel de la ascendencia en el riesgo de CCR, se incluyó la ascendencia europea como covariable (Tabla 3). Nuevamente, las variantes rs4444235, rs4939827 y 12953717 mostraron significación después de ajustar las covariables, lo que apoya la consistencia de las asociaciones encontradas.

## Conclusiones

El estudio replica datos reportados para poblaciones caucásicas y asiáticas y refuerza la relevancia biológica de variantes comunes de *SMAD7* y *BMP4* en la susceptibilidad a CCR en una población mestiza. El análisis multivariado con covariables corroboró asociaciones que se encontraron en el análisis simple. Finalmente, el análisis multivariado mostró que las asociaciones de las variantes de *SMAD7* y

*BMP4* con CCR son consistentes y confieren riesgo de CCR en nuestra población.

## Financiamiento

Esta investigación fue financiada por el Programa Séptimo Marco de la Comisión Europea, proyecto número 223 678, con el título “Genetic study of Common Hereditary Bowel Cancers in Hispania and the Americas”, a nombre de Ian Tomlinson, Ángel Carracedo y Luis Carvajal.

## Agradecimientos

Los autores reconocen a los pacientes y voluntarios que participaron en el estudio, así como a las enfermeras y estudiantes voluntarios que ayudaron con el reclutamiento de pacientes. También agradecemos el apoyo técnico del Centro Nacional de Genotipado (CEGEN-PRB2) de Santiago de Compostela, España.

## Conflicto de intereses

Los autores del trabajo declaran que no tienen ningún conflicto de intereses relacionado con el tema del artículo.

## 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

- Global Cancer Observatory [Internet]. Francia: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
- Fleming M, Ravula S, Tatischev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3:153-173.
- Colorectal cancer [Internet]. GWAS Central; 2022.
- Ho JW, Choi SC, Lee YF, Hui TC, Cherny SS, García-Barceló MM, et al. Replication study of SNP associations for colorectal cancer in Hong Kong Chinese. *Br J Cancer.* 2011;104:369-375.
- Ma X, Zhang B, Zheng W. Genetic variants associated with colorectal cancer risk: Comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. *Gut.* 2014;63:326-336.
- Valle L. Genetic predisposition to colorectal cancer: Where we stand and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014;20:9828-9849.
- Tomlinson IPM, Carvajal-Carmona LG, Dobbins SE, Tenesa A, Jones AM, Howarth K, et al. Multiple common susceptibility variants near BMP pathway loci GREM1, BMP4, and BMP2 explain part of the missing heritability of colorectal cancer. *PLoS Genet.* 2011;7:2-12.
- Colistro V, Mut P, Hidalgo PC, Carracedo A, Quintela I, Rojas-Martínez A, et al. Differential admixture in Latin American populations and its impact on the study of colorectal cancer. *Genet Mol Biol.* 2020;43:1-9.
- Fernández-Rozadilla C, de Castro L, Clófent J, Brea-Fernández A, Bessa X, Abulí A, et al. Single nucleotide polymorphisms in the wnt and bmp pathways and colorectal cancer risk in a Spanish cohort. *PLoS One.* 2010;5:1-9.
- Fernández-Rozadilla C, Palles C, Carvajal-Carmona L, Peterlongo P, Nici C, Veneroni S, et al. BMP2/BMP4 colorectal cancer susceptibility loci in northern and southern European populations. *Carcinogenesis.* 2013;34:314-318.
- Slattery ML, Herrick J, Curtin K, Samowitz W, Wolff RK, Caan BJ, et al. Increased risk of colon cancer associated with a genetic polymorphism of SMAD7. *Cancer Res.* 2010;70:1479-1485.
- Alidoust M, Hamzehzadeh L, Khorshid-Shamshiri A, Afzaljavan F, Kerachian MA, Fanipakdel A, et al. Association of SMAD7 genetic markers and haplotypes with colorectal cancer risk. *BMC Med Genomics.* 2022;15:1-9.
- R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Dinamarca: The R Foundation; 2015 Feb 10. Disponible en: <https://www.gbif.org/tool/81287/r-a-language-and-environment-for-statistical-computing>
- Chang CC, Chow CC, Tellier LCAM, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience.* 2015;4:1-16.
- Alexander DH, Novembre J, Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Res.* 2009;19:1655-1664.
- Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV, et al. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science.* 2014;344:1280-1285.
- The International HapMap Project Web Site. [Recurso retirado: NCBI retiring HapMap Resource; 2016 Jun 16. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI\\_retiring\\_HapMap/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/)]
- Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernández-López JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:8611-8616.
- Zeng C, Matsuda K, Jia WH, Chang J, Kweon SS, Xiang YB, et al. Identification of susceptibility loci and genes for colorectal cancer risk. *Gastroenterology.* 2016;150:1633-1645.
- Peters U, Jiao S, Schumacher FR, Hutter CM, Aragaki AK, Baron JA, et al. Identification of genetic susceptibility loci for colorectal tumors in a genome-wide meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;144:799-807.
- Martínez-Fierro ML, Beuten J, Leach RJ, Parra EJ, Cruz-López M, Rangel-Villalobos H, et al. Ancestry informative markers and admixture proportions in northeastern Mexico. *J Hum Genet.* 2009;54:504-509.
- Pittman AM, Naranjo S, Webb E, Broderick P, Lips EH, van Wezel T, et al. The colorectal cancer risk at 18q21 is caused by a novel variant altering SMAD7 expression. *Genome Res.* 2009;19:987-993.
- Broderick P, Carvajal-Carmona L, Pittman AM, Webb E, Howarth K, Rowan A, et al. A genome-wide association study shows that common alleles of SMAD7 influence colorectal cancer risk. *Nat Genet.* 2007;39:1315-1317.
- 1000 Genomes Project [Internet]. The International Genome Sample Resource; 2022. Disponible en: <http://www.internationalgenome.org/data>
- Von Holst S, Picelli S, Edler D, Lenander C, Dalén J, Hjern F, et al. Association studies on 11 published colorectal cancer risk loci. *Br J Cancer.* 2010;103(4):575-580.
- Mates IN, Jinga V, Csiki IE, Mates D, Dinu D, Constantin A, et al. Single nucleotide polymorphisms in colorectal cancer: Associations with tumor site and TNM stage. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21:45-52.
- Hoskins JM, Ong PS, Keku TO, Galanko JA, Martin CF, Coleman CA, et al. Association of eleven common, low-penetrance colorectal cancer susceptibility genetic variants at six risk loci with clinical outcome. *PLoS One.* 2012;7:3-8.
- Jiang X, Castelao JE, Vandenberg D, Carracedo A, Redondo CM, Conti DV, et al. Genetic Variations in SMAD7 are associated with colorectal cancer risk in the colon cancer family registry. *PLoS One.* 2013;8:1-8.
- Fortini BK, Tring S, Plummer SJ, Edlund CK, Moreno V, Bresalier RS, et al. Multiple functional risk variants in a SMAD7 enhancer implicate a colorectal cancer risk haplotype. *PLoS One.* 2014;9:e111914.
- Nakao A, Afrakhte M, Morén A, Nakayama T, Christian JL, Heuchef R, et al. Identification of Smad7, a TGF $\beta$ -inducible antagonist of TGF- $\beta$  signalling. *Nature.* 1997;389:631-635.
- Lee YS, Kim JH, Kim ST, Kwon JY, Hong S, Kim SJ, et al. Smad7 and Smad6 bind to discrete regions of Pellino-1 via their MH2 domains to mediate TGF- $\beta$ 1-induced negative regulation of IL-1R/TLR signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393:836-843.
- Tomlinson IPM, Webb E, Carvajal-Carmona L, Broderick P, Howarth K, Pittman AM, et al. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. *Nat Genet.* 2008;40:623-630.
- Houlston RS, Webb E, Broderick P, Pittman AM, Di Bernardo MC, Lubbe S, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nat Genet.* 2008;40:1426-1435.

# Mortalidad de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 en México. Análisis de una base de datos nacional a dos años de pandemia

Oscar Rojo-del Moral\*

Departamento de Terapia Intensiva, Christus Muguerza Hospital Saltillo, Saltillo, Coahuila, México

## Resumen

**Introducción:** La infección por SARS-CoV-2 en la mayoría de los casos tiene un curso leve, aunque la insuficiencia respiratoria aguda se asocia a mayor mortalidad. **Objetivo:** Determinar la mortalidad global en pacientes con COVID-19 hospitalizados o en una unidad de cuidados intensivos (UCI). **Métodos:** Análisis inferencial a partir de una base de datos del periodo enero de 2020-diciembre de 2021, de la Dirección General de Epidemiología de México. Se incluyeron pacientes hospitalizados positivos a SARS-CoV-2. Se describieron las características generales y se realizó un modelo de regresión binaria para determinar las asociaciones con la mortalidad. **Resultados:** Se identificaron 116 446 pacientes que requirieron ingreso hospitalario. La mortalidad global fue de 44 %, la intrahospitalaria de 33 % y en la UCI de 33 %. La mortalidad de pacientes con ventilación mecánica e ingreso hospitalario fue de 87 % y en la UCI de 75 %. En el sector público predominaron los ingresos al Instituto Mexicano del Seguro Social y a la Secretaría de Salud, cada uno con  $RM = 2.24$  ( $p = 0.004$ ) y  $RM = 2.55$  ( $p = 0.001$ ) para mortalidad. **Conclusión:** La mortalidad fue mayor en el sector público y pudo deberse a la saturación de los servicios, lo que condicionó escasez de recursos.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19. Estudio epidemiológico. Factor de riesgo. SARS-CoV-2. Sector privado. Sector público.

## Mortality of patients hospitalized for SARS-CoV-2 infection in Mexico. Analysis of a national database after two years of pandemic

### Abstract

**Introduction:** SARS-CoV-2 infection has in, most cases, a mild course, although acute respiratory distress syndrome is associated with higher mortality. **Objective:** To determine overall mortality in hospitalized or intensive care unit (ICU)-admitted COVID-19 patients. **Methods:** Inferential analysis from a database of the General Directorate of Epidemiology of Mexico. SARS-CoV-2-positive patients, hospitalized within the January 2020-December 2021 period, were included. General characteristics were described and a binary regression model was created to determine associations with mortality. **Results:** 116,446 patients who required hospital admission were identified. Overall mortality was 44%; in-hospital mortality, 33%; and ICU mortality, 33%. Mortality of patients with mechanical ventilation and hospital admission was 87%, and with ICU admission, 75%. In the public sector, hospital admissions at the Mexican Institute of Social Security and the Ministry of Health predominated, with  $OR = 2.24$  ( $p = 0.004$ ) and  $OR = 2.55$  ( $p = 0.001$ ), respectively, for mortality. **Conclusion:** Mortality was higher in the public sector, and this could be due to the overcrowding of services, which determined a scarcity of resources.

**KEYWORDS:** COVID-19. Epidemiological study. Risk factor. SARS-CoV-2. Private sector. Public sector.

#### \*Correspondencia:

Oscar Rojo-del Moral  
E-mail: dr.oscar.rojo@gmail.com

Fecha de recepción: 28-07-2022

Fecha de aceptación: 12-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000253

Gac Med Mex. 2022;158:425-431

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

La infección causada por SARS-CoV-2 apareció originalmente en China a fines de 2019<sup>1</sup> y se extendió por todo el mundo. La enfermedad que provoca, COVID-19, fue considerada una emergencia sanitaria por la Organización Mundial de la Salud a principios de 2020.

El mecanismo de transmisión es a través de gotas de saliva (tos, estornudos, incluso al hablar) que ingresan al ser humano por las vías respiratorias.<sup>2,3</sup> Los síntomas más frecuentes son tos, fiebre, ardor faríngeo, dolor de cabeza e, incluso, diarrea.<sup>1</sup> La evolución de la enfermedad se considera leve hasta en 80 % de los pacientes, pero el restante 20 % puede desarrollar una enfermedad grave por neumonía y requerir hospitalización.<sup>2</sup>

La complicación más grave de la infección por SARS-CoV-2 es el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), el cual tiene una elevada mortalidad.<sup>4</sup> Los factores de riesgo asociados a la necesidad de hospitalización y al desarrollo de SIRA son las enfermedades crónicas como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, obesidad y enfermedad renal crónica.<sup>4</sup>

En cuanto a la mortalidad, se consideró que el continente americano presentó un incremento significativo en comparación con los demás. Los países más afectados fueron México, Estados Unidos, Brasil, Perú y Ecuador,<sup>5</sup> en algunos de los cuales se registró disminución en la esperanza de vida por la infección.<sup>6</sup> Al investigar la causa de esta disminución, el único factor identificado fue el desarrollo de SIRA por SARS-CoV-2.<sup>6,7</sup>

## Objetivos

El objetivo principal fue determinar la mortalidad ocasionada por la infección por SARS-CoV-2 en pacientes que requirieron hospitalización de enero de 2020 a diciembre de 2021. Los objetivos secundarios fueron evaluar la mortalidad en los diferentes sectores de salud y conocer las características epidemiológicas, así como determinar si existieron diferencias entre las poblaciones de acuerdo con el sector de salud en el cual fueron atendidas y, por último, identificar los factores de riesgo que incrementaron la mortalidad.

## Métodos

La información se obtuvo de una base de datos de la Dirección General de Epidemiología (<https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>).<sup>8</sup>

Las características de la población se describieron por medio de estadística descriptiva. Para la comparación de variables se utilizó la prueba Z y para determinar los factores de riesgo se realizó regresión logística; los resultados se registraron como razones de momios (RM). Todo el análisis estadístico descriptivo e inferencial se realizó con el programa SPSS versión 21 y para determinar la prueba Z se empleó el programa Excel.

## Resultados

Se identificaron 116 644 pacientes positivos a infección por SARS-CoV-2 que requirieron hospitalización, de los cuales 45 % fue atendido en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 61 % era del sexo masculino y las enfermedades con mayor prevalencia fueron hipertensión arterial sistémica (35 %) y diabetes mellitus (31 %). La mortalidad por todas las causas fue de 43 %. El sector público atendió el mayor porcentaje de pacientes; el IMSS recibió a 46 % de los pacientes (Tabla 1).

De la población que atendió el IMSS, 32 % tenía diabetes mellitus, 26 % requirió ventilación mecánica y 48 % falleció ( $p > 0.001$ ). En el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) se registró el mayor porcentaje de pacientes con hipertensión arterial sistémica, 39 % ( $p > 0.001$ ), y en el sector privado se llevaron a cabo más ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI), 26 % ( $p > 0.001$ ). La mortalidad hospitalaria más alta se registró en el IMSS, 49 % ( $p > 0.001$ ). El sector privado tuvo la mortalidad en UCI más baja, 37 % ( $p > 0.001$ ). La mortalidad más alta de pacientes con ventilación mecánica atendidos en UCI se registró en el ISSSTE, 81 % ( $p > 0.001$ ) (Tabla 2).

Los factores asociados a mortalidad en los pacientes hospitalizados sin ventilación mecánica fueron el ingreso a hospitales del IMSS, con  $RM = 2.24$  ( $IC\ 95\ \% = 1.28-3.91$ ),  $p = 0.004$ ; y a hospitales de la Secretaría de Salud, con  $RM = 2.55$  ( $IC\ 95\ \% = 1.46-4.46$ ),  $p = 0.001$ . En los pacientes que requirieron ventilación mecánica, los factores de riesgo fueron hipertensión arterial sistémica, con  $RM = 1.21$  ( $IC\ 95\ \% = 1.09-1.34$ ),  $p > 0.001$ ; diabetes mellitus, con  $RM = 1.21$  ( $IC\ 95\ \% = 1.09-1.35$ ),  $p > 0.001$ ; y obesidad, con  $RM = 1.16$  ( $IC\ 95\ \% = 1.04-1.29$ ),  $p = 0.005$  (Tabla 3).

De los pacientes ingresados en la UCI sin ventilación mecánica, los factores asociados a mayor mortalidad fueron hipertensión arterial sistémica, con

**Tabla 1. Características generales de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 e instituciones o sectores de salud donde recibieron atención**

Característica	n	%	Institución/sector	n	%
Sexo masculino	71 655	61.42	DIF	6	0.005
Hipertensión arterial sistémica	41 257	35.37	Cruz Roja	10	0.009
Diabetes mellitus	36 673	31.44	Universitario	96	0.082
Obesidad	27 269	23.37	Municipal	185	0.159
Ventilación mecánica	24 449	20.91	IMSS-Bienestar	1 041	0.892
UCI	10 838	9.29	Semar	1 086	0.931
Enfermedad renal crónica	5 615	8.81	Sedena	1 589	1.362
Enfermedad coronaria	4 864	4.16	Petróleos Mexicanos	2 539	2.177
EPOC	4 074	3.49	Estatad	2 866	2.457
Asma	2 682	2.29	Sector privado	4 036	3.460
Embarazo	7 42	0.63	ISSSTE	9 072	7.778
Mortalidad por toda causa	51 234	43.92	Secretaría de Salud	40 522	34.740
Mortalidad en hospital	29 251	33.3	IMSS	53 596	45.948
Mortalidad en hospital-VM	15 716	87	Total	116 644	100
Mortalidad en UCI	1 482	33.2			
Mortalidad en UCI-VM	4 785	75			

DIF: Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; Sedena: Secretaría de la Defensa Nacional; Semar: Secretaría de la Marina; UCI: unidad de cuidados intensivos.

RM = 1.29 (IC 95 % = 1.11-1.50),  $p = 0.001$ ; y diabetes mellitus, con RM = 1.23 (IC 95 % = 1.07-1.43),  $p = 0.004$ . En los pacientes con ventilación mecánica, los factores asociados fueron la atención en hospitales de la Secretaría de Salud, con RM = 4.87 (IC 95 % = 1.039- 22.83),  $p = 0.045$ ; y padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con RM = 1.73 (IC 95 % = 1.32-2.65),  $p = 0.011$  (Tabla 4).

## Discusión

Los resultados obtenidos mostraron que la mayor parte de las hospitalizaciones se llevaron a cabo en el sector público, básicamente 89 % de los pacientes registrados, quienes fueron atendidos principalmente en el IMSS y la Secretaría de Salud. Del 11 % restante, 3 % recibió atención en el sector privado.

Asimismo, en el sector público, independiente de la institución de salud, y en el sector privado se presentaron las enfermedades crónicas más frecuentemente documentadas: hipertensión arterial sistémica,

diabetes mellitus, obesidad y enfermedad renal crónica; 21 % requirió ventilación mecánica.

La mortalidad por todas las causas fue de 44 %; los porcentajes más altos se observaron en pacientes con ventilación mecánica ingresados al hospital (87 %) y a una UCI (75 %). Definitivamente el sector público tuvo el mayor porcentaje de mortalidad; de las tres instituciones de salud analizadas, el IMSS registró un elevado porcentaje de mortalidad por todas las causas y de mortalidad en hospital.

Se puede considerar que la mortalidad general en este estudio fue mayor a la observada en otras series. Un estudio en Estados Unidos, que incluyó información de las bases de los institutos de salud, registró una mortalidad general de 30 %<sup>9</sup> y otro estudio multicéntrico en Alemania reportó 15 %.<sup>10</sup> Los factores de riesgo de mortalidad fueron similares en todos los estudios: enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y obesidad.<sup>11</sup>

En los pacientes que requirieron ventilación mecánica, la mortalidad hospitalaria osciló entre 82 y 87 % en las tres instituciones, sin diferencia estadística. En los pacientes que ingresaron a una UCI, el IMSS fue la

**Tabla 2.** Características de los pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 según institución o sector de salud donde recibieron atención

Característica	IMSS		Secretaría de Salud			ISSSTE			Sector privado		
	n	%	n	%	p*	n	%	p*	n	%	p*
Sexo masculino	32 604	60.83	24 938	61.54	0.069	5 387	59.49	0.043	2 371	67.66	> 0.001
Mortalidad por toda causa	26 174	48.83	17 326	42.75	> 0.001	3 711	40.9	> 0.001	779	19.3	> 0.001
Ventilación mecánica	14 032	26.18	6 914	17.06	> 0.001	1 360	14.99	> 0.001	655	16.22	> 0.001
Embarazo	283	0.52	346	0.85	> 0.001	32	0.35	0.085	15	0.37	0.351
Diabetes mellitus	17 347	32.36	12 275	30.29	> 0.001	3 106	34.23	0.002	1 019	25.24	> 0.001
EPOC	2 091	3.9	1 250	3.08	> 0.001	339	3.73	0.591	122	3.02	0.016
HTA	20 886	38.96	12 373	30.53	> 0.001	3 570	39.35	0.623	1 214	30.07	> 0.001
Enfermedad coronaria	2 253	4.2	1 490	3.76	0.002	535	5.98	> 0.001	185	4.58	0.409
Obesidad	11 490	21.43	10 200	25.17	> 0.001	2 009	22.14	0.251	711	17.61	> 0.001
Enfermedad renal crónica	3 286	6.13	1 329	3.27	> 0.001	502	5.53	0.068	136	3.36	> 0.001
UCI	1 313	2.44	5818	14.35	> 0.001	1 154	12.72	> 0.001	1 074	26.61	> 0.001
Mortalidad en hospital	25 581	48.92	13 680	39.41	> 0.001	2 992	37.78	> 0.001	374	12.62	> 0.001
Mortalidad en UCI	593	45.16	3 646	62.66	> 0.001	719	62.3	> 0.001	405	37.7	> 0.001
Mortalidad en hospital-VM	11 657	88.31	2 817	82.44	> 0.001	765	89.05	0.210	45	69.23	> 0.001
Mortalidad en UCI-VM	512	61.46	2 834	81.04	> 0.001	407	81.23	> 0.001	306	51.86	> 0.001

\*Comparación del IMSS con otra institución o sector de salud. HTA: hipertensión arterial sistémica; UCI: unidad de cuidados intensivos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; VM: ventilación mecánica.

institución del sector público que tuvo menor mortalidad (60 %); en el sector privado se registró 50 % ( $p > 0.001$ ), que constituyó el menor porcentaje.

Los pacientes que requirieron ventilación mecánica se consideraron como críticamente enfermos y en muchas cohortes fueron ingresados en una UCI. En México, estos pacientes fueron ingresados en los pisos de hospitalización general. La mortalidad encontrada en este estudio sobrepasó la descrita en otros estudios aislados: en Estados Unidos se reportó 13 %, <sup>12</sup> en Alemania se registró 15 % <sup>13</sup> y en España, 30 %. <sup>14</sup> Por otra parte, en un metaanálisis, en el cual se incluyeron seis estudios, se reportó una mortalidad media de 59 %, aunque se dejó claro que podía llegar hasta 93 % solo por el hecho de presentar SIRA secundario a infección por SARS-CoV-2. <sup>15</sup>

Por lo tanto, la mortalidad asociada a infección por SARS-CoV-2 puede considerarse heterogénea y dependerá del país que la reporte, así como del tipo de atención que recibió el paciente, como sucede en México, donde se dispone de dos tipos de sistemas de salud. En este sentido, es necesario mencionar que la mortalidad fue menor en las UCI,

sobre todo en el IMSS y el sector privado, lo que sugiere que el paciente con SIRA por SARS-CoV-2 puede tener un mejor desenlace si es ingresado a esa unidad. Por ejemplo, en un estudio mexicano multicéntrico que incluyó diez UCI en las que ingresaron pacientes únicamente con ventilación mecánica, se reportó una mortalidad de 51 %. <sup>16</sup> Otro análisis llevado a cabo en un hospital de tercer nivel de atención en pacientes ingresados en una UCI de tipo respiratoria documentó una mortalidad de 45 %. <sup>17</sup>

Los factores de riesgo identificados fueron las enfermedades crónicas, con predominio de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y obesidad, que coincidieron con las registradas en otras investigaciones. <sup>11</sup> Sin embargo, se identificó otro factor: ingresar a un hospital del sector público (en nuestro caso, IMSS o Secretaría de Salud), riesgo que también notificaron Carrillo Vega *et al.* <sup>18</sup>

Este factor también fue identificado por Marcolino *et al.* en un estudio realizado en Brasil, país con un sistema de salud similar al mexicano. Reportaron que

**Tabla 3. Factores de riesgo asociados a mortalidad hospitalaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2**

Con ventilación mecánica				Sin ventilación mecánica			
Variable	p	RM	IC 95 %	Variable	p	RM	IC 95 %
Sexo femenino (Ref)		1		Mujeres (Ref)		1	
Sexo masculino	0.001	1.166	1.062 1.279	Hombres	0.000	1.396	1.353 1.441
Edad	0.000	1.037	1.033 1.040	Edad	0.000	1.050	1.049 1.051
Diabetes mellitus	0.000	1.217	1.098 1.349	Embarazo	0.000	0.437	0.292 0.654
HTA	0.000	1.217	1.099 1.347	Diabetes mellitus	0.000	1.276	1.233 1.319
Obesidad	0.005	1.164	1.047 1.293	Asma	0.011	0.874	0.787 0.970
Universitario (Ref)		1		HTA	0.000	1.109	1.071 1.147
Estatad	0.805	1.213	0.263 5.582	Obesidad	0.000	1.244	1.199 1.290
IMSS	0.438	1.809	0.404 8.103	ERC	0.000	1.927	1.798 2.065
IMSS-Bienestar	0.848	1.175	0.225 6.136	Universitario (Ref)		1	
ISSSTE	0.457	1.776	0.391 8.069	Estatad	0.100	1.608	0.913 2.831
Municipal	0.909	1.169	0.079 17.223	IMSS	0.004	2.243	1.285 3.916
Petróleos Mexicanos	0.356	0.472	0.096 2.323	IMSS-Bienestar	0.002	2.502	1.409 4.443
Sector privado	0.321	0.446	0.091 2.195	ISSSTE	0.057	1.722	0.984 3.012
Sedena	0.479	2.572	0.188 35.279	Municipal	0.045	0.462	0.218 0.982
Semar	0.405	0.486	0.089 2.656	Petróleos Mexicanos	0.382	1.287	0.731 2.266
Secretaría de Salud	0.756	1.269	0.283 5.693	Sector privado	0.023	0.515	0.292 0.911
				Sedena	0.446	1.253	0.702 2.237
				Semar	0.028	0.507	0.277 0.928
				Secretaría de Salud	0.001	2.558	1.465 4.466

ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial sistémica; IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; Ref: referencia comparativa; RM: razón de momios; Sedena: Secretaría de la Defensa Nacional; Semar: Secretaría de la Marina.

ser atendido en una institución pública incrementó el riesgo de mortalidad.<sup>19</sup>

Finalmente, la mortalidad debida a infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados es variable; en México fue similar a la reportada en la literatura. Los factores de riesgo asociados no se modificaron en la población mexicana, en la cual los factores principales fueron padecer enfermedades crónicas y ser ingresado a un hospital del sector público, sobre todo en pacientes con ventilación mecánica. El sector privado registró los mejores resultados respecto a la mortalidad.

El elevado porcentaje de mortalidad en el sector público pudo estar relacionado con el hecho de que en este sector se brindó prácticamente 90 % de la atención hospitalaria que requirió la población mexicana; es posible que el IMSS y la Secretaría de Salud

sufrieran sobrecarga de los servicios de salud, lo cual derivó en escasez de recursos humanos, sobre todo de personal experto en el tratamiento del SIRA, por lo cual fue necesario que personal con conocimiento en otras ramas de la medicina también brindara atención a los pacientes graves con COVID-19. Es posible que en la Secretaría de Salud y el ISSSTE lo anterior también se relacionara con el alto porcentaje de mortalidad de paciente ingresados a UCI con ventilación mecánica. También cabe la posibilidad de que los pacientes ingresados en esas instituciones tuvieran más fallas orgánicas, puesto que la puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) se ha relacionado con mortalidad en pacientes críticamente enfermos.<sup>14</sup> Esto constituiría un sesgo de información, ya que esa variable no se encuentra registrada en la base de datos consultada.

**Tabla 4. Factores de riesgo para mortalidad en UCI en pacientes con infección por SARS-CoV-2**

Con ventilación mecánica				Sin ventilación mecánica					
Variable	p	RM	IC 95 %		Variable	p	RM	IC 95 %	
Sexo femenino (Ref)		1			Sexo femenino (Ref)		1		
Sexo masculino	0.012	1.183	1.038	1.348	Sexo masculino	0.000	1.404	1.218	1.619
Edad	0.000	1.038	1.034	1.042	Edad	0.000	1.044	1.039	1.049
Diabetes mellitus	0.002	1.251	1.088	1.438	Diabetes mellitus	0.004	1.239	1.069	1.434
EPOC	0.011	1.732	1.132	2.650	HTA	0.001	1.297	1.117	1.505
ERC	0.004	1.674	1.177	2.381					
Universitario (Ref)		1							
Estatad	0.063	4.498	0.924	21.903					
IMSS	0.422	1.885	0.400	8.875					
IMSS-Bienestar	0.156	5.205	0.532	50.888					
ISSSTE	0.081	4.009	0.843	19.061					
Municipal	0.796	0.764	0.099	5.885					
Petróleos Mexicanos	0.035	5.508	1.126	26.952					
Sector privado	0.952	0.953	0.202	4.495					
Sedena	0.662	1.417	0.297	6.774					
Semar	0.101	3.746	0.772	18.177					
Secretaría de Salud	0.045	4.872	1.039	22.835					

En la regresión logística para determinar los factores de riesgo de los pacientes en UCI sin ventilación mecánica, la RM fue igual a 1 por sector o institución de salud. Intencionalmente las filas se dejaron en blanco.

ERC: enfermedad renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial sistémica; IC 95%: intervalo de confianza de 95%; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; Ref: referencia comparativa; RM: razón de momios; Sedena: Secretaría de la Defensa Nacional; Semar: Secretaría de la Marina; UCI: unidad de cuidados intensivos.

En futuros estudios sería importante incluirla para verificar dicha hipótesis.

## Conclusiones

En el sector público se registró mayor porcentaje de mortalidad en comparación con el sector privado, sobre todo en personas que tuvieron ventilación mecánica e ingreso en una UCI. Lo anterior puede deberse a la mayor demanda de atención médica, lo que originó sobresaturación de los servicios y escasez de personal experto.

En cuanto a los factores de riesgo, las enfermedades crónicas se relacionaron con gravedad de la enfermedad y con la mortalidad, de forma similar a lo reportado previamente. La diferencia estribó en que ingresar a un hospital público incrementó el riesgo de mortalidad. Los datos para esta investigación fueron obtenidos en el periodo previo a la aplicación de vacunas contra la infección por SARS-CoV-2, lo que obliga

a recopilar información actualizada para identificar si existen diferencias, como sucedió con la influenza.<sup>12,13</sup>

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflictos de intereses

El autor declara que no tiene 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

1. Kannan S, Shaik-Syed-Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (novel coronavirus 2019) – recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2006-2011.
2. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 transmission, current treatment, and future therapeutic strategies. *Mol Pharm.* 2021;18:754-771.
3. Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020;42:3-11.
4. Halaji M, Heiat M, Faraji N, Ranjbar R. Epidemiology of COVID-19: an updated review. *J Res Med Sci.* 2021;26:82.
5. Parra-Bracamonte GM, López-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol.* 2020;52:93-98.e2.
6. Lima EEC, Vilela EA, Peralta A, Rocha M, Queiroz BL, Gonzaga MR, et al. Investigating regional excess mortality during 2020 COVID-19 pandemic in selected Latin American countries. *Genus.* 2021;77:30.
7. Karlinsky A, Kobak D. Tracking excess mortality across countries during the COVID-19 pandemic with the World Mortality Dataset. *Elife.* 2021;10:e69336.
8. Datos Abiertos Dirección General de Epidemiología [Internet]. México: Dirección General de Epidemiología. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>
9. Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, Atkins JH, Bajaj J, Baston C, et al. Characteristics, outcomes, and trends of patients with COVID-19–related critical illness at a learning health system in the United States. *Ann Intern Med.* 2021;174:613-621.
10. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schilling G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:853-862.
11. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19 A rapid review of current literature. *Am J Infect Control.* 2021;49:238-246.
12. Cobb NL, Sathe NA, Duan KI, Seitz KP, Thau MR, Sung CC, et al. Comparison of clinical features and outcomes in critically ill patients hospitalized with COVID-19 versus influenza. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:632-640.
13. Ludwig M, Jacob J, Basedow F, Andersohn F, Walker J. Clinical outcomes and characteristics of patients hospitalized for influenza or COVID-19 in Germany. *Int J Infect Dis.* 2021;103:316-322.
14. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2020;67:425-437.
15. Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kalil AC, Salluh JIF. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:47-54.
16. Namendys-Silva SA, Alvarado-Ávila PE, Domínguez-Cherit G, Rivero-Sigarroa E, Sánchez-Hurtado LA, Gutiérrez-Villaseñor A, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: a multicenter observational study. *Heart Lung.* 2021;50:28-32.
17. Hernández-Cárdenas CM, Choreño-Parra JA, Torruco-Sotelo C, Jurado F, Serna-Secundino H, Aguilar C, et al. Clinical risk factors for mortality among critically ill Mexican patients with COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:699607.
18. Carrillo-Vega MF, Salinas-Escudero G, García-Peña C, Gutiérrez-Robledo LM, Parra-Rodríguez L. Early estimation of the risk factors for hospitalization and mortality by COVID-19 in Mexico. *PLoS One.* 2020;15:e0238905.
19. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis.* 2021;107:300-310.

# Estudio comparativo de eficacia y seguridad de dexrabeprazol versus esomeprazol en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Juan M. Abdo-Francis,<sup>1</sup> Guillermo Cabrera-Álvarez,<sup>2</sup> Héctor Martínez-Torres<sup>3</sup> y José M. Remes-Troche<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endoscopia, Hospital Ángeles Acoxa, Ciudad de México; <sup>2</sup>Clinica de Hígado y Gastroenterología Integral, Morelos; <sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Jalisco; <sup>4</sup>Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz. México

## Resumen

**Introducción:** Una encuesta nacional en población abierta mostró que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tiene alta prevalencia en México. **Objetivo:** Comparar la eficacia y seguridad de dos isómeros, dexrabeprazol (10 mg) versus esomeprazol (20 mg), en el tratamiento de la ERGE durante cuatro semanas. **Métodos:** Ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, doble ciego, en dos grupos que incluyeron 230 pacientes. **Resultados:** Con ambos tratamientos se observó disminución estadísticamente significativa en la severidad de los síntomas de ERGE (pirosis, regurgitación, dolor epigástrico y disfagia), evaluados mediante una escala visual análoga. La puntuación promedio de dexrabeprazol en el Cuestionario de Carlsson-Dent a los 28 días fue de 2.12 y la de esomeprazol de 3.02. Ambos tratamientos fueron efectivos, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). En el Cuestionario de Salud SF-36 se observó que ambos mejoraron la puntuación en la calidad de vida, sin diferencia significativa. Ambos medicamentos fueron bien tolerados y el perfil de incidencia de eventos adversos fue bajo. **Conclusiones:** En el tratamiento de ERGE no erosiva, el uso de 10 mg/día de dexrabeprazol es tan efectivo como 20 mg/día de esomeprazol, con la ventaja de que la dosis es menor con un adecuado perfil de seguridad.

**PALABRAS CLAVE:** Calidad de vida. Dexrabeprazol. Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

## Efficacy and safety comparative study of dexrabeprazole vs. esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease

### Abstract

**Introduction:** A national survey in the general population showed that gastroesophageal reflux disease (GERD) is highly prevalent in Mexico. **Objective:** To compare the efficacy and safety of two isomers, dexrabeprazole (10 mg) vs. esomeprazole (20 mg), in the treatment of GERD for four weeks. **Methods:** Randomized, multicenter, prospective, double-blind phase III clinical trial in two groups that included 230 patients. **Results:** A statistically significant decrease in the severity of GERD symptoms (heartburn, regurgitation, epigastric pain and dysphagia), evaluated using a visual analogue scale, was observed with both treatments. Mean score for dexrabeprazole on Carlsson-Dent questionnaire at 28 days was 2.12, and for esomeprazole, 3.02. Both treatments were effective, with no statistically significant difference being recorded ( $p < 0.05$ ). On SF-36 health questionnaire, both were observed to improve the quality-of-life score, with no significant difference being identified. Both drugs were well tolerated, and the adverse event incidence profile was low. **Conclusions:** In the treatment of non-erosive GERD, the use of dexrabeprazole at 10 mg/day is as effective as esomeprazole 20 mg/day, with the advantage that the dose is lower with an appropriate safety profile.

**KEYWORDS:** Quality of life. Dexrabeprazole. Gastroesophageal reflux disease.

#### \*Correspondencia:

Juan M. Abdo-Francis

E-mail: drjuanmiguelabdo@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: 02-06-2022

Fecha de aceptación: 16-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000190

Gac Med Mex. 2022;158:432-438

Disponible en PubMed

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

## Introducción

Desde su desarrollo en 1980, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) han sido una herramienta ampliamente utilizada por su gran efectividad y su perfil de seguridad. Su mecanismo de acción les permite bloquear eficazmente la secreción de ácido al unirse irreversiblemente a la bomba de Na-K-ATPasa de la superficie luminal de la membrana de la célula parietal. Actualmente, son la base para el manejo de diversas enfermedades gastrointestinales como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la enfermedad ácido péptica y el síndrome de Zollinger-Ellison.<sup>1,2</sup>

Una encuesta nacional realizada en población abierta (estudio SIGAME) mostró que la ERGE tiene alta prevalencia en México. La frecuencia de pirosis o regurgitaciones se presenta al menos una vez por semana en 12.1 % de los sujetos (IC 95 % = 11.09-13.1), todos los días en 1.2 % (IC 95 % = 0.09 a 1.3) y al menos una vez al mes en 49.1 % (IC 95 % = 47.5-50.6).<sup>3</sup>

La ERGE impacta negativamente en la calidad de vida de los sujetos que la padecen. Un metaanálisis realizado en 2014 reveló que es uno de los padecimientos digestivos más costosos en todo el mundo, con un gasto aproximado de 764 dólares/mes ajustado por calidad de vida en comparación con los controles.<sup>4</sup> La terapia empírica con IBP para los síntomas de reflujo parece ser la estrategia más rentable en el tratamiento médico inicial de la ERGE.<sup>5,6</sup>

La clasificación de la ERGE más utilizada es la de Montreal, que la divide en dos grandes grupos de acuerdo con los síntomas: síndromes esofágicos y extraesofágicos. Se reconocen tres variedades fenotípicas de ERGE que pueden ser diagnosticadas mediante endoscopia: enfermedad por reflujo no erosiva, ERGE erosiva y esófago de Barrett.<sup>7</sup>

En todos estos escenarios, los IBP representan el tratamiento de elección. El mecanismo de acción y la estructura de los diferentes IBP es muy similar, ya que se trata de profármacos derivados de benzimidazoles con capacidad para acumularse específica y selectivamente en el canalículo superior de la célula parietal.<sup>8-10</sup>

Con el afán de mejorar las propiedades y efectos farmacocinéticos, estas moléculas sufrieron modificaciones en su estructura y así aparecieron las formulaciones intravenosas, los isómeros (esomeprazol, dexlansoprazol, levopantoprazol) y el uso de formulaciones magnésicas (omeprazol, esomeprazol

y pantoprazol).<sup>11,12</sup> Las diferencias de estas formulaciones aparentemente se traducen en algunas ventajas clínicas cuando se comparan los diferentes IBP. Por ejemplo, rabeprazol tiene la pKa1 más alta (~ 5.0), lo que le permite una conversión más rápida a sulfonamida, que puede explicar la mayor acumulación de rabeprazol en el canalículo (10 veces mayor que la del omeprazol), incluso en el ambiente débilmente ácido de las células parietales senescentes, por lo tanto, es más rápido y ofrece una inhibición más consistente de la secreción de ácido (dentro de los cinco minutos rabeprazol inhibe a 100 % de las bombas de protones).<sup>13</sup> Además, después de múltiples administraciones de IBP, el ambiente intragástrico cambia de ácido fuerte a ácido débil, pero rabeprazol continúa convirtiéndose más eficientemente en su principio activo debido a su mayor pKa1.<sup>6,13</sup>

Los inhibidores de las bombas de protones actualmente disponibles en el mercado, incluyendo omeprazol, pantoprazol, rabeprazol y lansoprazol, son mezclas racémicas de los isómeros S y R. Las formas quirales de los inhibidores de la bomba de protones muestran un perfil metabólico y farmacocinético superior en comparación con la mezcla racémica, así como una eficacia terapéutica superior. Lo anterior se ha demostrado con el desarrollo de esomeprazol (isómero del omeprazol), S-pantoprazol (isómero del pantoprazol) y dexrabeprazol (isómero del rabeprazol).<sup>14-17</sup>

De esta manera, cuando se usa dexrabeprazol se reduce la dosis del fármaco y, en consecuencia, la carga metabólica. Diferentes estudios comparativos han demostrado que 10 mg de dexrabeprazol son tan efectivos como 20 mg de rabeprazol, además de conseguir una mejoría/curación de lesiones endoscópicas en pacientes con esofagitis, quienes obtienen alivio de los síntomas de la ERGE.<sup>18,19</sup>

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de dos isómeros, 10 mg de dexrabeprazol *versus* 20 mg de esomeprazol, en el tratamiento de la ERGE durante cuatro semanas de tratamiento.

## Métodos

Se llevó a cabo un ensayo comparativo de eficacia y seguridad de dexrabeprazol *versus* esomeprazol en el tratamiento de la ERGE mediante un ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, doble ciego, en dos grupos de tratamiento.

Se incluyeron pacientes de 18 a 65 años, de uno u otro sexo, con diagnóstico de ERGE no erosiva,

documentada por endoscopia e historia clínica de al menos tres meses previos. Se definió ERGE por la presencia de pirosis y regurgitación y una puntuación  $\geq 4$  en el Cuestionario de Carlsson-Dent en ausencia de datos clínicos de alarma. Todos los pacientes que firmaron consentimiento informado contaban con prueba de embarazo negativa en los casos en los cuales aplicó.

Se excluyeron los pacientes con datos de alarma, hipersensibilidad conocida a los medicamentos IBP, hallazgos endoscópicos de esofagitis eosinofílica, alergia a la proteína de leche, gastroenteropatía alérgica o antecedentes conocidos de diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*, ERGE complicada o cirugía gastrointestinal previa. Se excluyeron también aquellos con historia previa de enfermedad infecciosa, inflamatoria intestinal o neoplásica; síndromes de malabsorción u obstrucción intestinal; pacientes con insuficiencia cardíaca, renal o coagulopatías descompensadas; elevación de enzimas hepáticas dos veces mayor al nivel normal; mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, o mujer en edad fértil sin uso de un método anticonceptivo o que planeaba buscar una gestación en el tiempo del estudio; pacientes con síntomas refractarios a fármacos antisecretores de ácido o procinéticos, usados al menos dos meses continuos o en los 14 días previos; pacientes con tratamiento diario de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, esteroides orales o aspirina, o que no podían interrumpir fármacos anticolinérgicos, colinérgicos, espasmolíticos, opiáceos o sucralfato. Los criterios de eliminación fueron presencia de eventos adversos serios al medicamento, detección de enfermedad intercurrente que afectara los resultados del estudio o pusiera en peligro la vida del paciente, solicitud de alta voluntaria, pérdida del seguimiento y bajo apego al tratamiento (menor a 80 %).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 10 mg de dexrabeprazol, una vez al día por cuatro semanas, o 20 mg de esomeprazol, una vez al día por cuatro semanas. Los pacientes tuvieron una visita de cribado (-10 días), una visita basal (día cero), una visita (día 14) y la visita final a los 28 días. La variable primaria de eficacia fueron los cambios en la gravedad de la pirosis y regurgitación, al comparar las mediciones basales y al finalizar el tratamiento mediante una escala visual análoga. Se consideraron variables secundarias de eficacia:

- Cambios en la puntuación del Cuestionario de Carlsson-Dent.

- Cambios en la puntuación del Cuestionario de Salud SF-36 que evalúa calidad de vida.
- Eventos adversos relacionados.

La seguridad de los fármacos fue evaluada con base en los hallazgos del examen físico, signos vitales, eventos adversos y las pruebas de laboratorio clínicas realizadas.

El análisis de eficacia y seguridad se realizó en población *full analysis set*. Las estadísticas descriptivas de datos cuantitativos de escala fueron media, mediana, desviación estándar, mínimo y máxima. La comparación de los grupos de tratamiento respecto a las características demográficas basales fue valorada mediante prueba de t de Student y prueba de chi cuadrada de Pearson para variables categóricas, con un nivel de confianza de 95 %. Las pruebas estadísticas de eficacia se hicieron con un nivel de confianza de 95 % con dos colas (bilateral), conforme al planteamiento de hipótesis nula de igualdad entre los tratamientos. El análisis estadístico inferencial se realizó por medio de pruebas paramétricas con un nivel de significación de 5 %.

Se calculó el tamaño de muestra en 230 pacientes, para comparar dos grupos independientes de 115 pacientes cada uno, con un nivel de significación alfa de 0.05, potencia de 0.8 (beta de 0.20).

Este estudio fue realizado de acuerdo con los lineamientos de la COFEPRIS, la Norma Oficial Mexicana NOM 220 SSAI-2016, los lineamientos sobre buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización, otras regulaciones locales aplicables y los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

## Resultados

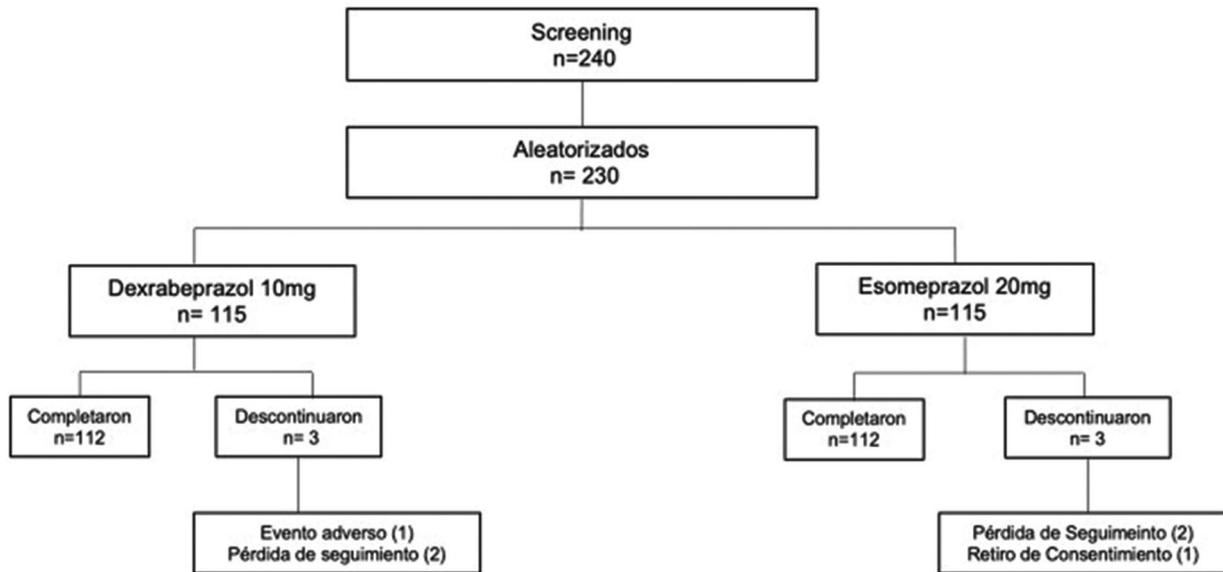
Se evaluaron 240 pacientes, de los cuales 230 cumplieron los criterios de selección y fueron distribuidos aleatoriamente en los dos grupos de tratamiento, 115 en cada uno. Tres pacientes fueron discontinuados en cada grupo, por lo que 112 de cada grupo completaron el tratamiento, tal como se muestra en la Figura 1.

No hubo diferencias estadísticas significativas en las características demográficas de los grupos (Tabla 1).

Tanto con esomeprazol como con dexrabeprazol se observó disminución estadísticamente significativa en la gravedad de los síntomas de la ERGE (pirosis, regurgitación, dolor epigástrico y disfagia), al evaluar los grupos mediante la escala visual análoga. La puntuación

**Tabla 1.** Características demográficas de pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico que recibieron dexrabeprazol o esomeprazol

	Dexrabeprazol (n = 115)		Esomeprazol (n = 115)		Total (n = 230)		p
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Femenino	64	55.7	57	49.6	121	52.6	0.3563
Masculino	51	44.3	58	50.4	109	47.4	
Edad							
Media ± DE	43.4 ± 12.2		41.3 ± 10.9		42.3 ± 11.6		0.1656



**Figura 1.** Diagrama de disposición de pacientes.

(media ± EE) de pirosis en los grupos de dexrabeprazol y esomeprazol se redujo significativamente ( $p < 0.0001$ ):  $80.2 \pm 0.16$  y  $78.7 \pm 0.86$  en la medición basal a  $9.2 \pm 1.42$  y  $11.7 \pm 1.81$  al final de cada tratamiento, respectivamente; en regurgitación de  $78.9 \pm 1.16$  y  $78.0 \pm 1.16$  en la medición basal a  $8.44 \pm 1.45$  y  $9.55 \pm 1.66$  al final de cada tratamiento, respectivamente. No se identificó diferencia significativa al comparar la eficacia entre los tratamientos (Tabla 2).

Respecto a los resultados del Cuestionario Carlsson-Dent a los 14 y 28 días, ambos tratamientos fueron efectivos, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre ellos. Los pacientes de ambos grupos se comportaron en forma similar. Se observó que al final del tratamiento, la puntuación promedio del tratamiento con dexrabeprazol fue de 2.12 y la de esomeprazol, 3.02 (Figura 2).

En el Cuestionario de Salud SF-36 se observó que ambos tratamientos mejoraron la puntuación respecto

a la calidad de vida, sin diferencia significativa entre ellos, excepto en el dominio “limitaciones debidas a la salud física” (Figura 3 y Tabla 3).

Los dos medicamentos fueron bien tolerados y la incidencia de eventos adversos fue bajo. En el grupo de dexrabeprazol, como efecto adverso se presentó diarrea ( $n = 2$ ), *rash* cutáneo/dermatitis atópica ( $n = 1$ ), flatulencia y distensión abdominal ( $n = 1$ ); mientras que en el grupo de dexrabeprazol se presentaron migraña ( $n = 1$ ) y flatulencia ( $n = 1$ ) como efectos adversos. No se presentaron eventos adversos serios durante o como resultado del tratamiento.

## Discusión

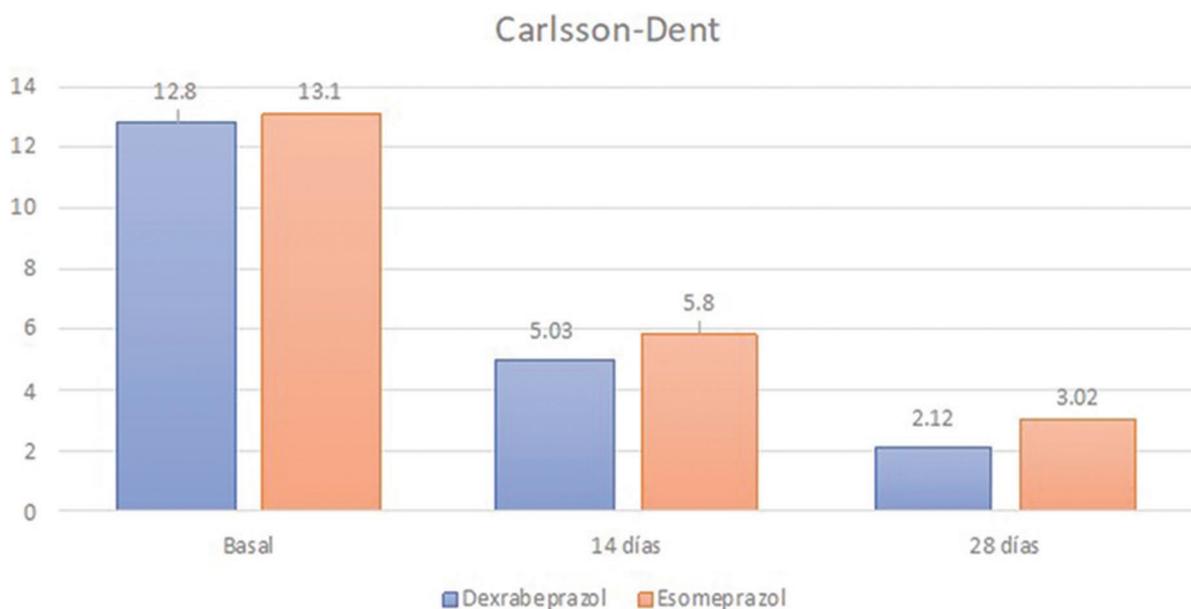
En este estudio comparativo en pacientes con ERGE no erosiva se demostró que dexrabeprazol es equiparable al esomeprazol para el control de los principales síntomas de la ERGE y, además, en la

**Tabla 2.** Evaluación de los síntomas de enfermedad de reflujo gastroesofágico mediante escala visual análoga en pacientes que recibieron dexrabeprazol o esomeprazol

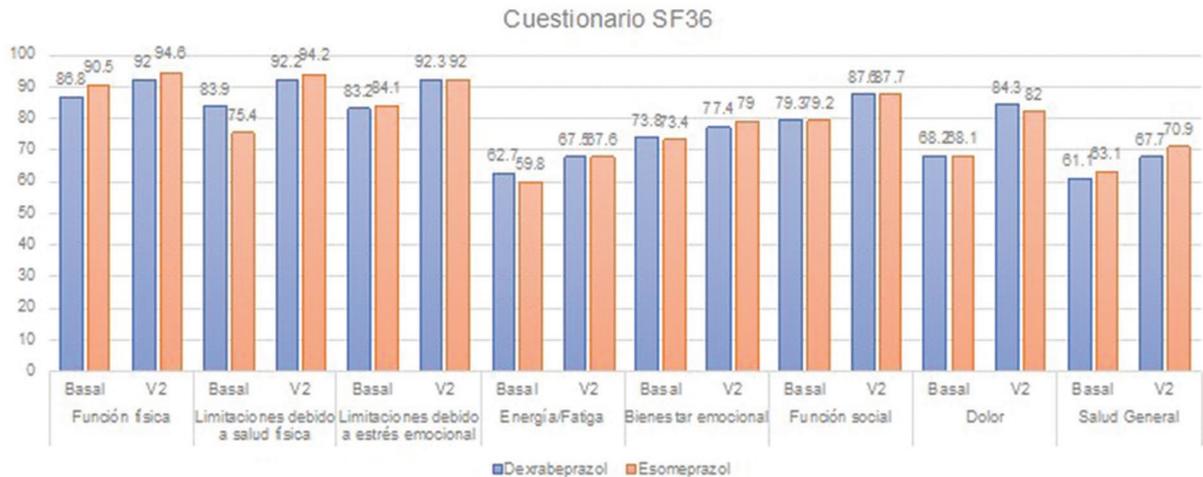
Síntoma	Dexrabeprazol (Media ± EE)		Basal vs. final	Esomeprazol (Media ± EE)		Basal vs. final	Dexrabeprazol vs. esomeprazol
	Basal	Final	p	Basal	Final	p	p
Pirosis	80.2 ± 0.16	9.2 ± 1.42	< 0.0001	78.7 ± 0.86	11.7 ± 1.81	< 0.0001	0.1433
Regurgitación	78.9 ± 1.16	8.44 ± 1.45	< 0.0001	78.0 ± 1.16	9.55 ± 1.66	< 0.0001	0.4137
Dolor epigástrico	47.2 ± 2.95	6.23 ± 1.06	< 0.0001	50.7 ± 3.01	9.58 ± 1.71	< 0.0001	0.9057
Disfagia	20.7 ± 2.42	2.81 ± 0.84	< 0.0001	21.1 ± 2.71	5.48 ± 1.36	< 0.0001	0.6727

**Tabla 3.** Evaluación del Cuestionario de Salud SF-36 de pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico que recibieron dexrabeprazol o esomeprazol

Dominios	Dexrabeprazol (Media ± DE)		Esomeprazol (Media ± DE)		Dexrabeprazol vs. esomeprazol
	Basal	Final	Basal	Final	p
Función física	86.8 ± 17.9	92.0 ± 13.9	90.5 ± 13.5	94.6 ± 11.0	0.5132
Limitaciones debidas a salud física	83.9 ± 33.3	92.2 ± 22.0	75.4 ± 39.0	94.2 ± 21.0	0.0102
Limitaciones debidas a estrés emocional	83.2 ± 33.7	92.3 ± 24.1	84.1 ± 33.4	92.1 ± 24.9	0.6573
Energía/fatiga	62.7 ± 18.6	67.5 ± 18.3	59.8 ± 16.6	67.6 ± 17.2	0.1813
Bienestar emocional	73.8 ± 18.3	77.4 ± 16.4	73.4 ± 17.7	79.0 ± 14.9	0.3599
Función social	79.3 ± 21.4	87.6 ± 17.8	79.2 ± 22.6	87.7 ± 18.0	0.9999
Dolor	68.2 ± 23.3	84.3 ± 18.4	68.1 ± 22.8	82.0 ± 20.4	0.3694
Salud general	61.1 ± 17.8	67.7 ± 17.5	63.1 ± 18.3	70.9 ± 16.3	0.5383



**Figura 2.** Resultados del tratamiento. Puntuación del Cuestionario Carlsson-Dent.



**Figura 3.** Cuestionario de Salud SF-36 relativo a la calidad de vida.

mejoría de la calidad de vida. El mecanismo de acción y la estructura de los diferentes IBP es muy similar, ya que se trata de profármacos derivados de benzimidazoles con capacidad para acumularse de manera específica y selectiva en el canalículo superior de la célula parietal.<sup>3</sup> La tasa de conversión varía entre los compuestos y es inversamente proporcional al pKa de benzimidazol (rabeprazol > omeprazol > esomeprazol y lansoprazol > pantoprazol).<sup>8</sup>

Se ha descrito que el uso de un isómero de un IBP brinda ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas que aumentan la potencia de su efecto; esomeprazol (el enantiómero S de omeprazol), dexlansoprazol y levopantoprazol son buenos ejemplos que han demostrado beneficio clínico y misma seguridad en pacientes sin respuesta clínica a sus formulaciones convencionales (racémicos).

La evidencia de la eficacia entre IBP mediante estudios comparativos mano a mano es escasa y limitada. Una aportación de este estudio es que compara dos isómeros de los IBP (esomeprazol *versus* dexrabeprazol) en el fenotipo más común de la ERGE, la variante no erosiva. Además, este estudio es pionero en el sentido de que demuestra por primera vez en población mexicana la eficacia clínica de dexrabeprazol, isómero de rabeprazol.

En ambos grupos de tratamiento se observó disminución estadísticamente significativa en la gravedad de los síntomas de la ERGE (pirosis, regurgitación, dolor y disfagia), evaluados mediante una escala visual análoga. Además, se evidenció que con ambos tratamientos la puntuación del Cuestionario Carlsson-Dent disminuyó en forma estadísticamente

significativa, obteniéndose menos de cuatro puntos al final del tratamiento, lo cual implica la resolución del diagnóstico de ERGE. En el grupo de dexrabeprazol, el valor promedio al final del tratamiento fue de 2.12 y en el grupo de esomeprazol, 3.02. Lo anterior demuestra que, además de ser equivalentes en su respuesta terapéutica, dexrabeprazol alcanza su objetivo terapéutico más rápido, lo cual se explica por sus propiedades farmacocinéticas descritas.<sup>13</sup> Al no observarse diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos, se puede asumir que los resultados clínicos son equiparables, al menos en el manejo de pacientes con ERGE.

Respecto a la calidad de vida, ambos tratamientos mejoraron la puntuación del cuestionario, sin que se observaran diferencia significativa entre ellos, excepto en el dominio "limitaciones debidas a la salud física". En específico en este estudio, se demostró el efecto de los IBP en la calidad de vida mediante la utilización de diarios específicos, los cuales son una alternativa costo-efectiva.<sup>14</sup>

En general, los IBP se consideran fármacos con un perfil de seguridad adecuado y cuyos efectos adversos reportados son inferiores a 2 %, entre los que se encuentran cefalea, náusea o dolor abdominal, que en pocos casos requieren la suspensión del fármaco.<sup>9</sup> En los últimos años, diversos estudios observacionales han informado que el uso crónico de los IBP se asocia al desarrollo de múltiples eventos adversos como osteoporosis, deficiencia de vitamina B12, demencia, nefritis intersticial, hipomagnesemia, neumonía, infección por *Clostridium difficile*, riesgos de neoplasias del aparato digestivo, peritonitis

bacteriana espontánea, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado e infecciones enterales, sin demostrar una relación causal definitiva.<sup>15</sup>

En este estudio se presentaron seis eventos adversos, cuatro en el grupo de dexrabeprazol y dos en el grupo de esomeprazol, con una tasa global de eventos adversos de 2.6 %, todos de intensidad leve. Estos resultados son similares a los reportados en otras investigaciones con rabeprazol; la tolerancia a este fue buena y similar en ensayos clínicos, tanto a corto como a largo plazo (hasta cinco años consecutivos).<sup>16,17</sup> El potencial de riesgo de interacciones medicamentosas del dexrabeprazol, al ser el isómero del rabeprazol, es extremadamente bajo porque este fármaco se metaboliza principalmente a través de la vía no enzimática dependiente de CYP.<sup>13</sup> A diferencia de otros IBP, no se han observado interacciones clínicamente importantes si se coadministra con fármacos dependientes de CYP2C19 como warfarina, clopidogrel, ticlopidina, diazepam y fenitoína.<sup>13,16,17</sup>

Los resultados permiten concluir que la dosis de 10 mg/día de dexrabeprazol es tan efectiva como 20 mg de esomeprazol, con un adecuado perfil de seguridad y menor dosis.

## Financiamiento

La presente investigación tuvo financiamiento externo de manera irrestricta por Laboratorios Senosiain S. A. de C. V.

## Conflicto de intereses

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

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que 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

1. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, American Gastroenterological Association Institute, Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1392-1413, 1413.
2. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022; 117:27-56.
3. Huerta-Iga F. Epidemiología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Remes-Troche MJ, editor. Síntomas gastrointestinales en México. Un estudio epidemiológico SIGAME. México: ASECOM; 2015.
4. Moayyedi P, Armstrong D, Hunt RH, Lei Y, Bukoski M, White RJ. The gain in quality-adjusted life months by switching to esomeprazole in those with continued reflux symptoms in primary care: EncomPASS—a cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2341-2346.
5. Remák E, Brown RE, Yuen C, Robinson A, Remak E. Cost-effectiveness comparison of current proton-pump inhibitors to treat gastro-oesophageal reflux disease in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1505-1517.
6. Gawron AJ, French DD, Pandolfino JE, Howden CW. Economic evaluations of gastroesophageal reflux disease medical management: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:745-758.
7. Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: new insights into symptoms and their causes, and implications for the future of GERD. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:414-421.
8. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Alimentar Pharm Ther*. 2006;23:2-8.
9. Sobrino-Cossío S, López-Alvarenga JC, Remes-Troche JM, Galvis-García ES, Soto-Pérez JC, Teramoto-Matsubara O, et al. Proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: "a custom-tailored therapeutic regimen". *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104:367-378.
10. Maradey-Romero C, Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;20:6-16.
11. Aslam N, Wright R. Dexlansoprazole MR. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:2329-2336.
12. Miner P Jr., Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2616-2620.
13. Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6:423-435.
14. Stanghellini V, Armstrong D, Mönikes H, Bardhan KD. Systematic review: do we need a new gastro-oesophageal reflux disease questionnaire? *Alimentary Pharmacol Ther*. 2004;19:463-479.
15. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017;153:35-48.
16. Fujimoto K, Hongo M, Maintenance Study Group. Safety and efficacy of long-term maintenance therapy with oral dose of rabeprazole 10 mg once daily in Japanese patients with reflux esophagitis. *Intern Med*. 2011;50:179-188.
17. Rindi G, Fiocca R, Morocutti A, Jacobs A, Miller N, Thjodleifsson B, et al. Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:559-566.
18. Pai V, Pai N. Randomized, double-blind, comparative study of dexrabeprazole 10 mg versus rabeprazole 20 mg in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13:4100-4102.
19. Bhandare B, et al. Estudio comparativo de la eficacia y seguridad de dexrabeprazol 10 mg frente a rabeprazol 20 mg en el tratamiento de la ERGE en un hospital de tercer nivel. *Revista Internacional de Revisión e Investigación de Ciencias Farmacéuticas*. 2014;24:263-265.

# Responsabilidad médica profesional, guías para la práctica clínica y *lex artis*. La importancia de seguir las recomendaciones de las guías clínicas

Ovidio A. García-Villarreal\*

Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A. C., Ciudad de México, México

## Resumen

La responsabilidad médica profesional es el resultado de mala praxis médica, la cual puede deberse a negligencia, impericia o imprudencia. Se conoce como *lex artis* al conjunto de conocimientos y habilidades que han sido universalmente aceptados por los pares, los cuales deben ser diligentemente aplicados en la situación específica de un paciente determinado. Entonces, *lex artis* es fundamentalmente todo lo contenido en las guías para la práctica clínica. Judicialmente hablando, en México el ejercicio de la medicina es una obligación de medios, mas no de resultados. Por consiguiente, apearse a las recomendaciones de las guías para la práctica clínica es más efectivo para defenderse de una demanda legal por mala praxis.

**PALABRAS CLAVE:** Guías para la práctica clínica. *Lex artis*. Mala praxis. Negligencia. Responsabilidad médica profesional.

## Professional medical liability, clinical practice guidelines and *Lex Artis*. The importance of following clinical practice guidelines recommendations

### Abstract

Professional medical liability is the result of medical malpractice, which may be due to negligence, incompetence or carelessness. *Lex Artis* is the set of skills and knowledge that have been universally accepted by peers, which must be diligently applied in the specific situation of a given patient. Thus, *Lex Artis* is essentially everything contained in clinical practice guidelines. Judicially speaking, the practice of medicine in Mexico is an obligation of means, but not of results. Therefore, adherence to clinical practice guidelines recommendations is the most effective way to defend oneself against a malpractice lawsuit.

**KEYWORDS:** Clinical practice guidelines. *Lex Artis*. Malpractice. Negligence. Professional medical liability.

Se considera acto médico toda clase de tratamiento médico, intervención quirúrgica o exámenes con fines diagnósticos o de investigación con fines profilácticos, terapéuticos o de rehabilitación, realizados por un médico general o especialista en cualquier rama de la medicina. El acto médico es condición *sine qua non* para toda responsabilidad médica legal.<sup>1</sup> En estos

términos, un daño o hecho ilícito puede definirse como la conducta de una persona que lesiona injustamente la esfera jurídica de otra, dicha conducta ilícita puede ser dolosa o culposa. El delito doloso se caracteriza por la existencia de una intencionalidad en producir daño. Por el contrario, en el delito culposo no existe la intención de causar daño. Mientras que el dolo es

### Correspondencia:

Ovidio A. García Villarreal  
E-mail: ovidiocardiotor@gmail.com

Fecha de recepción: 09-04-2022

Fecha de aceptación: 17-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000118

Gac Med Mex. 2022;158:439-443

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/>).

la intención de practicar un acto ilícito, la culpa es la omisión no intencional de la conducta para evitar daño, la cual puede ser por negligencia, impericia o imprudencia.<sup>2</sup>

Referente a la responsabilidad médica profesional, por lo general, el hecho ilícito no está relacionado con dolo, es decir, es un caso de culpa ilícita sin intención de dañar. Por consiguiente, el médico actúa tratando de ayudar a un paciente, de la mejor manera y con las mejores intenciones; en otras palabras, procede sin intención de hacer algo malo. Sin embargo, el Código Civil Federal de 1928, artículo 1910, establece que “el que por obra ilícita o contra la decencia causa daño a otro, está obligado a repararlo, a no ser que pruebe que el daño se ha producido por culpa o negligencia inexcusable de la víctima”. A este respecto, el Código Civil Federal de 1928, artículo 1915, literalmente señala que “la reparación del daño debe consistir, a elección del ofendido, en el restablecimiento de la situación anterior, cuando fuere posible, o en el pago de daños y perjuicios”.<sup>3</sup>

### **Mala praxis médica: negligencia, impericia e imprudencia**

La base de la responsabilidad profesional en medicina es la culpa. No hay culpabilidad de responsabilidad ilícita sin acto culposo.<sup>4</sup> Como tal, esta conlleva tres posibles condiciones:<sup>5,6</sup>

- Negligencia.
- Impericia.
- Imprudencia.

Negligencia significa que el médico, sabiendo lo que debe hacer, deja de hacerlo, o hace lo contrario. La inexperiencia o impericia es cuando el médico ignora o no está capacitado para realizar la terapia indicada. La imprudencia es cuando el médico se excede en sus actos, interviniendo precipitadamente sin medir las consecuencias del acto. Las tres se clasifican por igual bajo el concepto de *mala praxis* médica y, por tanto, están sujetas a responsabilidad médica profesional.

### **CONAMED o vía jurisdiccional para una demanda por mala praxis médica**

Según el caso y los elementos que lo rodean, el médico puede ser susceptible de acción civil, penal o administrativa.<sup>7</sup> En México, la queja o demanda puede interponerse en términos de conciliación y arbitraje amistosos a través de la Comisión Nacional de

Arbitraje Médico (CONAMED) o por la vía jurisdiccional a través de un ministerio público. El 3 de junio de 1996, por decreto presidencial nació la CONAMED como organismo descentralizado dependiente de la Secretaría de Salud.<sup>8</sup> La CONAMED tiene como finalidad facilitar y agilizar el proceso de denuncia por vía amistosa, conciliación o arbitraje. Uno de los objetivos de CONAMED ha sido reducir la enorme carga de trabajo que los ministerios públicos y los juzgados penales y civiles han enfrentado con el aumento progresivo del número de demandas por mala *praxis* médica en los últimos años. El procedimiento es gratuito, más ágil y menos complicado que el proceso judicial tradicional, el cual en ocasiones puede consumir varios años y representa un gasto económico considerable para las partes involucradas.

A falta de una resolución amistosa, el caso se arbitra y se dicta sentencia o laudo.<sup>1</sup> Para su ejecución como cosa juzgada,<sup>9</sup> puede ser necesaria la intervención de un juez. Es importante señalar que el objetivo del laudo es imponer una sanción pecuniaria o monto económico a indemnizar. El laudo tiene impacto como recomendación administrativa. El artículo 101 del Reglamento de la CONAMED señala lo siguiente:<sup>10</sup>

Los signatarios de documentos relacionados con la gestión pericial de la CONAMED, se entenderán exclusivamente como meros delegados de la institución y de ninguna suerte como peritos persona física, dada la naturaleza institucional de los dictámenes.

Por consiguiente, cualquier acción diferente del alcance administrativo del laudo no tiene alcance penal, lo cual es responsabilidad absoluta del juez penal.<sup>11</sup> El laudo como tal no tiene los alcances ni reúne los requerimientos legales de una prueba pericial para otorgarle el valor probatorio como tal.<sup>11</sup> En resumen, el laudo solamente tiene alcance como responsabilidad civil y busca imponer un monto económico a pagar a favor del afectado.

### **Responsabilidad civil versus responsabilidad penal**

Generalmente, en la responsabilidad civil se busca resarcir el daño a través de una pena o cantidad pecuniaria. En el caso de la responsabilidad penal, la sanción impuesta al médico es ejemplar, no compensatoria, aun cuando una no contraviene la imposición de la otra y ambas pueden coexistir en un mismo caso. La responsabilidad penal recae sobre la persona del infractor, mediante sanciones privativas de libertad o restrictivas de su libertad, además de la

pena de reparación del daño.<sup>12</sup> Lo anterior es regulado a través del Código Penal Federal, artículo 228: “... [los médicos] serán suspendidos de un mes a dos años en el ejercicio de la profesión o definitivos en caso de reincidencia”. En el artículo 229 se indica lo siguiente:

El artículo anterior se aplicará a los médicos que, habiéndose otorgado la responsabilidad de hacerse cargo del cuidado de un herido o enfermo, lo abandonan en su tratamiento sin justa causa, y sin dar aviso inmediato a la autoridad correspondiente.

En el artículo 230 se cita...

Se impondrá prisión de tres meses a dos años, hasta cien días multa y suspensión de tres meses a un año a juicio del juez, a los directores, gerentes o administradores de cualquier centro de salud, cuando incurran en alguno de los siguientes casos: i) impedir la salida de un paciente, cuando este o sus familiares lo soliciten, aduciendo deudas de cualquier especie; ii) retener innecesariamente a un recién nacido, por las causas a que se refiere la parte final del apartado anterior; iii) retrasar o negar por cualquier causa la entrega de un cadáver, salvo que se requiera orden de autoridad competente...

Aunque los casos de responsabilidad médica profesional de carácter penal se circunscriben a circunstancias muy peculiares, estos pueden darse en el ámbito de la práctica médica diaria.

### **La medicina como obligación de medios, mas no de resultados: *lex artis* y *lex artis ad hoc***

Desde una perspectiva jurídica, en México, el ejercicio de la medicina es una obligación de medios, mas no de resultados. El poder judicial de la federación ha establecido la diferencia entre la obligación de medios y de resultados de la siguiente manera:<sup>13</sup>

La obligación de medios supone que el profesional no está obligado a lograr un resultado específico, sino al despliegue de una conducta diligente, cuya evaluación se basa en la *lex artis ad hoc*. La obligación de resultados, en cambio, se da en otros casos en los que el paciente solo debe probar que ese resultado no se obtuvo de acuerdo con la técnica normal requerida.

En efecto, la tesis I.4o.A.91 A (10a.) en materia administrativa, publicada en el *Semanario Judicial de la Federación*, declara que:<sup>14</sup>

...*Lex artis* médica o estado del arte médico, es el conjunto de normas o criterios valorativos que el médico, en posesión de conocimientos, habilidades y destrezas, debe aplicar diligentemente en la situación concreta de un enfermo y que

han sido universalmente aceptados por sus pares... son aplicables al paciente cuya salud les ha sido encomendada, comprometiéndose únicamente a emplear todos los recursos que tengan a su disposición, sin garantizar un resultado final curativo...

Así, las personas que prestan estos servicios están sujetas a realizar todas las conductas necesarias para lograr su objetivo de acuerdo con las experiencias contenidas en la *lex artis*.<sup>15</sup>

En la tesis I.4o.C.329 C (9a.) en materia de lo civil, el Poder Judicial de la Federación ha publicado lo siguiente:<sup>13</sup>

Por regla general, la obligación del profesional de la medicina es de medios, y no de resultados. La primera clase de obligaciones supone que el profesionista no se obliga al logro de un resultado concreto, sino al despliegue de una conducta diligente, cuya apreciación está en función de la denominada *lex artis ad hoc*... En tal caso, la falta de diligencia y la negligencia del profesional médico son las que habrán de probarse.

Lo anterior significa que el médico no puede ni debe garantizar resultados *a priori*. Los resultados pueden estar sujetos a innumerables variables, algunas de las cuales pueden atribuirse al paciente. En muchas otras instancias, no está en manos del médico controlar todas las variables que intervienen en un acto médico, lo cual está en consonancia con lo mencionado sobre el hecho de que, jurídicamente hablando, la medicina es una obligación de medios, es decir, el médico tiene la obligación de conocer las mejores terapias universalmente reconocidas para aplicarlas a su paciente. La conocida como *lex artis* se define como:<sup>14</sup>

El conjunto de normas o criterios valorativos que el médico, en posesión de conocimientos, habilidades y destrezas, debe aplicar diligentemente en la situación concreta de un paciente y que han sido universalmente aceptados por sus compañeros.

Traducida al lenguaje médico de la práctica diaria equivaldría a las guías para la práctica clínica, documentos comúnmente avalados por sociedades y organizaciones científicas involucradas en un área específica de la medicina y que, en teoría, contienen toda la información útil sobre una determinada enfermedad que ha sido analizada por un grupo de expertos, quienes emiten recomendaciones de tratamiento. Cuando estas recomendaciones se aplican en el entorno de un determinado paciente y se adaptan a la realidad del caso, se denomina *lex artis ad hoc*.<sup>16</sup> Al respecto, en el *Semanario Judicial de la Federación* y en su *Gaceta*, el poder judicial de la federación ha publicado la tesis I.4o.A.91 A (10a.) en materia administrativa, la cual establece que...<sup>17</sup>

*Lex artis ad hoc* es un concepto jurídico indeterminado que debe establecerse en cada caso en el que el médico, a través de un proceso de deliberación, aplica las medidas con prudencia a la situación clínica concreta y en la medida de las condiciones reinantes.

## Guías clínicas y protocolos para la práctica médica

De lo anterior se desprende el entendimiento de que la *lex artis ad hoc* es la antítesis de la mala práctica médica. A este propósito, la Suprema Corte de Justicia de la Nación ha emitido la tesis 1a. XXVI/2013 (10a.) referente a las guías y protocolos médicos expedidos por la Secretaría de Salud o por la autoridad competente, la cual menciona que, aunque no son de observancia obligatoria en su cumplimiento,<sup>18</sup>

Desde el punto de vista jurídico, los protocolos otorgan al médico cierto amparo a la hora de justificar su actuación, especialmente ante las reclamaciones de que puede ser objeto; de manera que una actuación médica ajustada a los protocolos propios de la especialidad constituye un elemento muy importante para su defensa. Por tanto, el protocolo ostenta, como es lógico, un enorme valor orientativo para el juez, aun cuando no le vincula, ni le obliga a su aplicación forzosa.

En consecuencia, la forma más efectiva de defenderse de una demanda por un acto médico es adherirse a las guías vigentes para la práctica clínica.<sup>19,20</sup>

Ciertamente se ha dicho que las guías para la práctica clínica no constituyen un documento legal en sí mismas, y que el médico no está legalmente obligado a seguirlas.<sup>18</sup> Sin embargo, existen algunos hechos que indican lo contrario:

- En primer lugar, el médico está obligado a conocer estas guías como parte de su constante renovación quinquenal para su certificación de conocimientos a través de organismos como la Comisión Nacional de Especialidades Médicas (Conacem) y los consejos de especialidades médicas.
- En segundo lugar, de acuerdo con la Ley General de Salud, existen las normas oficiales mexicanas (NOM), las cuales son de observancia obligatorias, se renuevan cada cinco años y entran en vigor una vez que se publican en el *Diario Oficial de la Federación*. Es importante señalar que no existen NOM para todas las entidades patológicas. La diabetes y la hipertensión arterial son la excepción a la regla. No obstante, cuando se siguen las NOM, al llegar a la sección de tratamiento específico, estas remiten a consultar el

tratamiento más adecuado en cuestión a través de la guías para la práctica clínica.

- En tercer lugar, la adhesión a las guías para la práctica clínica es prácticamente garantía de que el médico está aplicando el precepto de la obligación de medios, mas no de resultados; está utilizando los medios descritos por los expertos conforme a las recomendaciones de las guías (*lex artis*) y adaptándolos a su entorno (*lex artis ad hoc*).

Lo anterior minimiza significativamente la posibilidad de tener cualquier responsabilidad médica profesional por mala *praxis*.

Además, existe otra situación en la que las guías para la práctica clínica desempeñan un papel fundamental. En un proceso judicial, el juez puede solicitar un dictamen pericial. Por ejemplo, en el caso específico de una cirugía cardíaca, al ser una entidad que no es de dominio público, incluso para los médicos forenses, es obligatoria la opinión de un perito, quien, a su vez, basará parte de su informe en la *lex artis*, es decir, en las guías para la práctica clínica. Si el médico demandado se ha adherido a las recomendaciones de las guías para la práctica clínica bajo el precepto de obligación de medios y no así de resultados, es muy probable que la resolución sea a su favor, independientemente del resultado del acto médico como tal.

Podemos resumir diciendo que todo acto médico implica un riesgo. Toda atención médica conlleva un riesgo médico-legal intrínseco y, en consecuencia, el acto médico debe cumplir con la *lex artis* para reducir el riesgo de responsabilidad. La finalidad del acto médico debe ser ayudar al paciente y debe basarse en el seguimiento de recomendaciones científicas universalmente aceptadas, es decir, en guías para la práctica clínica. Incluso, el médico puede justificar ciertos errores que no serán reprobables si ha tratado al paciente con los medios adecuados, con conocimientos actualizados y siguiendo las reglas que impone su deber.<sup>3</sup> El médico quedará libre de cargos si en el proceso de una demanda por mala práctica demuestra que actuó con la debida diligencia y cuidado en el caso (*lex artis ad hoc*).<sup>4</sup> La *lex artis ad hoc* se puede traducir al lenguaje científico-académico como guías para la práctica clínica.

No obstante, existe una situación muy específica en la que el médico puede optar por adherirse o no a las guías para la práctica clínica. Esto sucede cuando se ha publicado una declaración o

posicionamiento oficial. En este sentido, cuando algunas sociedades o asociaciones están en desacuerdo con lo que recomiendan las guías, tienen todo el derecho de dejar en claro una situación o posición muy precisa por medio de una declaración o posicionamiento. Esta declaración se convierte en un documento oficial cuando es respaldada por las sociedades u organizaciones involucradas. Un caso reciente son las guías clínicas ACC/AHA 2020 para el diagnóstico y manejo de la enfermedad valvular cardíaca.<sup>21</sup> Respecto a algunos temas específicos, la Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A. C. y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A. C. han trabajado conjuntamente en la elaboración de una declaración o posicionamiento oficial mexicano frente a las guías mencionadas.<sup>22</sup> El médico tiene la opción de seguir y adherirse a esta declaración como un documento oficial avalado.

En conclusión, queda clara la importancia de las guías para la práctica clínica como documentos no jurídicos más cercanos a los oficiales, así como la importancia jurídica de adherirse a las recomendaciones de estas guías. Además de una buena relación médico-paciente-familia, seguir las recomendaciones de las guías para la práctica clínica es la forma más segura de minimizar cualquier responsabilidad médica profesional.

## Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiación para este estudio.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener 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

- Ríos-Ruiz AA, Fuente-del Campo A. El derecho humano a la salud frente a la responsabilidad médico-legal: una visión comparada. México: Comisión Nacional de Derechos Humanos; 2017.
- Mariñelarena JL. Responsabilidad profesional médica. *Cir Gen.* 2011;33:160-163.
- Ríos-Ruiz A. La responsabilidad médica en las constituciones de México y Perú. *Ius Comitalis.* 2018;1:133-154.
- Guzmán F, Franco E, Morales AR. Educación y práctica de la medicina. *Negligencia en medicina. Act Med Colomb.* 1996;1:87-92.
- Rivera-Flores J. Implicaciones médico-legales en la residencia médica. *Rev Mex Anestesiología.* 2005;28:S181-S183.
- López-Almejo L, Palapa-García LR, Bueno-Olmos ME, Méndez-Gómez MA. Conocimiento de la responsabilidad profesional en la práctica médica. *Act Ortop Mex.* 2006;20:132-138.
- Galván-Meléndez MF, González-Hernández JA, Vargas-Salazar R, Meléndez-Hurtado CD, Camacho-Sánchez M, Hernández-García LC. Responsabilidad profesional en el ejercicio de la medicina. *Rev Med MD.* 2017;7:32-37.
- Decreto por el que se crea la Comisión Nacional de Arbitraje Médico. México: Diario Oficial de la Federación; 1996 Jun 03. Disponible en: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=4887120&fecha=03/06/1996#gsc.tab=0](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4887120&fecha=03/06/1996#gsc.tab=0)
- Tesis 1.12o.C.66 C (10a.). En: Gaceta del Semanario Judicial de la Federación. Décima época, libro 58, tomo 3. México: Poder Judicial de la Federación/Suprema Corte de Justicia de la Nación; 2018.
- Reglamento de procedimientos para la atención de quejas médicas y gestión pericial de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico. México: Comisión Nacional de Arbitraje Médico; 2018.
- Tesis 1a. CVIII/2019 (10a.). En: Gaceta del Semanario Judicial de la Federación. Décima época, libro 72, tomo 1. México: Poder Judicial de la Federación/Suprema Corte de Justicia de la Nación; 2018.
- González-Pérez LR. La responsabilidad profesional y el dictamen médico institucional. México: Comisión de Arbitraje Médico de Yucatán; c2022.
- Tesis 1a.4o C39 C (9a.). En: Gaceta del Semanario Judicial de la Federación. Décima época, libro iv, tomo 5. México: Poder Judicial de la Federación/Suprema Corte de Justicia de la Nación; 2012.
- Tesis 1.4o.A.91 A (10a.). En: Gaceta del Semanario Judicial de la Federación. Décima época, libro 25, tomo 3. México: Poder Judicial de la Federación/Suprema Corte de Justicia de la Nación; 2016.
- Tesis 1a. CCXXX/2016 (10a.). En: Gaceta del Semanario Judicial de la Federación. Décima época, libro 34, tomo 1. México: Poder Judicial de la Federación/Suprema Corte de Justicia de la Nación; 2016.
- Ochoa Moreno J. Tesis jurisprudenciales sobre atención médica. *Bol CONAMED-OPS.* 2016; 5; 21-22.
- Tesis 1.4o.A.92 A (10a.). En: Gaceta del Semanario Judicial de la Federación. Décima época, libro 25, tomo 3. México: Poder Judicial de la Federación/Suprema Corte de Justicia de la Nación; 2013.
- Tesis 1a. XXVI/2013 (10a.). En: Gaceta del Semanario Judicial de la Federación. Décima época, libro 16, tomo 1. México: Poder Judicial de la Federación/Suprema Corte de Justicia de la Nación; 2013.
- Fajardo-Dolci G, Meljem-Moctezuma J, Rodríguez-Suárez FJ, Vicente-González E, Venegas-Páez F, Campos-Castolo EM, et al. Recommendations for preventing medical error, poor working practice and professional liability. *Rev CONAMED.* 2012;17:30-43.
- Abdo-Francis JM. Clinical practice guidelines: what is their actual usefulness? *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;81:119-120.
- 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.
- García-Villareal OA, Heredia-Delgado JA, Lezama-Urtecho CA, Espinoza-Hernández JA, Roldán-Morales D, Juárez-Hernández A, et al. Declaración de Sociedad Mexicana de Cirugía Cardíaca, A. C. y el Colegio Mexicano de Cirugía Cardiovascular y Torácica, A. C. respecto a las nuevas guías clínicas 2020 para el manejo del paciente con enfermedad valvular cardíaca de la American College of Cardiology/American Heart Association. *Cir Card Mex.* 2021;6:74-78.

# Cartas de Balmis a Gutiérrez: la fractura de la amistad entre dos expedicionarios de la vacuna

José Tuells\*

Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad de Alicante, Alicante, España

## Resumen

*En estos tiempos de pandemia, la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1813) cobra vigencia por la amplitud de su dimensión geográfica y por su carácter de expedición sanitaria inspirada en un objetivo de salud pública pionero en su época: propagar la recién descubierta vacuna contra la viruela. Acometida por un reducido número de expedicionarios, fue dirigida por Francisco Xavier Balmis, a quien acompañaba, entre otros, Antonio Gutiérrez Robredo, su discípulo predilecto. Esta investigación, realizada con fuentes primarias, explora la relación entre ambos, la cual pasó de la mutua confianza a la enemistad debido a un conflicto nimio. El estudio de la correspondencia previa y la tardía resolución del pleito interpuesto por Balmis contra Gutiérrez permite ahondar en sus perfiles biográficos. Como consecuencia directa de aquel litigio, Gutiérrez nunca retornó a España, aunque llegó a ser catedrático en México; por el contrario, Balmis disfrutó honores y reconocimientos en Madrid.*

**PALABRAS CLAVE:** Archivo General de Indias. Archivo General de la Nación de México. Antonio Gutiérrez Robredo. Expedición de la Vacuna. Francisco Xavier Balmis. Litigio.

## Letters from Balmis to Gutiérrez: fracture of the friendship between two vaccine expeditionary personages

### Abstract

*The Royal Philanthropic Vaccine Expedition (1803-1813) becomes relevant in these pandemic times due to the breadth of its geographical dimension and its nature of a health expedition inspired by a pioneering public health objective of its time: to spread the newly discovered vaccine against smallpox. Undertaken by a small number of participants, the expedition was directed by Francisco Xavier Balmis, who was accompanied, among others, by Antonio Gutiérrez Robredo, his favorite disciple. This research, carried out using primary sources, explores the relationship between both, which went from mutual trust to enmity due to a trivial conflict. The study of previous correspondence and late resolution of the lawsuit filed by Balmis against Gutiérrez allows us to delve into their biographical profiles. As a direct consequence of that litigation, Gutiérrez never went back to Spain, although he became a professor in Mexico; in contrast, Balmis enjoyed honors and recognition in Madrid.*

**KEYWORDS:** Archivo General de Indias. Archivo General de la Nación de México. Antonio Gutierrez Robredo. Vaccine Expedition. Francisco Xavier Balmis. Litigation.

### Correspondencia:

José Tuells

E-mail: tuells@ua.es

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: 14-05-2022

Fecha de aceptación: 06-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000165

Gac Med Mex. 2022;158:444-450

Disponible en PubMed

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

## Introducción

Apenas mes y medio después del matrimonio de conveniencia de Francisco Xavier Balmis Berenguer con Josefa Mataix (Alicante, 30 de marzo de 1773),<sup>1</sup> nacía en Madrid Antonino Antonio Joaquín Gutiérrez Robredo (10 de mayo de 1773), que con el paso de los años se convertiría en su discípulo predilecto, hasta que un desencuentro truncó aquella relación afectiva.

Gutiérrez fue bautizado en la Iglesia de San Martín (14 de mayo de 1773); en su partida bautismal consta que sus padres vivían en la calle Valverde 9.<sup>2</sup> Balmis falleció el 12 de febrero de 1819 y la misa de novenario se celebró en la Iglesia de San Martín.<sup>3</sup> Una coincidencia azarosa, ya que en la misma parroquia donde Gutiérrez recibió el bautismo se realizó la misa de difuntos de Balmis, quien había muerto en la casa enfrente de donde nació Gutiérrez. El hilo invisible que conectaba ambas vidas se rompió el 9 de septiembre de 1819. Ese día, Gutiérrez recibió en México la sentencia favorable de un tribunal que le daba razón en el litigio iniciado por Balmis, quien no conocería el fallo del tribunal ya que llevaba siete meses enterrado. Gutiérrez nunca volvió a España. Habían compartido una trayectoria vital asociada a la primera campaña masiva de vacunación en la historia de la salud pública, la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1813), de la cual Balmis fue director y Gutiérrez, ayudante.<sup>4-8</sup>

Este trabajo analiza los avatares de la relación a través de distintas cartas no publicadas que muestran la evolución de la amistad hasta el desapego entre ambos.

## La formación académica de Gutiérrez Robredo

Antonino Antonio Gutiérrez, hijo de Vicente Gutiérrez, bordador de la Corte, y de Ana Robredo,<sup>9</sup> cursó tres cursos de filosofía en los Reales Estudios de San Isidro, por los que obtuvo el grado de Bachiller en Artes (18 de septiembre de 1793). Antonio Varas Portillo, director de Matemáticas de la Real Academia de Nobles Artes y de la misma facultad en los Reales Estudios de San Isidro, emitía el 22 de julio de 1792 un informe en el que resaltaba la puntualidad, aplicación, aprovechamiento y esmero de Gutiérrez Robredo,<sup>9</sup> quien pasó luego al Real Colegio de Cirugía de San Carlos, donde ingresó a los 20 años.

En 1797, Gutiérrez presentó sus méritos en la Universidad de Toledo, con la intención de obtener el grado de Bachiller en Medicina.<sup>10</sup> Un informe del vicedirector del Colegio, señalaba su buena fama y costumbres, además del cumplimiento de sus obligaciones (13 de octubre de 1797).<sup>10</sup> En los certificados constaba que tenía acreditados cuatro cursos quirúrgicos en el Real Colegio de San Carlos (20 de octubre de 1797).<sup>10</sup>

Dispuesto a examinarse, Gutiérrez sufrió un pequeño contratiempo al faltarle dos asignaturas, por lo que se trasladó a Cádiz para ingresar en el Real Colegio de Medicina y Cirugía, donde obtuvo el título de licenciado en Cirugía Médica en 1802.<sup>11</sup> Acabados sus estudios, ingresó durante unos meses en el ejército como ayudante de cirugía, con destino en Extremadura para incorporarse a las fuerzas que se estaban preparando para invadir Portugal.

## Gutiérrez con Balmis

Balmis y Gutiérrez habían coincidido en su deseo de obtener el título de Bachiller de Medicina en la Universidad de Toledo por la misma época. Balmis (1753-1819), veinte años mayor, ya había desarrollado una carrera como cirujano militar en México, donde llegó a ser cirujano mayor del Hospital del Amor de Dios (1786) y director de la sala de gálicos del Hospital de San Andrés (1790). En México, recibió el grado de Bachiller en Artes por la Universidad de México (1786). Deseoso de acreditarse como médico, acudió a Toledo en 1798 y obtuvo el grado de Bachiller en Medicina el 20 de julio. Para poder examinarse presentó una Real Provisión que le habilitaba para recibir dicho grado en cualquier universidad, por haber servido como cirujano en el ejército durante 28 años.<sup>12,13</sup> No llegó, sin embargo, a obtener el grado de licenciado ni el de doctor en Medicina.

Este mismo año, el 21 de junio de 1798, el cirujano inglés Edward Jenner (1749-1823) publicaba su obra<sup>14</sup> en la que describía cómo combatir la viruela mediante la vacunación e iniciaba una ciencia que revolucionaría la salud pública.<sup>15</sup>

El método de Jenner, que se propagó mundialmente con inusitada rapidez, atrajo el interés de Balmis y Gutiérrez. Así lo reconocía el propio Balmis cuando indicaba que Gutiérrez “tiene la ventaja de haberse dedicado a mi lado a la práctica de la vacuna”.<sup>16</sup> Un anuncio insertado en el *Diario de Madrid* en junio de 1803, animaba a acudir a la consulta de Balmis en la que tenía por ayudante a Gutiérrez.<sup>17</sup>

Además de anunciarse como vacunador, acudió a varias sesiones de la Real Academia Médica Matritense a lo largo de 1801, institución a la que pertenecía desde quince años atrás.<sup>18</sup> También inició la traducción del tratado de la vacuna de Moreau de la Sarthe, que fue publicado en 1803.<sup>19,20</sup> Tras estos pasos estratégicos, Balmis pudo postularse como director de la expedición que se gestó a iniciativa de miembros del Consejo de Indias. Su propuesta fue evaluada y aceptada por la Junta de Cirujanos de Cámara.

Al organizar la expedición, Balmis propuso para acompañarlo a personas de su confianza, como sus sobrinos o el propio Gutiérrez.<sup>21</sup> Así se lo confirmaba Balmis a Gutiérrez en una carta personal del 29 de julio de 1803<sup>22</sup> (Tabla 1).

La expedición partió del puerto de La Coruña el 30 de noviembre de 1803; Gutiérrez formaba parte del equipo más próximo a Balmis en todas las etapas. Todos los expedicionarios viajaron juntos a los primeros destinos (Canarias, Puerto Rico y Venezuela). En Caracas, Balmis decidió dividir la expedición en dos grupos, uno dirigido por Salvany, quien viajaría hacia el Sur, y otro por él mismo, en el que iban Gutiérrez, Isabel Zendal, los sobrinos de Balmis y los niños vacuníferos.<sup>4-8</sup> Tras pasar por La Habana y Veracruz, llegaron a la Ciudad de México el 9 de agosto de 1804. Balmis decidió pagar la vacuna y buscar el *cowpox*; encargó a Gutiérrez ir a Campeche para comprobar si las vacunas, que habían llegado por otra vía, se efectuaban correctamente. Gutiérrez aprobó el estado de las vacunas y se trasladó a Mérida. En noviembre de 1804, Gutiérrez viajó a Valladolid, donde encontró una vaca con *cowpox* y consiguió niños para el viaje a Filipinas. Siguió su camino y pasó por Guadalajara, San Luis de Potosí y Querétaro. Balmis, quien había llegado antes a la Ciudad de México, le escribió una entrañable carta fechada el 5 de enero de 1805, en la cual lo felicitaba por su trabajo (Tabla 1).<sup>23</sup>

Balmis y Gutiérrez se encontraron el 17 de enero de 1805 e iniciaron los trámites para viajar a Filipinas desde Acapulco, de donde partieron el 8 de febrero. Allí permanecieron hasta el 3 de septiembre, cuando Balmis viajó a Macao, Cantón y luego a España; dejó a los expedicionarios a cargo de Gutiérrez. En una carta con instrucciones, fechada el 3 de agosto de 1805, lo comisionaba para seguir con las vacunaciones y velar por el regreso de los niños vacuníferos a México (Tabla 1).<sup>24</sup>

Durante el tiempo que Gutiérrez estuvo a cargo de la expedición en Filipinas se vacunó a más de 20 000 niños; la expedición retornó a Acapulco el 14 de agosto de 1807. Para entonces, Balmis ya había llegado a Madrid y había recibido toda suerte de reconocimientos, como le contaba a Gutiérrez en otra carta fechada el 28 de noviembre de 1806 (Tabla 1).<sup>25</sup> El tono era afectuoso y cálido, le relataba los honores que había recibido, le hablaba de su familia, a la que veía con frecuencia, y le daba nuevas instrucciones para que cuidara de los niños vacuníferos, de sus dos sobrinos y de Isabel Zendal. Le remitía el suplemento de la *Gazeta de Madrid*, que glosaba la expedición,<sup>26</sup> y le recomendaba siguiera buscando el *cowpox* y vigilara la actividad de las juntas de vacunas. La misiva evidencia la confianza, mentoría y predilección de Balmis hacia Gutiérrez.

Balmis tuvo, sin embargo, que salir de Madrid a finales de 1808 por la invasión napoleónica, aunque el 11 de agosto escribiría de nuevo a Gutiérrez.<sup>27</sup> Le relataba la situación de inestabilidad política, le indicaba que preparasen el viaje de vuelta y le solicitaba un informe sobre el estado de las juntas establecidas. Declarado proscrito el 13 de octubre de 1809, junto con otras personalidades madrileñas, solicitó una nueva comisión para atender los problemas de la vacuna en México. En este último viaje participó en labores diplomáticas, políticas y personales, engalanado con los honores del Ministro del Supremo Consejo de Hacienda. El 24 de enero de 1810 partió desde Cádiz con rumbo a Veracruz.<sup>28</sup>

En México, viendo el mal estado de la vacuna, Balmis redactó un plan que encontró detractores, como el fiscal de la Real Hacienda, Ambrosio Sagarzurieta, aun así, viajó al Valle de Atlixco y a Valladolid de Michoacán en busca del “verdadero *cowpox*”, lugares donde había estado Gutiérrez en 1804. En septiembre de 1810, dejó Valladolid y regresó a la Ciudad de México con la intención de volver a España. Dos disputas retrasaron su salida: la primera con el obispo Abad y Queipo y la segunda con Antonio Gutiérrez.<sup>4</sup>

## Balmis contra Gutiérrez

Balmis se había entrevistado varias veces con Gutiérrez para hablar del estado de la vacunación e, incluso, le había escrito desde Valladolid una carta en tono afectuoso fechada el 9 de agosto de 1810 (Tabla 1).<sup>29</sup> En ella le solicitaba que cuidara a sus sobrinos hasta que embarcaran para volver a

**Tabla 1. Correspondencia entre Balmis y Gutiérrez, Archivo General de la Nación de México (AGN) 1803-1810**

Fecha, lugar, autor	Contenido
1803/07/29 Madrid Balmis	"Con fecha, de 28 del próximo pasado, me comunicó el Excelentísimo señor don Josef Antonio Cavallero la Orden de S. M., en que se ha servido nombrarme Director de la Expedición que debe salir para propagar en sus dominios de América el precioso descubrimiento de la vacuna ... Igualmente ha nombrado S. M. a vuestra merced para uno de mis ayudantes, que deberán estarse subordinados en esta empresa, señalándole el sueldo de mil pesos fuertes anuales, .... también se ha dignado S. M. conceder a vuestra merced el uso del uniforme de primer ayudante de cirugía del Ejército.... lo que pongo en noticia de vuestra merced para su inteligencia, satisfacción y cumplimiento en la parte que le toca. Dios guarde a vuestra merced muchos años."
1805/01/05 México Balmis	"Mi amado Gutiérrez: no solo me han sacado del cuidado, en que me tenía con su silencio, las dos cartas que recibí ayer, de 13 de diciembre y primero de enero, sino que me han llenado de la mayor complacencia, por el feliz éxito que ha tenido su comisión, que ha desempeñado perfectamente. Hoy escribo las gracias al señor obispo de Guadalajara y al Intendente de Valladolid, a quien recomiendo mucho la continuación de las observaciones del cowpox, hallado por vuestra merced, y examen en las demás vacas de aquel distrito. Porque es preciso se encuentren otras varias, con esta enfermedad, por ser común a todas, a menos que no se las haya curado por lo adelantado de la estación, como lo he visto en muchas de las que, en mi viaje he reconocido. Me parece muy bien, vuelva a la mayor brevedad para darle un abrazo, luego que concluya en esa, previniéndola no admita ningún joven más, porque ya tenemos 26. Reciba vuestra merced expedientes de todos los compañeros, y el afecto de éste, su amigo, que de corazón le ama"
1805/08/03 Manila Balmis	"Acompaño a vuestra merced de la adjunta Instrucción que manifiesta todo lo que lo deberá vuestra merced practicar, en mi ausencia en la Real Expedición que queda a su cargo hasta su regreso a España, esperando de su celo, amor y actividad al real servicio cumplirá con todos los deberes que le impone esta comisión. Dios guarde a vuestra merced muchos años".
1806/11/28 Madrid Balmis	"Mi estimadísimo Gutiérrez: no puedo explicar el ansia, con que espero saber el estado de su salud, y compañeros, y su feliz arribo a Acapulco. Porque conozco que no habrán faltado trabajos en la navegación, bien que nunca es tan dilatada como la que hice desde China a Lisboa, que tardé seis meses y siete días, con muchas tempestades y peligros que arruinaron enteramente mi salud quebrantada. Pero lo mismo fue entrar en España que resucitar, y aunque a los dos días de llegar al Real Sitio de San Ildefonso, me atacaron unas malditas tercianas que reinaban y me debilitaron en extremo, he recobrado ya, en día el día, mi salud y fuerzas, con este divino clima, buenos alimentos y la buena acogida que merecía a los Reyes, Príncipe de Asturias y de la Paz, igualmente que, a los ministros, y a toda la Corte, que me miraron como a un héroe. No dude vuestra merced, que nadie ha sido jamás mejor recibido de sus Majestades, y de toda la Nación que yo, y hasta de mis enemigos los catalanes, que no han podido menos de celebrar nuestros trabajos, y confesar como todos, que solo nosotros éramos capaces de hacer cosas tan grandes. Sus tíos y hermanitas sumamente contentos de saber sus buenos servicios y adorable conducta, y nos visitamos con bastante frecuencia. Y si tiene vuestra merced alguna pena, también la tengo yo, que perdí a muy querida hermana y dos sobrinos, con la peste que hubo en mi país. Pero, consolémonos con que este viaje lo hemos de hacer todos. Por el Suplemento a la Gazeta, de 14 de octubre de este año, que remito a Ángel verá vuestra merced los elogios que se nos dispensan a todos. No deje vuestra merced de intentar traerse también algunas plantas vivas, si puede, particularmente si de las Filipinas sacaron el árbol del pan, y demás que les encargué, cuidándolo mucho para que consiga lleguen vivas. Diga vuestra merced a mi sobrino Francisco, que sus padres y familia quedan muy buenos y contentos por su buen proceder, y que espero continúe en él, así como en sujetar a su alhaja de hermano, si es caso que lo necesita, cuyo encargo hago a todas vuestras mercedes muy encarecidamente, obligándole por todos medios a que no falte el respeto a nadie. Han leído las más estrechas órdenes del Rey para que el arzobispo y Audiencia de México se hagan cargo de los inocentes jóvenes que nos sirvieron en la Expedición, y los asistan y cuiden como merecen, sacándolos del Hospicio, a donde los metió ese indolente virrey. Creo que están equivocados en la Real Orden, los niños que no deben gozar de las gracias de S. M., porque sus padres prefirieron el tomar en dinero la recompensa que les dieron el Intendente de Valladolid y el señor obispo de Guadalajara, que fueron los únicos, y que vez de estos excluye la orden a los de Zacatecas, sírvale a vuestra merced de gobierno para aclarar este punto con el virrey, y no se les perjudiquen a estos últimos, de ningún modo. Igualmente mirará vuestra merced con toda escrupulosidad el estado actual de todas las Juntas centrales de vacuna que dejamos establecidas en las principales ciudades de cada provincia, para dar parte a S. M., y también examinará vuestra merced el estado del descubrimiento del cowpox en las vacas de Valladolid, que hizo vuestra merced, y en el de Puebla que hice yo. A cuyo fin pasará vuestra merced a ambas ciudades, procurando reconocer otras vacas para ver si lo halla vuestra merced en otros puntos de ese Reino, pidiendo al virrey, de Oficio, los auxilios necesarios de cuenta del Rey. Como S. M. manda a este jefe ejecute con la Expedición a su regreso de Manila lo que no hizo a nuestro arribo, es regular sean vuestras mercedes más atendidas, y que trate de establecer en México la vacuna que no quiso entonces. Procure vuestra merced ofrecerse a practicar todo lo que S. E. disponga, todo de oficio y nada de palabra, para poder dar cuenta a S. M. acompañando copias de todo, como yo lo he hecho siempre. Póngase vuestra merced de acuerdo con Ángel, que conoce bien las fórmulas que deben emplearse. No recomiendo a vuestra merced la amistad y paz que debe reinar entre todos los compañeros, porque estoy asegurado de que así lo ejecutarán, y que cuidarán de la pobre Isabel como se merece su heroicidad en haber emprendido viajes tan penosos y desempeñado tan bien sus deberes. Se la recomiendo a vuestra merced muy particularmente. En fin, por las órdenes de la Corte que se me hayan comunicado, se podrá vuestra merced regular para llenar perfectamente sus deberes, teniendo presente las instrucciones que le dejé, y cuanto le interesa a su honor, llenar exactísimamente el cargo de Director para que se complete la gloria de nuestra empresa, que ha dejado mudos y atónitos hasta nuestros mayores enemigos. ¡Tal es el poderío de la virtud!"

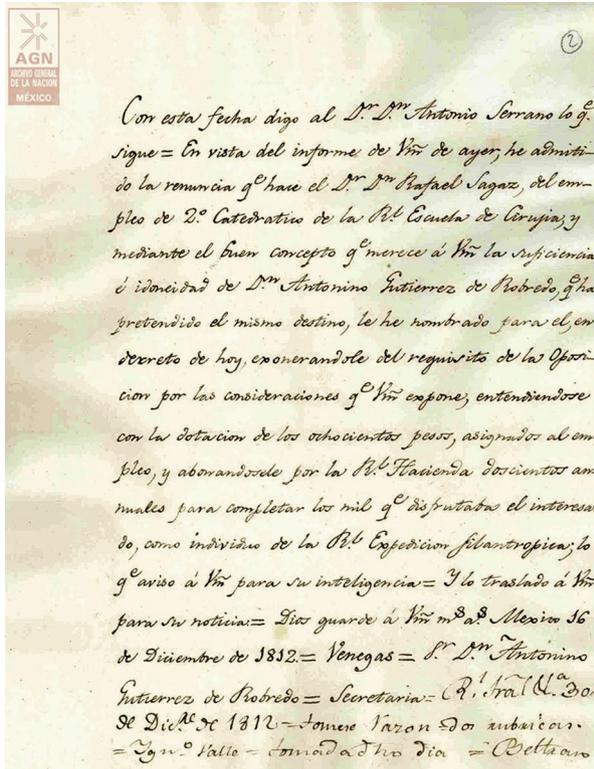
(continúa)

**Tabla 1. Correspondencia entre Balmis y Gutiérrez, Archivo General de la Nación de México (AGN) 1803-1810 (Continuación)**

Fecha, lugar, autor	Contenido
1808/08/11 Madrid Balmis	“Amigo y señor mío: desde mi venida a esta Corte, he recibido una de vuestra merced que he contestado, pero cuya contestación ignoro si ha llegado a las manos de vuestra merced, por las circunstancias de la guerra con la Gran Bretaña, que ha hecho perder otras, que he dirigido a esa ciudad. Gracias a Dios, está concluida la escena que aquí se representaba, y cuyos personajes eran el sacrilegio, el robo, la perfidia, el asesinato, el incendio, y de comprarse el resto de las pasiones más viles. Siendo el autor Bonaparte, el mariscal Savary el apuntador, y Joseph Bonaparte el despabilador. Hemos quedado cubiertos de gloria, y un gobierno sabio y legítimo comenzará inmediatamente a hacer feliz esta gran nación. Con el nuevo orden de cosas, deberá tratarse de la vuelta de la Expedición. Pero esto no ha de ser con tanta aceleración, que obligue a hacerla precipitadamente. Pueden vuestras mercedes irse preparando con comodidad para recoger, el que gustase, y al mismo [tiempo] pensar en recibir del virrey todas las pagas anticipadas que se pueda, porque esto en materias de dinero está muy malo, y durará así mucho tiempo. Para ello pueden, igualmente valerse del coronel Jáuregui, hermano de la virreina, íntimo y apreciadísimo amigo [mío], y sujeto de sublimes circunstancias. Del mismo es necesario oficiar con el virrey el pasaje y demás, de cuenta de la Real Hacienda, para que vuelvan con la misma comodidad con que fueron. Avisándome inmediatamente desde el puerto a que llegaren en estos Reinos, para agenciar su venida gratuita hasta sus cartas. Es indispensable que me envíe una razón de todas las Juntas centrales establecidas en esa parte, y de todo lo demás que, con respecto a eso pueda vuestra merced saber, porque estoy formando un reglamento general para este ramo de Medicina, de orden del gobierno, y me son necesarias estas noticias, principalmente cuando con este nuevo suceso tomarán todas las cosas energía. Entre tanto, gócese vuestra merced de nuestra felicidad, que también le toca muy de cerca, y mande cuando gustase pues, está pronto para servirles. Su afecto amigo y servidor que besa su mano.”
1810/08/09 Valladolid Balmis	“Mi querido Gutiérrez. Por su carta del 4, quedo enterado de lo que me dice relativo a esos dos tunantes oprobio de su familia, que tiene en su compañía hasta que se vayan a embarcar. Ruego a usted, no me hable jamás de ellos, y que continúe agitando su ida a España, por evitar mayores daños, sin contar conmigo para nada, respecto a que usted está autorizado en mi ausencia. Tampoco me hable usted de Sagarzurieta ni de ejemplares, porque no quiero dárselos, ni que se mezcle con nada mío, estando decidido a dejarlo todo, primero. Mil cosas al amigo y señor de Serrano, y dígame usted que hay muchos indicios de hallar el cowpox en varias vacas, que he recorrido, y que doy a recorrer de nuevo según loa avisos que recibo. Y que, por atender a estos puntos, he tenido que enviar a otros comisionados, y a don Ángel a Ixtlahuaca y Sila. Pero hasta fines de este no creo estén en sazón los granos que hemos reconocido, en caso de que sean los que buscamos. Salude a la señora doña Bárbara y señor don Silvestre, a quienes amaré siempre, y mandar a su amigo que le quiere”.
1810/09/27 México Gutiérrez	“Mi más estimado Director y señor mío. El delito que he cometido me avergüenza de tal manera que no me permite presentarme a vuestra merced, y así sufriré el castigo que quisiera imponerme. Fui a San Agustín de las Cuevas un día de los pasados, y allí no solo perdí unas onzas de oro que tenía mías, sino también quinientos setenta y cinco pesos que cobré de sus sobrinos, alucinando, ciego y fuera de mí. He hecho las más exquisitas diligencias, no solo entre algunos facultativos, sino también en el comercio, y con algunos otros sujetos, a ver si podía recoger esta cantidad para entregarla a vuestra merced, pero todas han sido en vano, habiendo sido esta la causa de no haberme presentado a vuestra merced hasta ahora. En esta atención, y habiéndoseme inutilizado todos los recursos en tan tristes circunstancias, no hallo otro medio para que, vuestra merced se cubra de la referida cantidad que, darle los recibos correspondientes de mis mesadas íntegras, y que vuestra merced las cobre en tesorería hasta el completo de los dichos quinientos setenta y cinco pesos. Si además de esto, quisiese que se me venda mi cortísimo equipaje de algunos libros, y los dos baúles que tengo con la cama, estoy pronto a que se verifique. Quedando yo siempre en acelerar el pago no solo por los medios indicados, sino también dándole a vuestra merced lo que pueda de mis visitas en la facultad, aunque no lo aseguro por ser eventual, y dudoso, a pesar de que me dedicaré enteramente a ella, excluyendo enteramente una pasión criminal que tantos daños me ha causado. Pido a vuestra merced con las lágrimas en los ojos me perdone, y disponga de mi desgraciada suerte. Su más reconocido y obligado. Que su mano besa”.

España, renegaba de Sagarzurieta y le daba noticias de sus pesquisas en la búsqueda de vacas con *cowpox*. Apenas un mes después, Gutiérrez le confesaba a Balmis, muy compungido, en carta del 27 de septiembre (Tabla 1),<sup>30</sup> que en apuestas de juego había perdido los 575 pesos que había recibido de la Real Hacienda para el viaje de vuelta de sus sobrinos. Le suplicaba perdón y se ofrecía a saldar la deuda con su salario o vendiendo sus escasas pertenencias. Ese día se terminó la relación entre

ambos. Al día siguiente, Balmis lo denunció ante el virrey Francisco Xavier de Venegas, a quien le solicitaba que Gutiérrez volviera a España para responder ante la justicia. Además de malversar los fondos de sus sobrinos, lo acusaba de haber sido responsable de la muerte de dos niños expedicionarios en el viaje a Filipinas y de haber cobrado pagas que no le correspondían.<sup>31</sup> El tono y las acusaciones parecían excesivos y la reacción, muy exagerada.



**Figura 1.** Nombramiento de don Antonino Gutiérrez de Robredo como segundo catedrático de la Real Escuela de Cirugía. Archivo General de la Nación. Indiferente Virreinal, caja 1706, expediente 009 (Títulos y Despachos de Guerra Caja 1706), f. 3. México, 30 de diciembre 1812.

El virrey, quien había dado la orden a Tesorería General de que adelantara fondos a Gutiérrez para su viaje de regreso a España, autorizó que ese dinero se entregara a Balmis, quien sufragó el retorno de sus sobrinos.<sup>32</sup> Gutiérrez quedó sin ingresos y escribió al virrey para decirle que no había vuelto antes a España por el conflicto con Napoleón; además, solicitaba que se le abonase su salario en México.<sup>33</sup> Balmis se opuso a esa solicitud, exigió que Gutiérrez volviera a España, que no se le pagara el salario y renovó sus acusaciones contra él. El caso pasó a ser estudiado por el fiscal Sagarzurietta, quien dio la razón a Balmis, e informó al virrey Francisco Xavier de Venegas para que ordenase a Gutiérrez la devolución de la parte del salario que había cobrado de más al no haber vuelto a España tras finalizar su misión en Filipinas. Si Gutiérrez no lo hacía, debía ser llevado a Veracruz encadenado y embarcado en el primer navío hacia España.<sup>34</sup>

Ante esta grave situación, Gutiérrez se defendió con un escrito en el que indicaba que no se le había escuchado, que todas las acusaciones de Balmis estaban basadas en el resentimiento y que probaría cómo, hasta el episodio de la apuesta en el juego,

Balmis siempre lo había apoyado.<sup>35</sup> Unos meses más tarde, en enero de 1812, presentó una extensa declaración<sup>36</sup> en la que adjuntaba las cartas citadas como prueba de su excelente relación con Balmis, hasta la fecha del incidente (Tabla 1)<sup>22-25,27,29,30</sup> En su defensa reclamaba su salario anual completo de 1000 pesos hasta el 19 de enero de 1811, para cobrar a partir de entonces 500 pesos anuales. También declaraba que no tenía responsabilidad en la muerte de los niños.<sup>36</sup>

Con inusual rapidez, el 13 de febrero de 1812, la Real Hacienda dio la razón a Gutiérrez sobre su reclamación salarial y manifestó que los cargos de Balmis eran ajenos a sus derechos laborales como integrante de la expedición.<sup>37</sup> Esto significaba la exculpación de Gutiérrez, a la que se añadía la satisfacción que le produjo el nombramiento por parte del virrey Venegas como segundo catedrático de la Real Escuela de Cirugía tras la renuncia de Rafael Sagaz.<sup>38</sup> Venegas lo exoneraba del requisito de la oposición y ordenaba que se le abonasen 1000 pesos como individuo de la Real Expedición (Figura 1).<sup>38</sup> Este reconocimiento, y nuevo empleo, estaba fechado el 30 de diciembre de 1812, que coincidía con el viaje de regreso de Balmis a España.<sup>39</sup>

El litigio parecía resuelto, pero para fatalidad de Gutiérrez, el expediente se extravió y quedó perdido en el Tribunal Real durante más de siete años. El asunto lo retomó Sagarzurietta, quien reconoció los errores cometidos y que Balmis había acusado injustamente a Gutiérrez.<sup>40</sup> El virrey Juan Ruiz de Apodaca, en una dura reprimenda, el 6 de septiembre de 1819 dictaminaba que el expediente se había detenido más de siete años con escandaloso prejuicio del interesado.<sup>41</sup> Gutiérrez, quien había sido nombrado profesor de Cirugía en el Hospital Real de la Ciudad de México el 14 de noviembre de 1818,<sup>42</sup> se dio por satisfecho cuando se cerró el caso; en septiembre de 1819 se le abonaron 1169 pesos que aún le eran debidos. Gutiérrez se quedó en México y nunca volvió a España. Como Balmis falleció en Madrid el 12 de febrero de 1819,<sup>43</sup> no llegó a conocer el final del litigio que había iniciado de aquella manera tan explosiva. Existe constancia de que Gutiérrez vivió en México hasta mediados de siglo y evidencias que demuestran una doble actividad profesional fructífera: como médico primero y segundo catedrático de anatomía del Hospital General de San Andrés, y como director de la Escuela Nacional de Cirugía, donde ejerció desde 1812 hasta su jubilación en marzo de 1833.

## Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiación para este estudio.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener 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

1. Tuells J. Escenarios vitales de Francisco Xavier Balmis, director de la expedición de la vacuna contra la viruela. *Anales (Real Acadèmia de Medicina de la Comunitat Valenciana)*. 2011;12:8-17.
2. Libro de Bautismos de la Iglesia de San Martín de Madrid. 1773. Conservado en: Archivo Histórico Nacional, Madrid; Sección Universidades, legajo 1213, expediente. 82, f. 419 v.
3. Parroquias: San Martín. 1819. Conservado en: Archivo Histórico Diocesano de Madrid, Madrid; Sección Defunciones.
4. Smith MM. The "Real Expedición Marítima de la Vacuna" in the New Spain and Guatemala. *Transactions of the American Philosophical Society*. 1974;64:1-74.
5. Cook SF. Francisco Javier Balmis and the introduction of vaccination to Latin America. *Bull Hist Med*. 1942;11(5):543-560
6. Fernández-del Castillo F. Los viajes de D. Francisco Xavier de Balmis. Notas para la historia de la expedición vacunal de España a América y Filipinas (1803-1806). México: Galas de México; 1960.
7. Mark C, Rigau-Pérez JG. The world's first immunization campaign: the Spanish Smallpox Vaccine Expedition, 1803-1813. *Bull Hist Med*. 2009;83:63-94.
8. Tuells J, Ramírez-Martín SM. Balmis et variola. Valencia: Generalitat Valenciana; 2003.
9. Archivo Histórico Nacional, Madrid; Sección Universidades, legajo 1213, expediente 82.
10. Expedientes de alumnos, Gutiérrez, Antonio. 1797. Conservado en: Archivo Histórico Provincial de Toledo. 50060/03; Universidad, Secretario.
11. Licenciados en Cirugía Médica del Real Colegio de Medicina y Cirugía, libro catorce, tomo 1 de L-30-A-RC. Conservado en: Archivo de la Universidad de Cádiz, Cádiz.
12. Libros de grados. Grados de bachiller en todas las Facultades conferidos por la Universidad de Toledo desde 1797 a 1807. Conservado en: Archivo Histórico Provincial de Toledo. 50279; Universidad, Secretario.
13. Tuells J, Echániz-Martínez B. Francisco Xavier Balmis (1753-1819): training and practice in emergency surgery. *Emergencias*. 2021; 33(3):229-233.
14. Jenner E. An inquiry into causes and effects of variolae vaccinae, a disease, discovered in some of the Western Counties of England, particularly Gloucestershire, and know by the name of cow pox. Londres: Sampson Low; 1798.
15. Tuells J. Vaccinology: the name, the concept, the adjectives. *Vaccine*. 2012;30(37):5491-5495.
16. Carta de Balmis al ministro de Gracia y Justicia D. José Caballero. 1803. Conservada en: Archivo General de Indias, Sevilla; Sección Indiferente General, legajo 1558-A. f 387.
17. Aviso importante al público. *Diario de Madrid*. 1803 Jun 04.
18. Actas juntas de gobierno. 1800-1803. Conservadas en: Archivo de la Real Academia Nacional de Medicina, Madrid; folios 242-248.
19. Moreau JL. Tratado histórico y práctico de la vacuna. Traducción de Francisco Xavier Balmis. Madrid: Imprenta Real; 1803. 368 p.
20. Tuells J. The revision process of Francisco Xavier Balmis' translation of Moreau de la Sarthe's historical and practical treatise on vaccines. *Gac Sanit*. 2012;26(4):372-375.
21. Tuells J, Duro-Torrijos JL. La lista de Balmis, agosto de 1803. *Vacunas*. 2011;12(3):111-117.
22. Carta de Balmis a Gutiérrez. Madrid: 29 de julio de 1803. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17. fs. 309-310v.
23. Carta de Balmis a Gutiérrez. México: 5 de enero de 1805. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17. fs. 265-265v.
24. Carta de Balmis a Gutiérrez. Manila: 3 de agosto de 1805. Conservada en: Archivo General de la Nación, Mexico; Epidemias, volumen 17, fs. 311-311v.
25. Carta de Balmis a Gutiérrez. Madrid: 28 de noviembre de 1806. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17, fs. 266-268.
26. Suplemento a la *Gazeta de Madrid*. 1806 octubre 14. p. 1-4.
27. Carta de Balmis a Gutiérrez. Madrid: 11 de agosto de 1808. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17, fs. 272-273.
28. Archivo General de Indias, Sevilla; Sección Arribadas 441, n. 80
29. Carta de Balmis a Gutiérrez. Valladolid: 9 de agosto de 1810. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17. fs.270-270v.
30. Carta de Gutiérrez a Balmis. México: 27 de septiembre de 1810. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17, fs. 222-223.
31. Carta de Balmis a Venegas. México: 28 de septiembre de 1810. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17, fs. 224-224v.
32. Declaración de José Monter y Diego Mandobel. México: 6 de octubre de 1810. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17, fs. 239-239v.
33. Carta de Gutiérrez a Venegas. México: 14 de diciembre de 1810. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17, fs. 242-243v.
34. Carta de Sagarzurieta a Venegas. México: 6 de abril de 1811. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17. fs. 256-262v.
35. Carta de Gutiérrez a Venegas. México: Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen. 17. fs. 335-339.
36. Carta de Gutiérrez a Venegas. México: 8 de enero de 1812. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17, fs. 292-298.
37. Declaración de José Monter y Antonio de Batres. México: 13 de febrero de 1812. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17, fs. 300-300v.
38. Indiferente Virreinal. México: 30 de diciembre de 1812. Conservado en: Archivo General de la Nación, México; caja 1706, expediente 009 (Títulos y Despachos de Guerra), f. 3.
39. Tuells J, Duro-Torrijos JL. The second expedition of Balmis: revolution and vaccine. *Gac Med Mex*. 2013;149(3):377-384.
40. Carta de Sagarzurieta a Apodaca. México: 11 de agosto de 1819. Conservada en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17, fs. 306-310v.
41. Carta de Apodaca al Real Tribunal de Cuentas. México: 6 de septiembre de 1819. Conservado en: Archivo General de la Nación, México; Epidemias, volumen 17, fs. 314-314v.
42. Carta de Lozano a Apodaca. Madrid: 14 de noviembre de 1818. Conservado en: Archivo General de la Nación, México: Reales Cédulas, volumen 219, expediente 322, f. 322.
43. Tuells J, Duro-Torrijos JL. The five wills of Francisco Xavier Balmis. *Gac Med Mex*. 2012;148(4):411-418.

## ¿Qué es el síndrome pos-COVID-19? Definición y actualización

Miguel Gallegos,<sup>1\*</sup> Pablo Martino,<sup>2</sup> Tomás Caycho-Rodríguez,<sup>3</sup> Manuel Calandra,<sup>2</sup>  
Anastasia Razumovskiy,<sup>4</sup> Walter L. Arias-Gallegos,<sup>5</sup> Viviane de Castro-Peçanha<sup>6</sup> y Mauricio Cervigni<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Universidad Católica del Maule, Maule, Chile; <sup>2</sup>Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina; <sup>3</sup>Universidad Privada del Norte, Trujillo, Perú; <sup>4</sup>Arizona College of Nursing, Florida, Estados Unidos; <sup>5</sup>Universidad Católica San Pablo, Arequipa, Perú; <sup>6</sup>The Chicago School of Professional Psychology, Chicago, Estados Unidos; <sup>7</sup>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina

### Resumen

*Este trabajo aborda el origen y el desarrollo del síndrome pos-COVID-19, el cual consiste en la persistencia a través del tiempo de diferentes síntomas como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2. A partir de una revisión narrativa de la literatura científica, se realiza un breve recorrido sobre el nuevo término y se precisa la definición conceptual, los síntomas característicos, las diversas implicaciones en la salud de las personas y las respuestas de atención específica que se han implementado. Se concluye con una llamada de atención a los gobiernos de América Latina y el Caribe para dar tratamiento y seguimiento a este problema de salud pública.*

**PALABRAS CLAVE:** América Latina. El Caribe. Epidemiología. Long COVID. Pos-COVID-19. Salud pública.

### What is post-COVID-19 syndrome? Definition and update

#### Abstract

*This work addresses the origin and development of post-COVID-19 syndrome, which consists of the persistence of different symptoms over time as a consequence of SARS-CoV-2 infection. Based on a narrative review of the scientific literature, a brief analysis of the new term is made, specifying the conceptual definition, characteristic symptoms, the various implications for people's health, and the responses to specific care measures that have been implemented. It concludes with a wake-up call to the governments of Latin America and the Caribbean in order for care and surveillance to be provided to this public health problem.*

**KEYWORDS:** Latin America. The Caribbean. Epidemiology. Long COVID. Post-COVID-19. Public health.

#### Correspondencia:

Miguel Gallegos

E-mail: maypsi@yahoo.com.ar

Fecha de recepción: 30-04-2022

Fecha de aceptación: 09-06-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000144

Gac Med Mex. 2022;158:451-455

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

El síndrome pos-COVID-19 es una nueva categoría médica que comenzó a difundirse a partir de 2020 para describir los efectos a largo plazo de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2.<sup>1,2</sup> Desde su aparición, se han presentado diferentes controversias acerca de su denominación y criterios diagnósticos, pero gracias a la creciente literatura científica se dispone de algunas pautas para su abordaje clínico. El objetivo de este trabajo consiste en proporcionar una actualización del síndrome pos-COVID-19 a partir de una revisión narrativa de la literatura científica.

## Origen y controversias

El síndrome pos-COVID-19 es una categoría que no tuvo un origen estrictamente en el ámbito médico-profesional sino en el médico-social, dado que fueron los propios pacientes quienes llamaron la atención del personal sanitario sobre anomalías de salud posteriores al alta médica. Los pacientes indicaron que algunos síntomas persistían más allá del resultado negativo de una prueba PCR o la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2. A partir de allí, los pacientes se organizaron a través de redes sociales y comenzaron a documentar la persistencia de diversos síntomas durante semanas o meses.<sup>1</sup> Los pacientes denunciaron no ser tenidos en cuenta respecto de las manifestaciones clínicas duraderas, incluso, llegaron a sufrir estigmatización y dificultad en el acceso a los servicios de salud. De este modo, los propios pacientes organizaron grupos de autoayuda y foros de discusión para el intercambio de experiencias, el apoyo colectivo, la circulación de información y la demanda de políticas públicas. Ahora, el síndrome pos-COVID-19 se ha convertido en una alerta para los gobiernos debido a las implicaciones en la recuperación de la salud de las personas, la potencial carga para los sistemas de salud y el consecuente impacto en la fuerza productiva.<sup>2</sup>

## Conceptualización y definición estandarizada

Desde su aparición, se emplearon diversos términos: “COVID posagudo”, “COVID prolongado”, “COVID crónico”, etcétera. Esta polisemia terminológica fue alertada y criticada en varios trabajos, lo mismo que el desacuerdo en la duración o persistencia de los síntomas posterior a la fase aguda de la enfermedad.<sup>2,3</sup> En septiembre de 2020, la Organización

**Tabla 1. Definición de pos-COVID-19 formulada por la Organización Mundial de la Salud**

“La afección pos-COVID-19 se produce en individuos con antecedentes de infección probable o confirmada por el SARS-CoV-2, generalmente tres meses después de la aparición del COVID-19 con síntomas que duran al menos dos meses y que no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo. Los síntomas más comunes son la fatiga, la dificultad para respirar y la disfunción cognitiva, pero también se pueden dar otros síntomas que suelen repercutir en el funcionamiento cotidiano del enfermo. Los síntomas pueden ser de nueva aparición, tras la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19, o pueden persistir desde el inicio de la enfermedad. Los síntomas también pueden fluctuar o puede haber recaídas con el tiempo. Para los niños, puede ser aplicable otra definición”.<sup>2</sup>

Mundial de la Salud reconoció el término “pos-COVID” como una nueva categoría en su clasificación internacional de enfermedades y un año después, tras una consulta mundial con expertos, emitió una definición provisional, que si bien puede resultar discutible, igualmente sirve como orientación hasta el registro de nuevas evidencias (Tabla 1).

## Indicadores clínicos y diagnóstico

El diagnóstico clínico del síndrome pos-COVID-19 se desprende de la identificación persistente de algunos síntomas clínicos, la exclusión de otras enfermedades coexistentes y la falta de una recuperación completa después de haber cursado COVID-19. Aunque no existe una prueba específica para este diagnóstico, se han empleado algunas escalas que permiten evaluar el seguimiento de los pacientes.<sup>4</sup> El diagnóstico de esta afección constituye un reto, dado que los efectos a largo plazo por COVID-19 son múltiples y diversos, y afectan a diferentes órganos y sistemas con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, cuya presencia y prevalencia resulta muy diferente entre los pacientes afectados. Lo anterior significa que no es posible establecer generalizaciones. No obstante, de acuerdo con literatura científica reciente es posible identificar un conjunto de indicadores clínicos que pueden servir para orientar a los profesionales de la salud.<sup>5-8</sup> En la Tabla 2 se expone una clasificación de los principales síntomas, estratificados por tipo de afectación.<sup>9</sup>

Entre las manifestaciones reportadas existe un conjunto de síntomas clínicos visiblemente característicos como fiebre, tos, dolor de cabeza, dolores musculares, pérdida del olfato, etcétera. No obstante, también se ha logrado identificar la persistencia de otros síntomas como fatiga, dificultad para realizar actividades físicas, confusión

**Tabla 2. Indicadores clínicos para monitorear los efectos a largo plazo de COVID-19, estratificados conforme el nivel de afectación**

Nivel de afectación	Indicadores clínicos		
Clinica general	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor general (cabeza, muscular, garganta, oído)</li> <li>- Fatiga</li> <li>- Fiebre</li> <li>- Tos seca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Flema/esputo</li> <li>- Rubor/sofocamiento</li> <li>- Sequedad de ojos y boca</li> <li>- Sudoración/escalofríos</li> <li>- Mareos/vértigo</li> <li>- Estornudos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dificultades para dormir</li> <li>- Convulsiones/calambres</li> <li>- Ganglios linfáticos inflamados</li> <li>- Pérdida de apetito y peso</li> <li>- Baja masa libre de grasa</li> </ul>
Otorrinolaringológico y oftalmológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfunción del olfato (hiposmia, anosmia)</li> <li>- Disminución del gusto (hipogeusia, disgeusia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Secreción nasal/sinusitis</li> <li>- Deterioro de la visión</li> <li>- Irritación de ojos</li> <li>- Pérdida de la audición</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zumbido en los oídos (<i>tinnitus</i>)</li> <li>- Sensibilidad a los sonidos fuertes (fonofobia)</li> </ul>
Funcionalidad musculoesquelética	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor articular (artralgia)</li> <li>- Dolor muscular (mialgia)</li> <li>- Malestar posterior a esfuerzo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de energía/cansancio</li> <li>- Disminución del estado funcional cotidiano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo rendimiento al caminar (pruebas de caminata de seis y dos minutos)</li> </ul>
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor abdominal</li> <li>- Náusea/vómitos</li> <li>- Estreñimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea</li> <li>- Desorden digestivo</li> <li>- Reflujo gastroesofágico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daño hepático</li> <li>- Insuficiencia renal</li> <li>- Úlcera</li> </ul>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Opresión en el pecho</li> <li>- Desmayo</li> <li>- Miocarditis</li> <li>- Nueva hipertensión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arritmia</li> <li>- Taquicardia</li> <li>- Bradicardia</li> <li>- Palpitaciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Venas inflamadas</li> <li>- Accidente cerebrovascular</li> <li>- Derrame pericárdico</li> <li>- Disfunción diastólica</li> </ul>
Respiratorio y pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterioro de la función pulmonar</li> <li>- Disnea/polipnea</li> <li>- Sibilancias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embolia pulmonar</li> <li>- Infartos pulmonares</li> <li>- Fibrosis pulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Espirometría alterada</li> <li>- Anomalías torácicas</li> <li>- Signos de hipertensión pulmonar</li> </ul>
Dermatológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambios en los dedos de los pies (COVID <i>toes</i>)</li> <li>- Pérdida de cabello</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hinchazón y decoloración de las extremidades</li> <li>- Descamación de la piel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manchas rojas en los pies</li> <li>- Dermatografía</li> <li>- Petequias</li> </ul>
Psicológico, neuropsiquiátrico y cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ansiedad</li> <li>- Depresión</li> <li>- Disforia</li> <li>- Trastorno de estrés postraumático</li> <li>- Trastorno obsesivo-compulsivo</li> <li>- Paranoia</li> <li>- Anorexia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ataques de pánico</li> <li>- Alucinaciones</li> <li>- Baja calidad de vida</li> <li>- Deterioro neurocognitivo</li> <li>- Trastorno de memoria</li> <li>- Trastorno de atención</li> <li>- Niebla mental</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Problemas de habla/lenguaje</li> <li>- Morbilidad psiquiátrica</li> <li>- Pensamientos incoherentes</li> <li>- Confusión/desorientación</li> <li>- Problemas de equilibrio</li> <li>- Insomnio/apnea del sueño</li> </ul>
Inmunológico y endocrinológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacción alérgica grave (anafilaxia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nuevas alergias</li> <li>- Diabetes mellitus</li> </ul>	
Ginecológico y urológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Problemas menstruales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Problemas de control en la vejiga</li> </ul>	
Parámetros de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Informe anormal de radiografía/tomografía computarizada de tórax</li> <li>- Dímero-D elevado</li> <li>- NT-proBNP elevado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteína C reactiva elevada</li> <li>- Ferritina sérica elevada</li> <li>- Procalcitonina elevada</li> <li>- IL-6 elevada</li> </ul>	

mental, problemas respiratorios, dificultad de atención, deterioro de la memoria, trastornos del sueño y disminución de la calidad de vida. Síntomas relativos a estrés, ansiedad y depresión también se reportaron con frecuencia; sin embargo, para estos casos es importante distinguir adecuadamente entre lo que resulta como efecto del propio COVID-19 y lo que deriva de las condiciones impuesta por la pandemia. No por casualidad se ha

llegado a plantear que el síndrome pos-COVID-19 representa una condición híbrida en la cual interactúan factores biológicos, psicológicos y socioculturales.<sup>10</sup>

### El criterio profesional

Si bien varios estudios se han esforzado por establecer la frecuencia y prevalencia de los diferentes

**Tabla 3. Recomendaciones para el manejo de pacientes con síndrome pos-COVID-19**

- Valorar adecuadamente la cantidad de síntomas y la gravedad inicial de la enfermedad.
- Tener presente la diferencia entre pacientes hospitalizados y no hospitalizados.
- No emplear las pruebas PCR como un criterio de alta médica, aun cuando es indudable que sirven para valorar una situación médica.
- Considerar adecuadamente el estado sintomático del paciente durante el examen médico.
- Considerar la edad, el sexo, el estado de salud previo y la presencia de comorbilidades.
- Informar al paciente sobre las posibles manifestaciones del síndrome pos-COVID-19.
- Establecer un correcto tratamiento acorde con los síntomas identificados.
- Brindar seguimiento regular al paciente.

síntomas, existe variabilidad de las manifestaciones clínicas entre los pacientes,<sup>6,7</sup> por lo cual no resulta conveniente fijar parámetros de medida. Más bien, resulta importante enfatizar el papel que desempeñan los profesionales sanitarios al momento del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos. En la Tabla 3 se presentan algunas recomendaciones que deberán considerarse al atender a pacientes con síndrome pos-COVID-19.<sup>11-13</sup>

### La investigación científica

Varias revisiones sistemáticas no solo han permitido que se disponga de un mapa general de la afectación y de los diferentes síntomas detectados, sino, además, que se destaquen los diferentes esfuerzos investigativos, aunque con sus respectivas limitaciones. Se ha señalado la necesidad de disponer de mayor evidencia en poblaciones específicas: niños, adolescentes, adultos mayores, el personal sanitario, etcétera. También se ha manifestado una importante brecha de conocimiento respecto a las implicaciones sociales de la enfermedad y el bienestar general de las personas, por lo que se ha insistido en destinar recursos especiales para alentar mayores estudios especializados, que permitan un conocimiento más profundo de la enfermedad y el desarrollo de mejores tratamientos. Muy pocos países, salvo Inglaterra, han destinado fondos especiales para cubrir la investigación científica de COVID-19 prolongado.<sup>14</sup> Cabe acotar que varias de las publicaciones científicas relativa al síndrome pos-COVID-19 integraron tanto a investigadores y especialistas, como a pacientes y familiares, lo cual redundó en la importante y necesaria vinculación de la

**Tabla 4. Recomendaciones para establecer políticas pos-COVID-19**

- Implementar sistemas de vigilancia de pacientes pos-COVID-19.
- Desarrollar pautas de atención para los pacientes pos-COVID-19.
- Brindar capacitación especializada para el personal sanitario.
- Organizar equipos interprofesionales de evaluación y abordaje del pos-COVID-19.
- Articular el monitoreo de la información con el desarrollo de investigaciones científicas.
- Integrar el punto de vista de los pacientes o sus familias.
- Destinar fondos especiales a nivel gubernamental e incentivar el desarrollo de investigaciones específicas.

ciencia con las personas en el conocimiento de las problemáticas de salud.

### Respuestas de políticas públicas

A pesar de la necesidad de disponer de sistemas de monitoreo para casos de COVID-19 prolongado, esto ha ocurrido limitadamente.<sup>14</sup> Ciertos países han establecido algunas estrategias: elaboración de guías de orientación para el tratamiento, organización de clínicas especializadas con equipos interprofesionales, implementación de cuestionarios *online* para el seguimiento de los casos y otros recursos de apoyo a los pacientes. Inglaterra es uno de los países donde se ha aplicado la mayoría de estas estrategias, además es donde más se ha debatido sobre el COVID-19 prolongado. En Alemania, Bélgica, Francia, Noruega y España se han implementado clínicas especializadas. Francia y Bélgica establecieron protocolos de seguimiento específicos para pacientes. Algunos países, complementariamente, han destinado fondos económicos particulares para abordar esta problemática, ya sea para apoyar a los pacientes, como en Escocia, o para la instalación de clínicas especializadas, como en España.<sup>14</sup> En general, se ha recomendado que las estrategias se desarrollen con personal especialmente capacitado y de forma interdisciplinaria. Resultaría ideal combinar estas estrategias con la recolección de información y el desarrollo de investigaciones específicas. En la Tabla 4 se resumen algunas estrategias implementadas para abordar esta problemática.<sup>13,14</sup>

### Conclusiones

El síndrome pos-COVID-19 tuvo su origen en la opinión de los propios pacientes, quienes rápidamente comenzaron a documentar los diferentes síntomas. Posteriormente, se convirtió en asunto de discusión científica y profesional y, finalmente, logró el reconocimiento

por parte de las organizaciones de salud hasta incorporarse como un asunto de salud pública. De esta historia es importante resaltar varios aspectos:

- El hecho de que la salud es algo más que mera ausencia de enfermedad.
- La importancia de la relación entre la ciencia y la sociedad, particularmente entre los profesionales sanitarios y los pacientes.
- El papel del personal sanitario en el criterio diagnóstico diferencial y seguimiento de los pacientes.
- La importancia del apoyo a la investigación científica y el desarrollo de conocimientos.
- El papel de las políticas públicas en el reconocimiento y atención de problemas de salud pública emergentes.

Por último, es importante señalar que, hasta el momento, la mayoría de la información disponible sobre el síndrome pos-COVID-19 procede principalmente de Europa, Asia y América del Norte.<sup>5</sup> Respecto a la región de América Latina y el Caribe, la literatura es manifiestamente inferior, no solo en relación con la evidencia de estudios científicos, sino también respecto al papel de los gobiernos en la cobertura de este problema de salud pública. En consecuencia, concluimos con un llamado de atención para que se considere una mayor cobertura de la investigación científica, la capacitación del personal sanitario y el planteamiento de las políticas públicas de salud en la región, ya que los efectos a largo plazo de COVID-19 pueden comprometer la calidad de vida y el desarrollo de las actividades cotidianas, con importantes consecuencias socioeconómicas.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## 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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med.* 2021;268:113426.
2. World Health Organization [Internet]. Suiza: A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Disponible en [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)
3. Bouza E, Cantón-Moreno R, de Lucas-Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Gómez-Pavón J, et al. Síndrome post-COVID: un documento de reflexión y opinión. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34:269-279.
4. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The post-COVID-19 functional status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;56:2001494.
5. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection.* 2021;49:1163-1186.
6. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine.* 2021;38:101019.
7. Hayes LD, Ingram J, Sculthorpe NF. More than 100 persistent symptoms of SARS-CoV-2 (long COVID): a scoping review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:750378.
8. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2021.
9. Gallegos M, Caycho-Rodríguez T. Long COVID-19: síntesis de indicadores clínicos. *Rev Med Chil.* 2022;150(4):564-566. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872022000400564>.
10. Richter D, Theodoridou A. Long COVID/post-acute-COVID syndrome as a 'hybrid condition' - A common framework for patients' experience and pathophysiology. *PsyArXiv.* 2021.
11. Boix V, Merino E. Post-COVID syndrome. The never ending challenge. *Med Clín (Engl Ed).* 2022;158:178-180.
12. Alwan NA, Attree E, Blair JM, Bogaert D, Bowen M-A, Boyle J, et al. From doctors as patients: a manifesto for tackling persisting symptoms of covid-19. *BMJ.* 2020;370:m3565.
13. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Feb 20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>.
14. World Health Organization [Internet]. Suiza: In the wake of the pandemic: preparing for Long COVID; 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339629/Policy-brief-39-1997-8073-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

## Palabras de la representante de los académicos de nuevo ingreso

### *Words from the representative of newly-admitted Academy members*

María de F. Higuera-de la Tijera\*

Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

Saludo respetuosamente a la mesa directiva de la Academia Nacional de Medicina de México, a los presidentes de cada departamento, a los invitados de honor e invitados especiales que esta tarde engalanan esta sesión solemne con su distinguida presencia y, por supuesto, a todos y cada uno de los presentes, así como a todos los que hoy por motivos de salud están ausentes, a quienes deseo su pronta recuperación. Felicito a todos los académicos que el día de hoy pasan a la categoría de socios titulares.

Es para mí un verdadero honor poder dirigirles un breve mensaje en representación de los académicos de nuevo ingreso.

Sin duda, a título personal y con certeza, a nombre de todos los nuevos académicos que hoy nos sumamos a las filas de la prestigiada Academia Nacional de Medicina de México, nos sentimos honrados y sumamente comprometidos para participar con entusiasmo en todas las actividades dirigidas desde esta Academia, que tienen como finalidad favorecer y fortalecer la educación médica continua para promover el estudio, analizar, discutir y proponer alternativas de solución a los grandes retos en salud y principales

problemas relacionados con enfermedad que aquejan a la población mexicana.

Hoy más que nunca, se presentan grandes retos a la salud de México y del mundo, donde hemos padecido por poco más de dos años los efectos de la pandemia por COVID-19, por la cual todos hemos perdido compañeros, amigos, familia; además, nuevas enfermedades surgen cada día y otras presentes de tiempo atrás requieren una visión proactiva del gremio de la salud con participación multidisciplinaria de otros sectores de la sociedad para buscar alternativas y soluciones. Y es justo por ello, que formar parte hoy de la Academia Nacional de Medicina de México nos permite colaborar de forma multidisciplinaria con la más alta calidad profesional, con una fundamental perspectiva ética y humanística, y en apego a la misión y visión de esta noble institución, con el fin de contribuir al desarrollo científico, a la educación médica continua de vanguardia y a las políticas públicas de salud que permitan el bienestar de nuestra sociedad.

Felicito a todos los académicos de nuevo ingreso y agradezco nuevamente a todos los presentes.

¡Enhorabuena!

#### Correspondencia:

María de F. Higuera-de la Tijera  
E-mail: fatimahiguera@hotmail.com

Fecha de recepción: 05-08-2022

Fecha de aceptación: 05-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000262

Gac Med Mex. 2022;158:456

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/>).

## Uso de la tomografía axial computarizada como medio de tamizaje de COVID-19 en cirugías de urgencia

### *Use of computed axial tomography as a means of screening for COVID-19 in emergency surgeries*

Zoila Y. Angeles-Romero, Elizabeth L. Aguirre-Huarsaya y Pedro Chunga-Tume\*

Escuela Profesional de Medicina Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada "San Juan Bautista", Lima, Perú

En el artículo "La tomografía de tórax para tamizaje de COVID-19 en cirugía electiva de cáncer de cabeza y cuello. ¿Es suficiente?",<sup>1</sup> se concluye que la tomografía axial computarizada (TAC) no es útil para el tamizaje preoperatorio de COVID-19 en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, debido al alto índice de resultados falsos-positivos. Sin embargo, en la revisión de Shao *et al.* se obtuvo que la sensibilidad de la TAC para detectar pacientes sintomáticos por COVID-19 osciló entre 57 y 100 % y en pacientes asintomáticos, entre 46 y 100 %; por el contrario, la reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa reversa (RT-PCR) solo mostró una sensibilidad de 39 a 89 %. La TAC reveló mayor capacidad de detección, incluso en pacientes asintomáticos.<sup>2</sup>

De igual modo, Ai T *et al.*<sup>3</sup> evaluaron el rendimiento de la TAC para el diagnóstico de COVID-19; concluyeron que la RT-PCR tuvo una sensibilidad limitada, mientras que la TAC presentó una sensibilidad de 97 % e, incluso, reveló anomalías pulmonares compatibles con COVID-19 en pacientes con resultados negativos iniciales de RT-PCR, lo que indica que la TAC puede ser de utilidad en la detección temprana de casos sospechosos.

Además, en el panel multidisciplinario de más de 25 expertos en el manejo de pacientes con COVID-19 se llegó al consenso de que el uso de la TAC está recomendado en pacientes sospechosos de COVID-19 moderada o grave ante la limitación de recursos críticos (escenario 3), ya que contribuye al rápido manejo del paciente.<sup>4</sup>

Por consiguiente, conforme a los hallazgos de los autores anteriores, el uso de la TAC podría ser útil como prueba de tamizaje preoperatorio para descartar COVID-19, ya que tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico.

### Bibliografía

1. Barba-Valadez LA, Gallegos-Hernández JF, Benítez-Martínez AL, Ábrigo-Vásquez JA. La tomografía de tórax para tamizaje de COVID-19 en cirugía electiva de cáncer de cabeza y cuello. ¿Es suficiente? *Gac Med Mex.* 2022;158:38-42.
2. Shao JM, Ayuso SA, Deerenberg EB, Elhage SA, Augenstein VA, Heniford BT. A systematic review of CT chest in COVID-19 diagnosis and its potential application in a surgical setting. *Colorectal Dis.* 2020;22:993-1001.
3. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020;296:E32-E40.
4. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Chest.* 2020;158:106-116.

#### \*Correspondencia:

Pedro 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: 13-06-2022

Fecha de aceptación: 06-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000197

*Gac Med Mex.* 2022;158:457

Disponible en PubMed

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

## Acerca del artículo “La tomografía de tórax para tamizaje de COVID-19 en cirugía electiva de cáncer de cabeza y cuello. ¿Es suficiente?”

About the article “Chest tomography for COVID-19 screening in head and neck cancer elective surgery. Is it enough?”

Leonardo A. Barba-Valadez, José F. Gallegos-Hernández,\* Ariadna L. Benítez-Martínez y José A. Ábrego-Vásquez

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

La investigación que realizamos titulada “La tomografía de tórax para tamizaje de COVID-19 en cirugía electiva de cáncer de cabeza y cuello. ¿Es suficiente?” incluye una población de pacientes asintomáticos sometidos a cirugía electiva cervicofacial durante la pandemia de COVID-19; por la alta tasa de resultados falsos-positivos, concluimos que la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax no es útil como herramienta de tamizaje de esa enfermedad en un contexto preoperatorio.

Esta conclusión es similar a la de Shao *et al.*,<sup>1</sup> quienes reportan una sensibilidad heterogénea de la TAC entre 46 y 100 % en pacientes asintomáticos; además, mencionan que el valor predictivo positivo de esta modalidad es de apenas 14.2 % en comparación con 90.8 % de la RT-PCR. Los autores finalizan la revisión sistemática con la aclaración de que para los pacientes quirúrgicos asintomáticos no existe evidencia suficiente para recomendar una TAC de tórax preoperatoria de rutina para la detección de COVID-19. Concluyeron que se requieren más estudios para emitir esta recomendación.

Por otro lado, Ai Tao *et al.*, en China,<sup>2</sup> y Rubin *et al.*, como parte de la Sociedad Fleischner,<sup>3</sup> formulan observaciones sobre el uso de la TAC de tórax para mejorar el diagnóstico de COVID-19. Sugieren su uso para diagnóstico precoz e, incluso, para seguimiento de los pacientes con síntomas leves o severos

de la enfermedad; sin embargo, en sus recomendaciones principales fueron categóricos en señalar que ningún estudio de imagen está indicado de forma rutinaria como prueba de detección de COVID-19 en individuos asintomáticos, ni siquiera en las áreas de alta prevalencia, lo que bien sabemos incrementa la sensibilidad de detección temprana.

Durante las etapas iniciales de la pandemia, la TAC se presentó como una herramienta valiosa en el diagnóstico de COVID-19. Además de su disponibilidad más generalizada en comparación con la prueba de RT-PCR, varios estudios iniciales mostraron una alta sensibilidad; sin embargo, tanto en un metaanálisis como en poblaciones con un nivel bajo de prevalencia de la enfermedad, Kim H *et al.* encontraron que el valor predictivo positivo de la TAC puede ser hasta 10 veces menor que el de la RT-PCR.<sup>4</sup>

De la misma forma, el avance en el análisis de los diferentes escenarios clínicos de la pandemia llevó a la revisión del protocolo de tamizaje preoperatorio en varias áreas médicas, por ejemplo, en Holanda, Knol W *et al.*<sup>5</sup> determinaron que en pacientes asintomáticos sometidos a cirugía cardíaca, la detección preoperatoria de COVID-19 mediante TAC identificará anomalías pulmonares en un pequeño porcentaje de pacientes que no parecen tener COVID-19, por lo que esta prueba debe utilizarse con cautela. En Japón, Ota y Asada recomendaron el uso generalizado de la

### \*Correspondencia:

José F. Gallegos-Hernández

E-mail: gal61@prodigy.net.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: 02-08-2022

Fecha de aceptación: 02-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000257

Gac Med Mex. 2022;158:458-459

Disponible en PubMed

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

prueba RT-PCR no solo en pacientes que serán sometidos a cirugía de cáncer de cabeza y cuello, sino también en todos los hospitalizados, con el fin de promover una mayor seguridad en los tratamientos durante la pandemia de COVID-19.<sup>6</sup>

Agradecemos el interés en nuestro trabajo y en la conclusión del mismo, pero es importante resaltar que el grupo de pacientes que ingresaron al protocolo fueron totalmente asintomáticos y habían sido programados a cirugía electiva, población en la cual, como se describió en los artículos mencionados y como resultó en nuestro trabajo, no se ha demostrado que la TAC sea una herramienta útil para la detección temprana de COVID-19; sus valores predictivos resultaron ser muy bajos al compararlos con los de la prueba RT-PCR. En pacientes con sintomatología inicial respiratoria podría tener un buen papel en la detección temprana, incluso ante prueba RT-PCR negativa.<sup>1</sup>

A medida que la pandemia de COVID-19 continúa desarrollándose, se están difundiendo recomendaciones relacionadas con la adecuada atención médica oncológica, en un esfuerzo por disminuir la transmisión en este grupo de pacientes, incluyendo aquellos con cáncer de cabeza y cuello (nuestro grupo de estudio), para lo cual es importante la detección de COVID-19 antes del ingreso hospitalario, de ahí que la recomendación actual aceptada y recomendada es

llevar a cabo un tamizaje preoperatorio con RT-PCR en los pacientes que serán sometido a cirugía electiva.<sup>7</sup>

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Hilda Miranda Bravo, enfermera especialista y terapeuta de linfedema, por su apoyo, entusiasmo y profesionalismo y quien fuera víctima de la terrible pandemia de COVID-19.

## Bibliografía

1. Shao JM, Ayuso SA, Deerenberg EB, Elhage SA, Augenstein VA, Heniford BT. A systematic review of CT chest in COVID-19 diagnosis and its potential application in a surgical setting. *Colorectal Disease*. 2020;22:993-1001.
2. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296:E32-E40.
3. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Chest*. 2020;158:106-116.
4. Kim H, Hong H, Yoon S. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Radiology*. 2020;296:E145-E155.
5. Knol WG, Thuijs DJ, Odink AE, Maurovich-Horvat P, de Jong PA, Krestin GP, et al. Preoperative chest computed tomography screening for coronavirus disease 2019 in asymptomatic patients undergoing cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;33:417-424.
6. Ota I, Asada Y. The impact of preoperative screening system on head and neck cancer surgery during the COVID-19 pandemic: recommendations from the nationwide survey in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47:687-691.
7. Yuen E, Fote G, Horwich P, Nguyen SA, Patel R, Davies J, et al. Head and neck cancer care in the COVID-19 pandemic: a brief update. *Oral Oncol*. 2020;105:104738.



**ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.**

Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI • Av. Cuauhtémoc N.º 330 Col. Doctores - 06725 México, D.F.

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

