



Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

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

En este número:

- Niveles de vitamina B₁₂ y deterioro cognitivo
- Factores asociados a dermatoporosis
- Mortalidad hospitalaria por COVID-19
- A 34 años del primer trasplante de corazón en México



Gaceta Médica de México

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

Volumen 159 - N.º 1

Enero-Febrero 2023

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

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

MESA DIRECTIVA 2022-2023 / BOARD OF DIRECTORS 2022-2023

DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci

Presidente, Academia Nacional de Medicina

EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Departamento de Salud Pública y Sociología Médica, Enseñanza de la Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México,
Ciudad de México, México

COEDITORES / COEDITORS

**Dra. Patricia Elena
Clark Peralta**

Departamento de Medicina, Unidad
de Epidemiología Clínica, Hospital
Infantil de México "Federico Gómez",
Ciudad de México, México

Dr. Raúl Carrillo Esper

Departamento de Medicina,
Medicina Crítica,
Instituto Nacional de Rehabilitación
"Luis Guillermo Ibarra Ibarra".
Ciudad de México, México

**Dr. Eduardo Esteban
Montalvo Javé**

Departamento de Cirugía,
Cirugía General,
Facultad de Medicina, UNAM,
Ciudad de México, México

EDITOR DE NÚMEROS ESPECIALES / SPECIAL ISSUE EDITOR

Dr. Juan Miguel Abdo Francis

Departamento de Medicina, Gastroenterología, Hospital Ángeles Acoxpa, Ciudad de México

EMÉRITOS / EMERITUS EDITOR

**Dr. Luis Benítez Bribiesca†
Dr. Silvestre Frenk†**

ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT

Alma Rosa Morales Villalobos

Academia Nacional
de Medicina de México, A.C.,
Ciudad de México, México

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



CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD (EXPRESIDENTES ANM)

Dr. Jorge Carlos Alcocer Varela

Departamento de Medicina, Secretario de Salud, Ciudad de México, México

Dra. Teresita Corona Vázquez

División de Posgrado, Universidad Autónoma de México, Ciudad de México, México

Dr. Juan Ramón de la Fuente Ramírez

Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Representante Permanente de México ante la Organización de las Naciones Unidas, Nueva York, Estados Unidos

Dr. Enrique Graue Wiechers

Departamento de Cirugía, Rectoría, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Dr. José Halabe Cherem

Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Dr. David Kershenovich Stalnikowitz

Departamento de Medicina, Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México

Dr. Armando Mansilla Olivares

Departamento de Medicina Interna, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Departamento de Salud Pública y Sociología Médica, Instituto Internacional de Futuros de la Salud, Ciudad de México, México

Dr. Manuel H.

Ruiz de Chávez Guerrero

Departamento de Salud Pública y Sociología Médica, Comisión Nacional de Bioética, Ciudad de México, México

Dr. Julio Sotelo Morales

Departamento de Medicina, Neurología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

Dr. Misael Uribe Esquivel

Departamento de Medicina, Gastroenterología, Médica Sur, Ciudad de México, México

Dr. Pelayo Vilar Puig

Departamento de Cirugía, Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Dr. Enrique Wolpert Barraza

Departamento de Medicina, Gastroenterología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Sara Gloria Aguilar Navarro

Medicina, Geriatria, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México

Carlos Alberto Aguilar Salinas

Medicina, Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México

Jaime Berumen Campos

Biología Médica, Genética, Hospital General "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México

Judith Guadalupe

Domínguez Cherit

Medicina, Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México

Carolina Escobar Briones

Biología Médica, Anatomía, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México, México

Kathrine Jauregui Renaud

Biología Médica, Fisiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

Héctor Manuel Prado Calleros

Cirugía, Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Ciudad de México, México

Carlos Martínez Murillo

Medicina, Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México

Ricardo Plancarte Sánchez

Cirugía, Anestesiología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

María Adela Poitevin Chacón

Medicina, Oncología, UNAM, Ciudad de México, México

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

José Damián Carrillo Ruiz

Cirugía, Cirugía Neurológica,
Hospital General
“Dr. Manuel Gea González”,
Ciudad de México, México

César Decanini Terán

Cirugía, Cirugía General, Hospital
ABC, Ciudad de México, México

Juan Garza Ramos

Salud Pública y Sociología Médica,
Medicina Veterinaria, Instituto
Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición “Salvador Zubirán”,
Ciudad de México, México

Miguel Ángel González Block

Salud Pública y Sociología
Médica, Universidad Anáhuac,
Edo. Méx., México

Antonio González Chávez

Medicina, Medicina Interna,
Hospital General de México
“Eduardo Liceaga”,
Ciudad de México, México

Marco Antonio Martínez Ríos

Medicina, Cardiología, Instituto
Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”,
Ciudad de México, México

Juan Manuel Mejía Aranguré

Salud Pública y Sociología
Médica, Epidemiología, Instituto
Nacional de Medicina Genómica,
Ciudad de México, México

Laura María Moreno Altamirano

Salud Pública y
Sociología Médica,
Facultad de Medicina, UNAM,
Ciudad de México, México

José Humberto Nicolini Sánchez

Medicina, Psiquiatría,
Instituto Nacional
de Medicina Genómica,
Ciudad de México, México

José Rogelio Pérez Padilla

Medicina, Neumología,
Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”,
Ciudad de México, México

Gilberto Vargas Alarcón

Biología Médica, Inmunología,
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”,
Ciudad de México, México

Marco Antonio Velasco Velázquez

Biología Médica, Farmacología,
Facultad de Medicina, UNAM,
Ciudad de México, México

María Asunción Álvarez del Río

Salud Pública y Sociología
Médica, Bioética, UNAM,
Facultad de Medicina,
Ciudad de México, México

Alicia Hamui Sutton

Salud Pública y Sociología
Médica, Enseñanza
de la Medicina, Facultad de
Medicina, UNAM,
Ciudad de México, México

Martha Eugenia Rodríguez Pérez

Salud Pública y Sociología
Médica, Historia y Filosofía
de la Medicina, UNAM,
Ciudad de México, México

Patricia Amalia Volkow Hernández

Medicina, Infectología, Instituto
Nacional de Cancerología,
Ciudad de México, México

Cecilia Ridaura Sanz

Biología Médica, Anatomía
Patológica, Instituto Nacional
de Pediatría,
Ciudad de México, México

Ana Cristina Arteaga Gómez

Cirugía, Ginecología y Obstetricia,
Instituto Nacional
de Perinatología (InPer),
Ciudad de México, México

Rodolfo Rivas Ruiz

Medicina, Pediatría,
Instituto Mexicano del Seguro
Social (IMSS),
Ciudad de México, México

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.

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.

**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

Permanyer

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

Permanyer México

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



www.permanyer.com



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.: 7625AX231

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.

© 2023 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.



Gaceta Médica de México

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

Volumen 159 - No. 1

Enero-Febrero 2023

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Contenido

Editorial

Cannabinoides y su uso terapéutico

1

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

Artículos originales

Concordancia entre la prueba de puntuación de recurrencia de 21 genes y modelos clínico-patológicos predictivos en pacientes con cáncer de mama temprano en un centro oncológico en Colombia

3

Mauricio Luján, Diego Morán, Beatriz E. Preciado, Camila Lema, María J. Fernández, Jorge A. Egurrola, Mateo Pineda y Mauricio Lema

Receptor soluble para productos finales de glicación avanzada y perfil lipídico como marcadores de riesgo cardiovascular en niños con obesidad

10

Anaís G. Flores-Ramírez, Lorena del R. Ibarra-Reynoso y Ma. Eugenia Garay-Sevilla

Microorganismos aislados en pacientes con mediastinitis poscirugía cardíaca en un hospital de cardiología de la Ciudad de México

17

María del C. Jiménez-González, Berenice Mejía-Aguirre e Iván de J. Ascencio-Montiel

Factores de riesgo cardiometabólico y tratamiento antitrombótico en población mexicana con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida

24

Manuel A. Baños-González, Antonio González-Hermosillo, Milton E. Guevara-Valdivia, Jorge A. Vázquez-Acosta, Manuel O. de los Ríos-Ibarra, Julio A. Aguilar-Linares, Carlos Cantú-Brito, José L. Leiva-Pons, Gerardo Pozas-Garza, Eddie A. Favela-Pérez, Luis Molina, Reynaldo Magaña-Magaña, Rocío Camacho-Casillas, Eduardo Chuquiure-Valenzuela, Janneth Manzano-Cabada y Manlio F. Márquez-Murillo

Asociación entre los niveles de vitamina B₁₂ y el deterioro cognitivo en personas mayores

32

Sara G. Aguilar-Navarro, Juan C. Carbajal-Silva, María G. I. Palacios-Hernández, Lidia A. Gutiérrez-Gutiérrez, José A. Ávila-Funes y Alberto J. Mimenza-Alvarado

Tasa de recurrencia e implicación del margen quirúrgico en la supervivencia del paciente con melanoma acral. ¿Es necesario un margen amplio?

38

Leonardo S. Lino-Silva, Raúl Hernández-Romero, Juan S. García-Herrera, César Zepeda-Najjar, Rosa A. Salcedo-Hernández, Alberto M. León-Takahashi, Marín G. Escobar-Jiménez y Ángel Herrera-Gómez

Efecto de los probióticos en los niveles de glucosa y el incremento de peso en ratones expuestos a dosis bajas de malatión

44

Marco A. Simoni-Berra, Jorge A. Yáñez-Santos, Jorge A. Girón-Ortiz, Manuel Huerta-Lara y María L. Cedillo-Ramírez

Factores asociados a dermatoporosis en una muestra de pacientes geriátricos en México

50

Urania del R. Castillo-Cruz, Juan D. Cortés-García, Juan P. Castanedo-Cázares, Diana Hernández-Blanco y Bertha Torres-Álvarez

Los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 están asociados a circuitos inflamatorios aberrantes en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

56

Luis M. Amezcua-Guerra, Luis F. Pérez-García, Valentín Jiménez-Rojas, Ricardo Márquez-Velasco y Luis H. Silveira

Tendencia de mortalidad hospitalaria por COVID-19 en mujeres y hombres

66

Luis Ayerbe, Carlos Risco-Risco, María E. Caro-Tinoco, Paula Villares-Fernández y Salma Ayis

Artículo de revisión

La experiencia adquirida a 34 años del primer trasplante de corazón en México

70

Guillermo Careaga-Reyna

Simposio

Directrices en torno a las epidemias en México. Perspectiva histórica

75

Martha E. Rodríguez-Pérez, Jorge A. Ramírez-Hernández y Enrique Ruelas-Barajas

De la vida de la Academia

Bienvenida a la Academia Nacional de Medicina de México al Dr. José Alejandro Madrigal Fernández como académico honorario

83

Manuel H. Ruiz-de Chávez

Carta al editor

Estrategias de solución de síntomas de depresión en niños y adolescentes

85

Liliana R. Carlos-Gutiérrez, Andrés A. Evangelista-Carlos, Carmen A. Salazar-Deza y Melecio B. Carlos-Reyes



Gaceta Médica de México

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

Volume 159 - No. 1

| January-February 2023

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

Contents

Editorial

Cannabinoids and their therapeutic use

1

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

Original articles

Concordance between 21-gene recurrence score assay and clinicopathological predictive models in early-breast cancer patients cared for at a cancer center in Colombia

3

Mauricio Luján, Diego Morán, Beatriz E. Preciado, Camila Lema, María J. Fernández, Jorge A. Egurrola, Mateo Pineda and Mauricio Lema

Soluble receptor for advanced glycation end products and lipid profile ratio as cardiovascular risk markers in children with obesity

10

Anaisa G. Flores-Ramírez, Lorena del R. Ibarra-Reynoso and Ma. Eugenia Garay-Sevilla

Microorganisms isolated in patients with post-cardiac surgery mediastinitis at a cardiology hospital of Mexico City

17

María del C. Jiménez-González, Berenice Mejía-Aguirre and Iván de J. Ascencio-Montiel

Cardiometabolic risk factors and antithrombotic treatment in a Mexican population with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction

24

Manuel A. Baños-González, Antonio González-Hermosillo, Milton E. Guevara-Valdivia, Jorge A. Vázquez-Acosta, Manuel O. de los Ríos-Ibarra, Julio A. Aguilar-Linares, Carlos Cantú-Brito, José L. Leiva-Pons, Gerardo Pozas-Garza, Eddie A. Favela-Pérez, Luis Molina, Reynaldo Magaña-Magaña, Rocío Camacho-Casillas, Eduardo Chuquiure-Valenzuela, Janneth Manzano-Cabada and Manlio F. Márquez-Murillo

Association between vitamin B₁₂ levels and cognitive impairment in older adults

32

Sara G. Aguilar-Navarro, Juan C. Carbajal-Silva, María G. I. Palacios-Hernández, Lidia A. Gutiérrez-Gutiérrez, José A. Ávila-Funes and Alberto J. Mimenza-Alvarado

Recurrence rate and survival implications of surgical margins in patients with acral melanoma. Is a wide margin necessary?

38

Leonardo S. Lino-Silva, Raúl Hernández-Romero, Juan S. García-Herrera, César Zepeda-Najar, Rosa A. Salcedo-Hernández, Alberto M. León-Takahashi, Marín G. Escobar-Jiménez and Ángel Herrera-Gómez

Effect of probiotics on glucose levels and weight gain in mice exposed to low doses of malathion

44

Marco A. Simoni-Berra, Jorge A. Yáñez-Santos, Jorge A. Girón-Ortiz, Manuel Huerta-Lara and María L. Cedillo-Ramírez

Factors associated with dermatoporosis in a sample of geriatric patients in Mexico

50

Urania del R. Castillo-Cruz, Juan D. Cortés-García, Juan P. Castaneda-Cázares, Diana Hernández-Blanco and Bertha Torres-Álvarez

Anti-Ro52/TRIM21 antibodies are associated with aberrant inflammatory circuits in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases

56

Luis M. Amezcua-Guerra, Luis F. Pérez-García, Valentín Jiménez-Rojas, Ricardo Márquez-Velasco and Luis H. Silveira

Trends in COVID-19-related in-hospital mortality in women and men

66

Luis Ayerbe, Carlos Risco-Risco, María E. Caro-Tinoco, Paula Villares-Fernández and Salma Ayís

Review article

Experience acquired after 34 years of the first heart transplantation in Mexico

70

Guillermo Careaga-Reyna

Symposium

Guidelines on epidemics in Mexico. Historical perspective

75

Martha E. Rodríguez-Pérez, Jorge A. Ramírez-Hernández and Enrique Ruelas-Barajas

From the life of the Academy

Welcome to the National Academy of Medicine of Mexico to Dr. José Alejandro Madrigal Fernández as Honorary Academician

83

Manuel H. Ruiz-de Chávez

Letter to the editor

Solution strategies for depressive symptoms in children and adolescents

85

Liliana R. Carlos-Gutiérrez, Andrés A. Evangelista-Carlos, Carmen A. Salazar-Deza and Melecio B. Carlos-Reyes

Cannabinoides y su uso terapéutico

Cannabinoids and their therapeutic use

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

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

El *cannabis* se ha utilizado con fines medicinales durante muchos años; su prohibición a mediados del siglo XX ha detenido la investigación relativa a su utilidad terapéutica. En años recientes se ha intensificado el debate sobre el empleo de *cannabis* con fines médicos. La expresión “*cannabis* medicinal” se refiere a la utilización, recomendada por el médico, de la planta y sus componentes, llamados cannabinoides, para tratar enfermedades o disminuir los síntomas. El dolor crónico es la razón más comúnmente citada para usar “*cannabis* medicinal”.

El *cannabis*, específicamente la especie *sativa*, es una herbácea que crece espontáneamente en regiones tropicales y subtropicales; en esta planta se han identificado entre 400 y 537 componentes químicos y cerca de 100 cannabinoides. En la investigación de los derivados de *cannabis* ha quedado establecido que esta planta posee efectos psicotrópicos y terapéuticos mediados por cannabinoides, entre los cuales se distinguen los fitocannabinoides (extraídos directamente de *Cannabis sativa* y *Cannabis indica*, como el delta-9-tetrahidrocannabinol, y que poseen efectos psicotrópicos) y otros cannabinoides con algún potencial efecto terapéutico.

A diferencia de los endocannabinoides, que se sintetizan en el cerebro y actúan como agonistas de los receptores CB1 y CB2, los fitocannabinoides y los cannabinoides fabricados en laboratorios actúan en diferentes blancos terapéuticos como el receptor 5-HT_{1A} a serotonina, receptores a opioides y dopamina y receptor

GABAA, entre otros. De hecho, los fitocannabinoides son antagonistas de los receptores CB1 y CB2.

Actualmente, varios países utilizan el *cannabis* para uso medicinal. En Latinoamérica, Uruguay fue la primera nación en realizar esta acción en 2013. En México, el 19 de junio de 2017, en el Diario Oficial de la Federación se publicaron reformas y adiciones relacionadas con el empleo de tetrahidrocannabinol, isómeros y variantes estereoquímicas derivados de la marihuana; mediante dichas reformas se legalizó el uso de cannabinoides con fines médicos. A la Secretaría de Salud se le encomendó la formulación y aplicación de políticas públicas que regularan la utilización con fines médicos, la investigación y la producción nacional de *cannabis*. En diciembre de 2017, la Secretaría de Salud de México publicó directrices sobre el uso de *cannabis* con fines médicos. En octubre de 2018, la Suprema Corte de Justicia de la Nación dictaminó que la prohibición del consumo con propósitos no médicos era inconstitucional.

En estudios preliminares se ha demostrado la eficacia del *cannabis* para diversos problemas de salud, física y mental. Antes de 2012 se publicaron solo nueve estudios sobre el uso de cannabinoides para tratamiento del dolor. Después de esa fecha se han publicado 30 artículos sobre este tema, de acuerdo con una revisión de PubMed en 2017. Uno de los más importantes se llevó a cabo en la Universidad de California, en el Centro de Investigación sobre Cannabis de San Diego, en el que se mostró que el

*Correspondencia:

Alberto Lifshitz

E-mail: alberto464@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-05-2022

Fecha de aceptación: 07-06-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000184

Gac Med Mex. 2023;159:1-2

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

cigarrillo de *cannabis* reducía el dolor 34 a 40 % más que el placebo.

En estudios preliminares del Instituto Neurológico Dent, en Buffalo, Nueva York, se expuso que podría indicarse el uso del fitocannabinoide conocido como cannabidiol o CBD en pacientes geriátricos con dolor crónico asociado a enfermedades como trastornos del sueño, ansiedad, neuropatía, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, lesiones de columna vertebral y esclerosis múltiple.

El CBD mostró beneficios en diversos trastornos neurológicos, incluyendo crisis epilépticas. Un estudio reciente controlado de niños con epilepsia indicó reducción de más de 50 % en la frecuencia de las convulsiones. La liberación de endorfinas que experimentan los corredores después de ejercitarse es inducida en parte por la anadamida, que actúa sobre receptores de CB1, los cuales tienen efecto ansiolítico.

Estudios preclínicos efectuados en México han demostrado que el CBD reduce la severidad de las crisis convulsivas generalizadas y la probabilidad de epilepsia farmacorresistente. La actividad de CBD en los receptores 5-HT_{1A} tiene efectos benéficos neuroprotectores, antidepressivos y ansiolíticos. Investigaciones en nuestro país indican que el CBD es un agonista alostérico del receptor 5-HT_{1A}, mecanismo por el cual puede modular la acción de la serotonina en dicho receptor y aumentar los efectos ansiolíticos.

Durante 2013, la Academia Nacional de Medicina y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, a través del Seminario de Estudios sobre la Globalidad, decidieron efectuar una revisión sistemática sobre un tema tan complejo como controvertido: la relación entre la marihuana y la salud.

Recomendaciones de CETREMI:

1. A la industria farmacéutica y a los centros de investigación se recomienda impulsar las investigaciones sobre seguridad y eficacia de los diferentes tipos de cannabinoides en los pacientes.
2. A la comunidad médica se invita a buscar información basada en evidencia científica y emitir recomendaciones clínicas sustentadas.
3. A las agrupaciones médicas se conmina a difundir más información sustentada en el conocimiento científico sobre el tema.

Adicionalmente, es importante facilitar los procesos de producción e importación de fitocannabinoides para impulsar su investigación clínica y preclínica en diferentes trastornos cerebrales.

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.

Concordancia entre la prueba de puntuación de recurrencia de 21 genes y modelos clínico-patológicos predictivos en pacientes con cáncer de mama temprano en un centro oncológico en Colombia

Mauricio Luján,* Diego Morán, Beatriz E. Preciado, Camila Lema, María J. Fernández, Jorge A. Egurrola, Mateo Pineda y Mauricio Lema

Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia

Resumen

Introducción: La prueba genómica de recurrencia de 21 genes (PGR21) permite determinar la utilidad de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano luminal (CMTL). Se han desarrollado modelos predictivos adicionales, como las ecuaciones de Magee (EM), el modelo Predict (MP) y la puntuación del nomograma de la Universidad de Tennessee (NT). **Objetivo:** Evaluar la concordancia entre PGR21, EM, MP y NT. **Métodos:** Se incluyeron pacientes con CMTL unifocal y con resultados de PGR21, EM, MP y NT. Se efectuó subanálisis de mujeres mayores de 50 años. La concordancia se evaluó mediante índice kappa de Cohen (IK). **Resultados:** Se incluyeron 122 mujeres. La concordancia entre PGR21 y EM (IK = 0.35) y MP (IK = 0.24) fue aceptable ($p < 0.001$); entre PGR21 y NT fue inferior (IK = 0.16, $p = 0.04$). Se incluyeron 80 pacientes mayores de 50 años con datos suficientes para calcular los tres modelos. Se encontró concordancia entre la clasificación de bajo riesgo mediante PGR21 y los tres modelos combinados en 36/37 pacientes (valor predictivo negativo de 97.3 %). **Conclusión:** Se puede omitir la PGR21 en las mujeres mayores de 50 años con CMTL que se clasifica de bajo riesgo en los tres modelos predictivos.

PALABRAS CLAVE: Genómica. Neoplasias de la mama. Reglas de decisión clínica.

Concordance between 21-gene recurrence score assay and clinicopathological predictive models in early-breast cancer patients cared for at a cancer center in Colombia

Abstract

Introduction: The genomic-based 21-gene recurrence score assay (21-GRSA) allows to determine the usefulness of adjuvant chemotherapy in patients with luminal-type early breast cancer (LTEBC). Additional predictive models have also been developed, such as Magee equations (ME), the Predict model (PM), and the Tennessee nomogram score (TNS). **Objective:** To evaluate the concordance between 21-GRSA, ME, PM and TNS. **Methods:** Patients with unifocal LTEBC and 21-GRSA, ME, PM and TNS results were included. A subgroup analysis of women older than 50 years was carried out. Concordance between the models and 21-GRSA was evaluated using Cohen's kappa index (KI). **Results:** One-hundred and twenty-two women were included. Concordance between 21-GRSA and ME (KI = 0.35) and PM (KI = 0.24) was fair ($p < 0.001$). Concordance between

*Correspondencia:

Mauricio Luján

E-mail: mlujan@une.net.co

Fecha de recepción: 18-04-2022

Fecha de aceptación: 02-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000134

Gac Med Mex. 2023;159:3-9

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/>).

21-GRSA and TNS was inferior ($KI = 0.16$, $p = 0.04$). Eighty patients older than 50 years with sufficient data to calculate all three predictive models were included. Concordance was found between the low-risk classification on 21-GRSA and all three combined models in 36/37 patients (negative predictive value of 97.3%). **Conclusion:** 21-GRSA can be omitted in women older than 50 years with LTEBC classified with low risk scores on all three predictive models.

KEYWORDS: Genomics. Breast neoplasms. Clinical decision rules.

Introducción

El cáncer de mama tiene una alta incidencia y mortalidad en mujeres en todo el mundo.¹ El pronóstico ha mejorado con la creciente disponibilidad de diferentes tratamientos, cuyo enfoque es vital para brindar el mayor beneficio y reducir la toxicidad. En cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos (RH+), Her2 negativo (Her2-) y N0-1, las pruebas genómicas se han convertido en una herramienta para ayudar a determinar si se debe administrar quimioterapia adyuvante.²⁻⁵ Oncotype® (ODx) es una prueba genómica de recurrencia de 21 genes comercialmente disponible, la cual brinda información pronóstica en cáncer de mama RH+/Her2-. La puntuación de recurrencia de ODx (ODxPR) comprende un rango entre 0 y 100 y predice el beneficio de la quimioterapia adyuvante. En las pacientes con puntuación de recurrencia baja se puede omitir con seguridad la quimioterapia adyuvante.⁶ ODx es un estándar de cuidado en cáncer de mama temprano luminal; sin embargo, el acceso a esta prueba puede ser obstaculizado por su costo, especialmente en países de bajos o medianos ingresos. Por esta razón, para la evaluación del riesgo sería útil una alternativa que ayude a identificar en quién se puede omitir la quimioterapia adyuvante.

Se han desarrollado varios modelos predictivos basados en variables clínico-patológicas con los cuales se busca proveer información similar a la de ODxPR. Algunos modelos de uso frecuente en la práctica clínica son las ecuaciones de Magee (EM), que constituyen modelos multivariados de pronóstico;⁷ el modelo Predict (MP), herramienta que estima la supervivencia de acuerdo con el tratamiento adyuvante;⁸ y el nomograma de la Universidad de Tennessee (NT), que determina la probabilidad de una ODxPR de alto o bajo riesgo.⁹ Es relevante mencionar que no hay recomendaciones estandarizadas para el uso de estos modelos predictivos en la práctica clínica.

El objetivo de este estudio fue evaluar la concordancia de ODx con EM, MP y NT en pacientes con cáncer de mama temprano en Medellín, Colombia.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico, para el cual se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes atendidas en la Clínica de Oncología Astorga (Medellín, Colombia) por cáncer de mama estadio I o II después de la cirugía definitiva. Las pacientes incluidas tenían RH+, Her2-, N0 y una ODxPR disponible el 31 de julio de 2020. Para la inclusión de las pacientes fue requerida información acerca de características clínicas (edad, tamaño del tumor) y características biológicas e histopatológicas del tumor (receptores de estrógeno, receptor de progesterona, Ki-67, Her2). Se excluyeron pacientes con cáncer de mama multifocal/multicéntrico. La ODxPR sirvió de referencia y fue clasificada categóricamente según la edad de las pacientes:

- En mujeres mayores de 50 años, se consideró que una puntuación de 0 a 25 indica bajo riesgo de recurrencia; mientras que de 26 a 100, alto riesgo.
- En mujeres de 50 años o menores, una puntuación de 0 a 15 se clasificó como de bajo riesgo de recurrencia; de 16 a 20, de bajo riesgo o alto riesgo según el riesgo clínico; y de 21 a 100, de alto riesgo.

En este estudio, tres modelos predictivos se consideraron como pruebas índice: EM, MP y NT.

En la práctica clínica, rara vez es reportada la expresión de receptores hormonales según el H-score. Dado que este es necesario para las EM, en quienes se disponía de la puntuación de Allred se determinó el H-score con base en las recomendaciones de Shousa.¹⁰ Cuando la puntuación de Allred no estaba disponible, el porcentaje de positividad de los receptores hormonales se multiplicó por tres para obtener un valor entre 0 y 300, con la finalidad de equiparar a todas las pacientes con la mejor intensidad de coloración posible, para evitar una falsa reducción al evaluar el riesgo.

En las EM (<https://path.upmc.edu/onlineTools/mageeequations.html>), un resultado < 18 en las tres ecuaciones se consideró de bajo riesgo; de riesgo

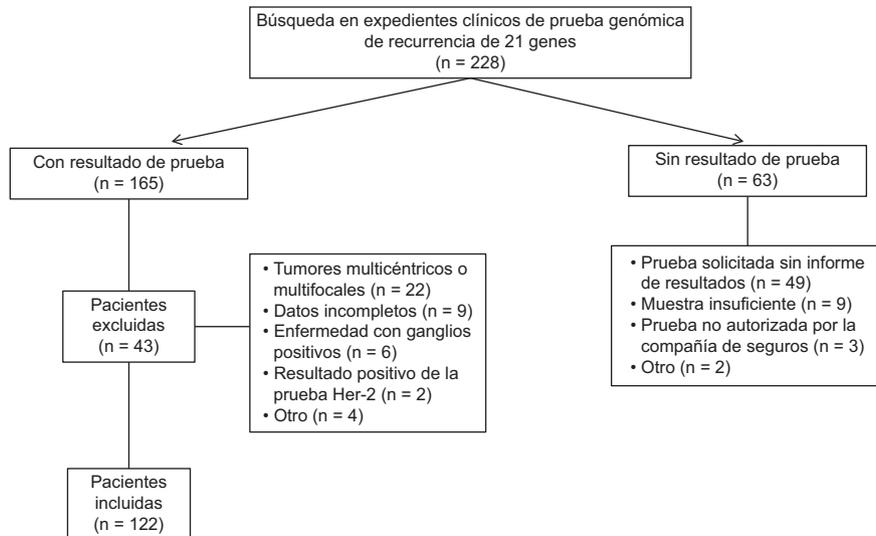


Figura 1. Diagrama de pacientes.

intermedio cuando fue de entre 18 y 30; y de alto riesgo cuando fue ≥ 31 .⁷ En los casos con puntuaciones divergentes se tomó el valor más alto. Por otro lado, la puntuación del MP se calculó mediante la herramienta virtual (<https://breast.predict.nhs.uk/tool>¹²). Se definió bajo riesgo con una estimación $< 3\%$, riesgo intermedio con un porcentaje de 3 a 5 % y alto riesgo, con $> 5\%$.¹³ El tercer modelo fue el NT (<https://utgsm.shinyapps.io/OncotypeDXCalculator/>¹⁴), para el cual se estableció como bajo riesgo una probabilidad calculada $\geq 90\%$.

Los análisis se realizaron inicialmente en la totalidad de la cohorte para evaluar la concordancia y correlación entre cada modelo predictivo y ODx, y subsecuentemente en los pacientes mayores de 50 años de acuerdo con los datos de Sparano.¹⁵ En este último subgrupo, la clasificación de riesgo según la ODxPR fue analizada de dos maneras:

- Se excluyeron las pacientes clasificadas con riesgo intermedio mediante EM y MP.
- Se incluyeron las pacientes clasificadas con riesgo intermedio mediante los tres modelos y el riesgo fue recategorizado en bajo riesgo y no bajo riesgo (riesgo intermedio o alto riesgo en EM y MP, y alto riesgo en NT). De tal forma, la categoría de riesgo intermedio fue reclasificada para EM y MP.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se resumieron usando medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Previo supuesto de normalidad, la

correlación entre los modelos predictivos y ODx se evaluó con el coeficiente de correlación de Spearman (r). Para llevar a cabo este análisis se utilizaron los valores cuantitativos de EM, MP, NT y ODxPR. El análisis de concordancia se realizó mediante el índice kappa de Cohen (IK) para las categorías de EM, MP y NT con la clasificación de riesgo de ODx. El grado de concordancia se estableció de acuerdo con las categorías definidas por Landis.¹⁶ Finalmente, el área bajo la curva se estimó conforme a la categoría de riesgo de ODx, considerada como prueba de referencia. Los análisis estadísticos se realizaron con Stata versión 16.

Resultados

Cohorte completa

Se analizaron los datos de 122 pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad (Figura 1). La mediana de edad al diagnóstico fue 58 años (RIC = 49-66). El cáncer de mama fue detectado por tamización (mamografía) en 89.3 % de las pacientes. En la Tabla 1 se resumen los hallazgos histopatológicos.

Los modelos predictivos se calcularon con los datos clínico-patológicos disponibles. Al menos una EM fue calculada en 116/122 pacientes (en 107 se calcularon las tres EM), el MP y el NT se calcularon en 119/122 pacientes. Los tres modelos se efectuaron en 113/122 pacientes. No existió información suficiente en las nueve pacientes restantes. Según la clasificación de riesgo de los modelos predictivos y de ODx, la

Tabla 1. Características clínicas de la cohorte del estudio

Características	Mediana	RIC
Edad en años	58	49-66
Tamaño tumoral en milímetros	15	10-19
	n	%
Método de detección del tumor		
Tamización	109	89.3
Síntomas*	13	10.7
Grado histológico		
G1	30	24.6
G2	75	61.5
G3	14	11.5
Sin dato	3	2.4
Patología		
Carcinoma ductal invasor	104	85.2
Carcinoma lobular invasor	8	6.6
Carcinoma ductal y lobular invasor	6	4.9
Carcinoma ductal con otros tipos de CM	4	3.3
Receptor de progesterona		
Negativo	5	4.1
Positivo	117	95.9
Ki67		
< 20 %	71	58.2
≥ 20 %	43	35.2
Sin dato	8	6.6
Riesgo según ecuaciones de Magee		
Bajo riesgo	70	57.4
Riesgo intermedio	44	36.1
Alto riesgo	2	1.6
Sin dato	6	4.9
Riesgo según el modelo Predict		
Bajo riesgo	109	89.3
Riesgo intermedio	9	7.4
Alto riesgo	1	0.8
Sin dato	3	2.5
Riesgo según el nomograma de la Universidad de Tennessee		
Bajo riesgo	85	69.7
Alto riesgo	34	27.9
Sin dato	3	2.4
Clasificación de riesgo según ODx		
Bajo riesgo	98	80.3
Alto riesgo	24	19.7
Total	122	100

*Lesión palpable, retracción del pezón, dolor. CM: cáncer de mama; RIC: rango intercuartílico.

mayoría de las pacientes se agruparon en la categoría de bajo riesgo (Tabla 1).

Se encontró correlación entre EM y ODx ($r = 0.28$, $p = 0.002$); no hubo correlación entre ODx y los otros modelos (MP, $r = 0.07$ y $p = 0.408$; NT, $r = 0.16$ y $p = 0.079$). La concordancia fue aceptable entre ODx

y EM (IK = 0.35, IC 95 % = 0.18-0.50, $p < 0.001$) y MP (KI = 0.24, IC 95 % = 0.04-0.45, $p < 0.001$). La concordancia entre ODx y NT fue inferior (IK = 0.16, IC 95 % = 0.03-0.34, $p = 0.04$).

Las áreas bajo la curva para EM, MP y NT fueron 0.61 (IC 95 % = 0.49-0.73), 0.61 (IC 95 % = 0.52-0.70) y 0.59 (IC 95 % = 0.48-0.70), respectivamente.

Cohorte mayor de 50 años

Se incluyeron 85 pacientes (69.7 %) en este subgrupo. Para el primer análisis se excluyeron 37 pacientes con riesgo intermedio determinado con EM y cuatro con MP.

El grado de concordancia entre EM y ODxPR fue aceptable (IK = 0.37, $p = 0.012$). La especificidad del modelo EM fue de 97.6 % y el valor predictivo negativo indica que cuando este modelo clasifica las pacientes como bajo riesgo, la probabilidad de que el resultado del ODxPR sea bajo riesgo es de 95.4 % (Tabla 2).

El grado de concordancia del MP fue bajo (IK = 0.16, $p = 0.012$), el valor predictivo negativo de 88.6 % y la concordancia entre NT y ODxPR no fue estadísticamente significativa (Tabla 2).

De acuerdo con el área bajo la curva, la capacidad para discriminar entre grupos de riesgo fue mayor con las EM (65.5 %, IC 95 % = 0.32-0.98), seguida por la determinada mediante MP (55.0 %, IC 95 % = 0.45-0.65) y, finalmente, con NT (52.5 %, IC 95 % = 0.38-0.67) (Figura 2).

En el segundo análisis, 80 pacientes tuvieron información suficiente para los tres modelos. Cuando con los tres se clasificó a las pacientes con bajo riesgo ($n = 37$), se identificó 97.3 % de probabilidad de calificar con el mismo riesgo mediante ODxPR (valor predictivo negativo). La capacidad de discriminación entre los grupos de riesgo fue de 79.0 % (IC 95 % = 0.46-1.00) (Figura 3). Además, cuando los tres modelos fueron aplicados a cada paciente mayor de 50 años, el nivel de concordancia fue moderado (45.0 %) entre las categorías en las que clasificaron.

Discusión

En este estudio se realizó una evaluación retrospectiva para determinar el grado de concordancia entre tres modelos clínico-patológicos predictivos y el ODxPR en pacientes con cáncer de mama temprano luminal, para lo cual se calculó el riesgo de recurrencia en pacientes con resultados disponibles de ODx.

Tabla 2. Características operacionales de los modelos clínicos comparados con ODx en pacientes mayores de 50 años

Categoría de riesgo estimada según modelo	ODxPR			IK (IC 95 %)	p	Sensibilidad (IC 95 %)	Especificidad (IC 95 %)	VPP (IC 95 %)	VPN (IC 95 %)	ABC (IC 95 %)
	Alto	Bajo	Total							
Ecuaciones de Magee										
Alto	1	1	2	37.0 % (-0.19-0.93)	0.012*	33.3 % (0-100)	97.6 % (91.8-100)	50.00 % (0-100)	95.4 % [†] (87.9-100)	0.65 (0.32-0.98)
Bajo	2	41	43							
Total	3	42	45							
Modelo Predict										
Alto	1	0	1	0.16 (-0.12-0.44)	0.012*	10.0 % (0.00-33.6)	100.0 % (99.3-100)	100.0 % (50.00-100)	88.6 % (80.7-96.2)	0.55 (0.45-0.65)
Bajo	9	69	78							
Total	10	69	79							
Nomograma de la Universidad de Tennessee										
Alto	3	16	19	0.04 (-0.18-0.25)	0.071	27.2 % (0-58.1)	77.8 % (67.5-88.1)	15.8 % (0-34.8)	87.5 % (78.6-96.4)	0.52 (0.38-0.67)
Bajo	8	56	64							
Total	11	72	83							
Tres modelos**										
No bajo	2	3	5	0.45 (0.004-0.90)	0.002*	66.7 % (0-100)	92.31 % (82.6-100)	40.0 % (0-92.9)	97.3 % [†] (90.7-100)	0.79 (0.46-1.00)
Bajo	1	36	37							
Total	3	39	42							

*p < 0.005. **Ecuaciones de Magee + modelo Predict + nomograma de la Universidad de Tennessee; [†]VPN > 90 %.

ABC: área bajo la curva; IK: índice kappa de Cohen; ODxPR: puntuación de recurrencia de OncotypeDx®; p: valor de P para IK; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

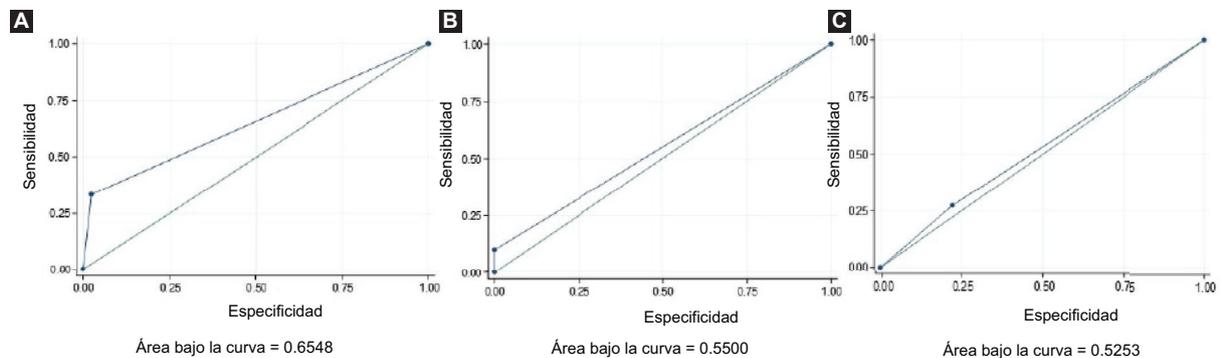


Figura 2. Curvas ROC para cada modelo predictivo en pacientes mayores de 50 años. **A:** ecuaciones Magee (área bajo la curva = 0.65; IC 95 %: 0.32-0.98). **B:** modelo Predict (área bajo la curva = 0.55; IC 95 % = 0.45-0.65). **C:** puntuación del nomograma de la Universidad de Tennessee (área bajo la curva = 0.52; IC 95 % = 0.38-0.67).

En evaluaciones individuales, EM y NT demostraron la mayor y menor concordancia con ODxPR, respectivamente. Sin embargo, el grado de concordancia fue insuficiente para reemplazar a ODx.

El hallazgo más significativo estribó en que al estimar un bajo riesgo con los tres modelos predictivos

juntos (EM + MP + NT) en mujeres mayores de 50 años, en la mayoría de los casos también se registró bajo riesgo con ODx. Solo una de las 37 pacientes con bajo riesgo en los tres modelos fue clasificada con alto riesgo mediante ODx, con un valor predictivo negativo de 97.3 % (IC 95 % = 90.7-100%). Por otra parte, dicha

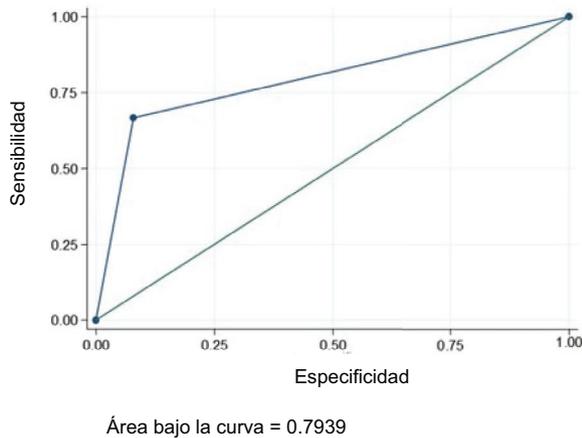


Figura 3. Curva ROC para todos los modelos cuando las pacientes mayores de 50 años se clasifican en la misma categoría de riesgo (área bajo la curva = 0.79, IC 95 % = 0.46-1.00).

correlación no fue encontrada en mujeres de 50 años o menores, por ende, las pruebas genómicas no pueden ser reemplazadas con modelos clínico-patológicos de estimación del riesgo en este subgrupo.

Las pruebas genómicas como ODx, MammaPrint®, PAM50 y Endopredict, que estiman el riesgo de recurrencia a través del análisis de la expresión genómica, han revolucionado el tratamiento del cáncer de mama temprano luminal. Cabe destacar que la quimioterapia adyuvante y sus consecuencias pueden ser evitadas en las pacientes con bajo riesgo de recurrencia. A pesar de lo anterior, los costos y los largos tiempos de procesamiento han limitado la adopción generalizada de estas pruebas en la práctica clínica, principalmente en países de bajos y medianos ingresos.

En la plataforma de estratificación del riesgo MammaPrint® se recomienda que la decisión de realizar la prueba debe basarse inicialmente en la determinación del riesgo clínico, dividiendo a la población en dos subgrupos: con alto y bajo riesgo clínico. MammaPrint® debe efectuarse en pacientes con alto riesgo clínico. Por otro lado, tanto la prueba genómica como la terapia citotóxica pueden omitirse en pacientes con bajo riesgo clínico.³

En cuanto a ODx, esta prueba ha sido incorporada en el manejo clínico de cáncer de mama temprano RH+/Her2-/N0-1. En el Reino Unido, es cubierta por el National Health Service, de acuerdo con la recomendación de The National Institute for Health and Care Excellence para su uso en grupos con riesgo intermedio (aquellos con un beneficio esperado de la quimioterapia adyuvante de 3.5 a 5 %). En contraste,

no se recomienda ODx en los grupos con bajo o alto riesgo, en los cuales se debe administrar hormonoterapia sola o quimioterapia adyuvante seguida de hormonoterapia, respectivamente.¹⁷

Alternativamente, las herramientas de predicción basadas en características clínico-patológicas han sido diseñadas para estimar el riesgo de recurrencia de cáncer de mama y son especialmente útiles cuando el acceso a las pruebas genómicas es limitado. Estas incluyen EM, MP y NT.^{18,19} Tanto EM como NT han sido modelos validados en cohortes retrospectivas y comparados con ODx. MP comparte características similares con los otros dos modelos, aunque no ha sido validado con datos de ODx.

La mayor fortaleza de este estudio estriba en que los resultados demuestran que ODx y, consecuentemente, la terapia citotóxica, pueden omitirse con seguridad en las mujeres mayores de 50 años en quienes se determina bajo riesgo de recurrencia mediante los tres modelos predictivos. La literatura disponible acerca de estos se refiere solo a estudios de comparación y validación de cada uno con ODx; no hay análisis que comparen o validen la combinación de los tres modelos con las pruebas genómicas.

La presente investigación está limitada por su naturaleza retrospectiva y el reducido tamaño de muestra. Otra limitación radica en la adjudicación del H-score con base en el grado de expresión de los receptores hormonales o puntuaciones de Allred aun cuando el H-score como tal no fue reportado. Una evaluación prospectiva con un tamaño de muestra mayor podría confirmar los hallazgos que informamos. Adicionalmente, los resultados no pueden ser extrapolados a pacientes con cáncer de mama temprano luminal y con uno a tres ganglios linfáticos positivos, escenario en el cual ODx ha probado ser útil recientemente.²

Conclusión

Los hallazgos de este estudio demuestran que en mujeres mayores de 50 años, una clasificación consistente de bajo riesgo en los tres modelos predictivos (EM, MP y NT) se correlaciona con los resultados de ODx. Por ende, la combinación de los tres modelos en esa población permite omitir con seguridad el análisis genómico, lo cual reducirá costos y demoras innecesarias asociadas a la atención de la salud.

No se encontró concordancia entre las puntuaciones de los modelos predictivos y los resultados de ODx en mujeres ≤ 50 años ni en las mujeres en quienes

difiriere la puntuación de los tres modelos. Se justifica realizar estudios prospectivos a mayor escala que permitan la generalización de los resultados.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de los sujetos humanos y animales.

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se ajustan a las normas del comité de ética de investigación clínica correspondiente y a las del Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

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

Derecho a la intimidad y al consentimiento informado. Los autores obtuvieron la aprobación del comité de ética para el análisis y la publicación de los datos clínicos adquiridos de forma rutinaria y no fue necesario el consentimiento informado para este estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. France: International Agency for Research on Cancer; 2020.
2. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstein F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;385:2336-47.
3. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloe S, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:717-29.
4. Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, Dowidar N, Schaper C, Ferree S, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics.* 2015;8:54.
5. Kronenwett R, Bohmann K, Prinzler J, Sinn BV, Haufe F, Roth C, et al. Decentral gene expression analysis: analytical validation of the endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. *BMC Cancer.* 2012;12:456.
6. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:111-21.
7. Farrugia DJ, Landmann A, Zhu L, Diego EJ, Johnson RR, Bonaventura M, et al. Magee equation 3 predicts pathological response to neoadjuvant systemic chemotherapy in estrogen receptor positive, HER2 negative/equivocal breast tumors. *Mod Pathol.* 2017;30:1078-85.
8. Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, Provenzano E, Schmidt MK, Sherman M, et al. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. *Br J Cancer.* 2012;107:800-7.
9. Orlucic A, Bell JL, King M, et al. Nomogram update based on TAILORx clinical trial results - Oncotype DX breast cancer recurrence score can be predicted using clinicopathologic data. *The Breast.* 2019;46:116-25.
10. Shousha S. Oestrogen receptor status of breast carcinoma: Allred/H score conversion table. *Histopathology.* 2008;53:346-7.
11. University of Pittsburgh Medical Center [Internet]. US: Magee Equations™ for Estimating Oncotype DX® Recurrence Score. University of Pittsburgh; 2022. Disponible en: <https://path.upmc.edu/onlineTools/mageequations.html>
12. Predict Breast Cancer [Internet]. UK: University of Cambridge; 2022. Disponible en: <https://breast.predict.nhs.uk/tool>
13. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, Dicks E, Greenberg DC, Rashbass J, et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:411-7.
14. Updated Breast Cancer Nomograms: Prediction for a Low-risk and a High-risk Oncotype DX Recurrence Score [Internet]. University of Tennessee Medical Center. Disponible en: <https://utgsm.shinyapps.io/OncotypeDXCalculator>
15. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:2395-2405.
16. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:159-174.
17. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. National Institute for Health and Care Excellence. Reino Unido; 2018.
18. Hou Y, Tozbikian G, Zynger DL, Li Z. Using the modified magee equation to identify patients unlikely to benefit from the 21-Gene Recurrence Score Assay (Oncotype DX Assay). *Am J Clin Pathol.* 2017;147:541-8.
19. Down SK, Lucas O, Benson JR, et al. Effect of PREDICT on chemotherapy/trastuzumab recommendations in HER2-positive patients with early-stage breast cancer. *Oncol Lett.* 2014;8:2757-61.

Receptor soluble para productos finales de glicación avanzada y perfil lipídico como marcadores de riesgo cardiovascular en niños con obesidad

Anaisa G. Flores-Ramírez, Lorena del R. Ibarra-Reynoso y Ma. Eugenia Garay-Sevilla*

Departamento de Ciencias Médicas, División Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León, Guanajuato, México

Resumen

Introducción: Se ha mostrado que la obesidad está asociada a niveles bajos de la forma soluble del receptor para productos finales de glicación avanzada (sRAGE). **Objetivo:** Evaluar los niveles de sRAGE y su asociación con el índice lipídico en niños con obesidad. **Métodos:** Estudio transversal de niños de seis a 11 años de edad con obesidad. Se evaluaron medidas antropométricas, glucosa, perfil lipídico, insulina y sRAGE; también se calculó índice de masa corporal, colesterol total/C-HDL, triglicéridos/glucosa, triglicéridos/C-HDL y HOMA-IR. **Resultados:** Se estudiaron 80 niños, 50 % hombres y 50 % mujeres. Las mujeres presentaron mayor perímetro de cintura, HOMA-IR, triglicéridos/C-HDL y triglicéridos/glucosa. No se encontraron diferencias significativas en sRAGE. Al comparar las variables conforme a los terciles de la relación triglicéridos/C-HDL, en el tercil superior se encontraron mayores valores de colesterol total/HDL, triglicéridos/glucosa y sRAGE. Se observó correlación significativa entre sRAGE y HOMA-IR ($p < 0.03$) en los hombres y entre sRAGE, triglicéridos/C-HDL ($p < 0.01$) y triglicéridos/glucosa ($p < 0.008$) en las mujeres. **Conclusiones:** El sexo femenino mostró más factores de riesgo cardiovascular y mayor sRAGE en el tercil superior de triglicéridos/C-HDL. Se requieren más estudios para probar el posible efecto predictor de mayor riesgo para desarrollar complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

PALABRAS CLAVE: Niños. Obesidad. Relación triglicéridos/C-HDL. sRAGE.

Soluble receptor for advanced glycation end products and lipid profile ratio as cardiovascular risk markers in children with obesity

Abstract

Introduction: Obesity has been shown to be associated with low levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE). **Objective:** To evaluate the levels of sRAGE and its association with the lipid index in children with obesity. **Methods:** Cross-sectional study of children with obesity aged between six and 11 years. Anthropometric measurements, glucose, lipid profile, insulin and sRAGE were evaluated; body mass index, total cholesterol/high-density cholesterol (TC/HDL-C), triglycerides/glucose (TG/glucose), and triglycerides/HDL-C (TG-HDL-C) ratios and HOMA-IR were also calculated. **Results:** Eighty children were studied, among which 50% were males and 50% females. Females had higher values for waist circumference, HOMA-IR, and TG/HDL-C and TG/glucose ratios. No significant differences were found for sRAGE. When the variables were compared according to TG/HDL-C ratio tertiles, higher TC/HDL, TG/glucose, and sRAGE values were found at

*Correspondencia:

Ma. Eugenia Garay-Sevilla

E-mail: marugaray_2000@yahoo.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: 15-06-2022

Fecha de aceptación: 20-09-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000200

Gac Med Mex. 2023;159:10-16

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

upper tertile. A significant correlation was observed between sRAGE and HOMA-IR ($p < 0.03$) in males, and between sRAGE and TG/HDL-C ($p < 0.01$) and TG/glucose ratios ($p < 0.008$) in females. **Conclusions:** The female gender showed more cardiovascular risk factors and higher sRAGE at TG/HDL-C upper tertile. Further studies are required to test the possible predictive effect of higher risk for developing metabolic and cardiovascular complications.

KEYWORDS: Children. Obesity. TG/HDL-C ratio. sRAGE.

Introducción

La obesidad es uno de los problemas de salud pública más importantes que ha alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo.¹ La acumulación de masa grasa en la infancia induce alteraciones metabólicas e inflamatorias crónicas.² Varios estudios han destacado una asociación alarmante entre la obesidad infantil y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.^{3,4} Se ha demostrado que la obesidad y la resistencia a la insulina (RI) inducen daño al estado oxidante-antioxidante y causan inflamación crónica, alteraciones que parecen promover la disfunción endotelial.³

Se ha reportado que la relación triglicéridos/colesterol HDL (C-HDL) sirve como un marcador que podría identificar personas con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas y cardiovasculares.^{5,6} De Giorgis *et al.* encontraron que los niños con obesidad tienen proporciones más altas de triglicéridos/C-HDL que los niños con peso normal.⁵ La población se dividió en terciles según el cociente triglicéridos/C-HDL, con lo cual se encontró que el grosor íntima-media de la arteria carótida y el HOMA-IR aumentaron progresivamente del tercil inferior al superior, mientras que la forma soluble del receptor para productos finales de glicación avanzada (sRAGE por sus siglas en inglés) no mostró cambios significativos en el grupo con obesidad. Giannini *et al.* encontraron que la relación triglicéridos/C-HDL estaba fuertemente asociada a RI en niños con obesidad y sugirieron que este marcador puede usarse, junto con otros factores de riesgo, para identificar personas jóvenes con mayor riesgo cardiometabólico.⁷

Se han estudiado otros índices como el de triglicéridos/glucosa, que se asocia a presión arterial alta, hipertrigliceridemia, C-HDL bajo e hiperglucemia, el cual también es útil para identificar RI.⁸ La relación entre el colesterol total y el colesterol HDL (C-total/C-HDL) se ha relacionado con aterosclerosis subclínica.⁹

Se ha demostrado que el eje productos finales de glicación avanzada/receptor para productos finales de

glicación avanzada (AGE/RAGE) desempeña un papel esencial en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.¹⁰ Los estudios han mostrado que la obesidad está asociada a niveles bajos de sRAGE;¹¹ sin embargo, se han reportado resultados contradictorios en relación a sRAGE y el desarrollo de enfermedad cardiovascular.^{12,13} Una investigación previa en adolescentes de nuestro grupo mostró que los adolescentes con obesidad tienen mayor riesgo cardiometabólico con triglicéridos, índice aterogénico y HOMA-IR elevados; además, sRAGE se correlacionó negativamente con la vasodilatación mediada por flujo y positivamente con el índice de rigidez arterial.¹⁴

La mayoría de los análisis que examinan las asociaciones entre sRAGE y la enfermedad cardiometabólica se han realizado en la población adulta, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar los niveles de sRAGE y su asociación con el índice lipídico como marcadores de riesgo cardiovascular en niños con obesidad.

Métodos

Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio transversal de niños con obesidad de seis a 11 años que asistían a escuelas de León, Guanajuato, México, el cual fue aprobado por el Comité Institucional de Bioética en Investigación de la Universidad de Guanajuato (CIBIUG-P03-2016). La invitación para participar se extendió a los niños y sus padres; si ambos aceptaban participar, el niño firmó el asentimiento y el padre o tutor signó el consentimiento informado. Se protegió el anonimato de los participantes, para lo cual se utilizaron folios y códigos en lugar del nombre. En total se incluyeron 80 niños con obesidad clínicamente sanos y sin tratamiento nutricional.

Medidas antropométricas

El peso corporal, la talla y la circunferencia de la cintura se midieron con una báscula Tanita HD-357, un

estadiómetro seca 406 y una cinta métrica Lufkin, respectivamente. El peso y la talla se utilizaron para calcular el índice de masa corporal (IMC, peso/talla²). Se consideró que los niños padecían obesidad si su IMC después del ajuste por sexo y edad fue superior al equivalente del adulto de 30 kg/m², según las tablas internacionales de Cole *et al.*¹⁵ La presión arterial se midió con un esfigmomanómetro de mercurio de acuerdo con el National High Blood Pressure Education Program Working Group.¹⁶

Mediciones bioquímicas

Se obtuvo una muestra de sangre venosa después de 12 horas de ayuno para medir glucosa por método enzimático (Lakeside, Ciudad de México, México). Se midieron los triglicéridos y el colesterol por el método enzimático (Spinreact, Girona, España). Alícuotas de suero se almacenaron a -80°C hasta la determinación de sRAGE, medido por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA Kit R&D System, Mediagnost, Reutlingen, Alemania), y de insulina cuantificada por radioinmunoensayo (CisBio®).

El HOMA-IR se calculó según Matthews *et al.*¹⁷ Para medir los marcadores lipídicos de riesgo cardiovascular se utilizó el cociente triglicéridos/C-HDL y luego se categorizó a los sujetos en terciles de triglicéridos/C-HDL según De Giorgis *et al.*⁵ La relación C-total/C-HDL se calculó según Acevedo M *et al.*⁹ y el índice triglicéridos/glucosa, según lo descrito por Unger G *et al.*¹⁸

Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas de los datos con distribución normal se presentan como media y desviación estándar y los datos sin distribución normal, como mediana y rango intercuartílico. Se utilizó t de Student o U de Mann-Whitney para la diferencia entre los grupos. Para las diferencias entre los terciles del cociente triglicéridos/C-HDL se realizó un análisis de varianza o prueba de Kruskal-Wallis con prueba *post hoc* de Tukey; se realizó análisis de regresión logística tomando como variable dependiente el sexo y como variables independientes los índices. Se utilizó una prueba de correlación de Spearman para determinar la asociación entre las variables. Para todos los análisis se utilizó el programa Statistica 7.0 para Windows (StatSoft, Tucson, Arizona, Estados Unidos) y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

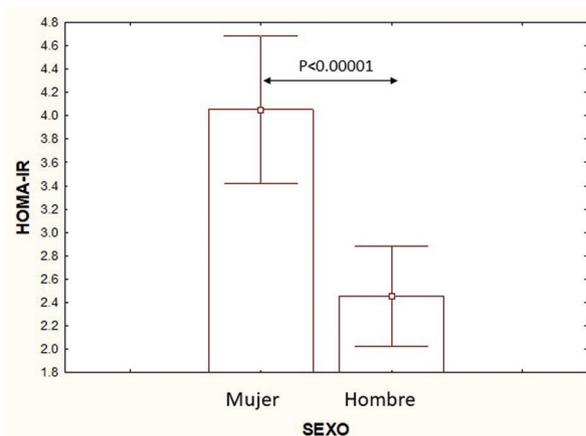


Figura 1. Comparación del HOMA-IR entre hombres y mujeres. Los datos se presentan en media \pm intervalo de confianza de 95 %.

Resultados

Se estudiaron 80 niños con obesidad con una edad promedio de 9.2 ± 1.3 años: 50 % hombres y 50 % mujeres. En la comparación por sexo, las mujeres presentaron mayor perímetro de cintura ($t = -3.12$, $p < 0.003$), HOMA-IR ($Z = -4.35$, $p < 0.00001$) (Figura 1), relación triglicéridos/glucosa ($t = -2.22$, $p < 0.03$) y relación triglicéridos/C-HDL ($t = -2.27$, $p < 0.03$) (Figura 2) en comparación con los varones; no se observaron diferencias significativas en sRAGE y las demás variables en estudio (Tabla 1). En el análisis de regresión logística, el sexo femenino se asoció a HOMA-IR ($p < 0.002$) sin asociación significativa con los otros índices.

Al comparar otras variables según los terciles del cociente triglicéridos/C-HDL (Tabla 2), se observaron mayores niveles de la relación C-total/C-HDL ($F = 13.08$, $p < 0.00001$), cociente triglicéridos/glucosa ($F = 50.95$, $p < 0.00001$) y sRAGE ($F = 3.76$, $p < 0.03$) en el tercil superior.

No se identificó correlación entre sRAGE y HOMA-IR o los índices de lípidos en el grupo total. Después de dividir la población según sexo, se registró correlación significativa entre sRAGE y HOMA-IR en los hombres ($r = 0.37$, $p < 0.03$) y entre sRAGE y relación triglicéridos/C-HDL ($r = 0.40$, $p < 0.011$) (Figura 3A) e índice triglicéridos/glucosa ($r = 0.42$, $p < 0.008$) en las mujeres (Figura 3B).

Discusión

Varios estudios han demostrado una asociación entre la obesidad infantil y el desarrollo de enfermedades

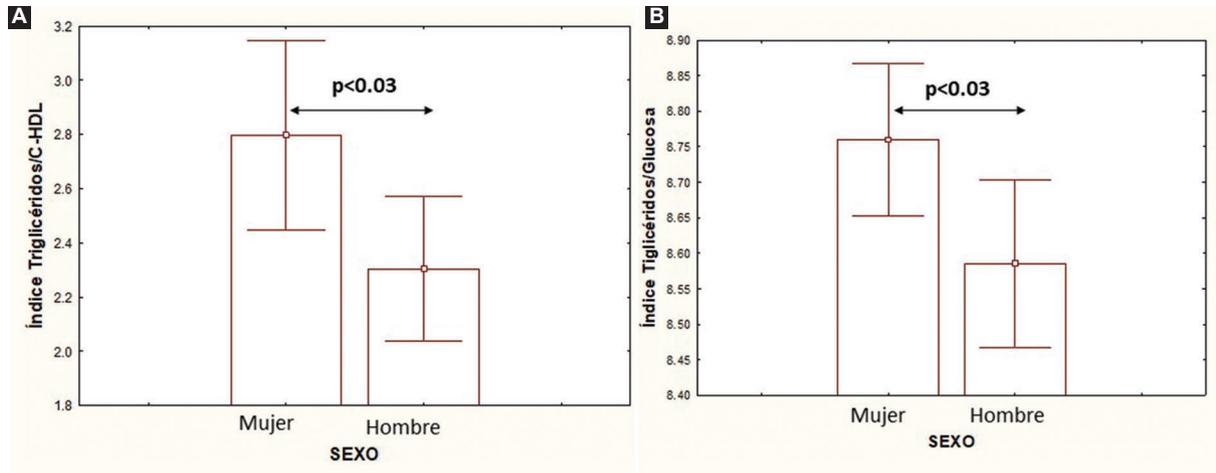


Figura 2. A: comparación del índice triglicéridos/C-HDL entre hombres y mujeres. Los datos se presentan en media \pm intervalo de confianza de 95 %. **B:** comparación del índice triglicéridos/glucosa entre hombres y mujeres. Los datos se presentan en media \pm intervalo de confianza de 95 %.

Tabla 1. Comparación de las variables en el estudio entre hombres y mujeres

Variable	Mujeres (n = 40)	Hombres (n = 40)	Valor t/Z*	p
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)		
Edad (años)	9 (6-11)	9 (6-11)	-0.68	0.49
TAS (mm Hg)	92.5 (80-120)	95 (80-115)	-0.14	0.89
TAD (mm Hg)	60 (50-85)	60 (50-80)	-0.69	0.49
Insulina (pmol/L)	17.95 (5.6-34.8)	10.8 (4.2-35)	-4.58	< 0.00001
HOMA-IR	3.75 (1.1-8.5)	2.3 (0.9-8.2)	-4.35	< 0.00001
	Media \pm DE	Media \pm DE		
Glucosa (mmol/L)	4.93 \pm 0.51	4.97 \pm 0.52	0.39	0.70
Relación triglicéridos/C-HDL	2.8 \pm 1.09	2.3 \pm 0.83	-2.27	< 0.03
Razón C-T/C-HDL	3.08 \pm 0.54	2.88 \pm 0.44	-1.81	0.07
Relación triglicéridos/glucosa	8.76 \pm 0.33	8.59 \pm 0.37	-2.22	< 0.03
sRAGE (pg/mL)	1454.4 \pm 471.7	1477.5 \pm 467.7	0.22	0.83
IMC (kg/m ²)	26.9 \pm 2.46	26.2 \pm 2.49	-1.14	0.26
Circunferencia de cintura (cm)	90.1 \pm 7.6	84.96 \pm 7.15	-3.12	< 0.003

C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-T: colesterol total; DE: desviación estándar; HOMA-IR modelo homeostático para la medición de resistencia de insulina; IMC: índice de masa corporal; RIC: rango intercuartílico; sRAGE: receptor para productos finales de glicación avanzada; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

cardiovasculares.^{3,4} La aterogénesis es un proceso multifactorial y las anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas constituyen un factor clave que representa aproximadamente 50 % del riesgo atribuible a la población de desarrollar enfermedad cardiovascular.¹⁹ Es importante destacar que en un intento por optimizar la capacidad predictiva del perfil lipídico se han definido varias proporciones de lipoproteínas, las cuales pueden

proveer información sobre factores de riesgo difíciles de cuantificar mediante análisis de rutina y que podrían ser una buena representación de las interacciones metabólicas y clínicas entre las fracciones de lípidos.²⁰

En un grupo de niños con obesidad de seis a 11 años encontramos que el sexo femenino presentaba mayor índice HOMA-IR, triglicéridos/C-HDL y triglicéridos/glucosa que el masculino, lo que concuerda con los

Tabla 2. Comparación de las variables de acuerdo con la relación del tercil triglicéridos/C-HDL

Variable	Tercil			Valor F/H ^y	p
	Bajo: ≤ 1.95 (n = 24)	Medio: 1.95-2.69 (n = 27)	Alto: > 2.69 (n = 29)		
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)		
Edad (años)	9 (6-11)	10 (6-11)	9 (7-11)	0.42	0.66
TAS (mm Hg)	95 (80-120)	90 (80-115)	95 (85-115)	0.06	0.94
TAD (mm Hg)	60 (50-85)	60 (50-80)	60 (55-80)	0.24	0.78
Insulina (pmol/L)	12.2(4.2-27.8)	12.7 (5.3-33.3)	15.3 (5.6-35)	1.95	0.15
HOMA-IR	2.45 (0.9-6.2)	2.9 (1.1-8.4)	3.1 (1.1-8.5)	2.02	0.14
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		
Glucosa (mmol/L)	4.88 ± 0.47	4.97± 0.54	4.99 ± 0.53	0.29	0.75
Razón C-T/C-HDL	2.65 ± 0.47	2.97 ± 0.41	3.27 ±0.44	13.08	< 0.00001*
Relación triglicéridos/glucosa	8.35 ± 0.32	8.61 ± 0.18	9.0 ± 0.21	50.95	< 0.00001**
sRAGE (pg/mL)	1369.6 ± 373.5	1348.7 ± 424.5	1647.4 ± 522.2	3.76	< 0.03***
IMC (kg/m ²)	27.5 ± 2.8	26.4 ± 2.23	25.9 ± 2.24	2.80	0.07
CC (cm)	88.8 ± 7.9	87.3 ± 8.1	86.7 ± 7.5	0.46	0.64

CC: circunferencia de cintura; C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-T: colesterol total; HOMA-IR: modelo homeostático para la medición de resistencia de insulina; IMC: índice de masa corporal; sRAGE: receptor para productos finales de glicación avanzada; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

Diferencias significativas:

*bajo contra medio, p < 0.03; medio contra alto, p < 0.04; bajo contra alto, p < 0.0001.

**bajo contra medio, p < 0.0008; medio contra alto, p < 0.0001; bajo contra alto, p < 0.0001.

***medio contra alto, p < 0.04.

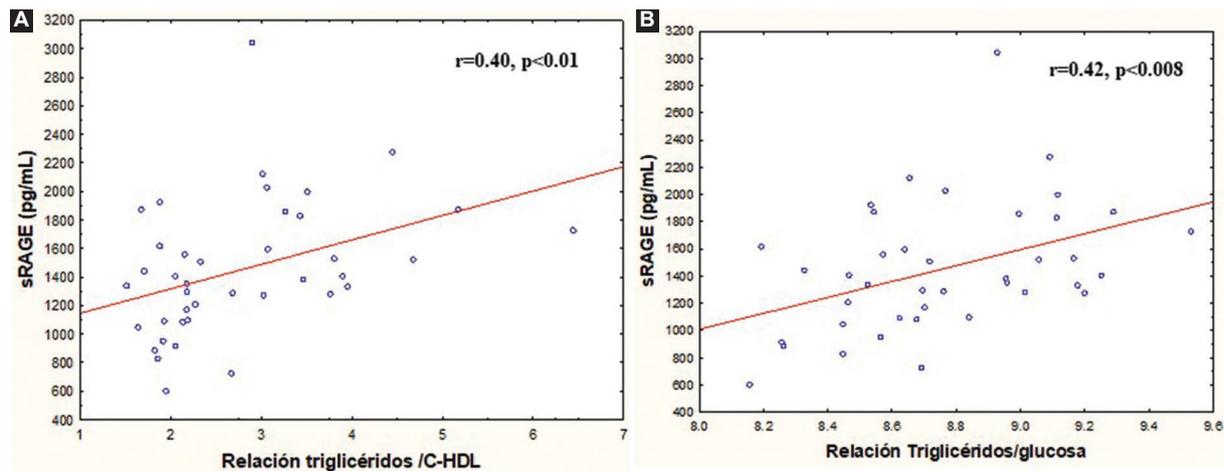


Figura 3. Correlación entre la razón triglicéridos/C-HDL y el índice triglicéridos/glucosa con sRAGE. **A:** correlación entre la razón triglicéridos/C-HDL y sRAGE. **B:** correlación entre la razón triglicéridos/glucosa y sRAGE.

resultados de Quijada *et al.*,⁶ quienes al evaluar una población con características similares encontraron que las mujeres tenían niveles más altos de HOMA-IR y de la relación triglicéridos/C-HDL. Resultados similares de la relación triglicéridos/C-HDL fueron informados por Soutelo *et al.*²¹ en adolescentes entre 11 y 14 años.

No encontramos diferencias significativas en el cociente CT/HDL, similar a lo reportado en nuestro estudio previo en adolescentes con obesidad.¹⁴

Las niñas con obesidad han mostrado un perfil aterogénico más alto con una relación triglicéridos/C-HDL aumentada, lo que sugiere que puede ser un mejor

predicador de riesgo coronario que el uso independiente del colesterol total, C-LDL y C-HDL²⁰ cuando se usa en conjunto con otros factores metabólicos e inflamatorios, como la resistencia a la insulina, que pueden estar implicados en la patogenia de la aterosclerosis en niños con obesidad, así como un mayor riesgo cardiovascular.

Dado que la enfermedad cardiovascular podría comenzar en la infancia temprana y que los índices aterogénicos pueden predecir el riesgo de aterosclerosis y el grosor de la pared arterial,²² estos índices podrían considerarse dentro de las estrategias para la prevención primaria del desarrollo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

Se han hecho esfuerzos para buscar nuevos factores de riesgo cardiovascular para mejorar la predicción de enfermedades cardiovasculares, como sRAGE; sin embargo, se han reportado resultados contradictorios en relación a sRAGE y el desarrollo de esta enfermedad.¹¹⁻¹³ En la investigación que se presenta no encontramos diferencias significativas en sRAGE al dividir el grupo por sexos, similar a lo reportado por He CT *et al.*¹³ y Brickey *et al.*²³ Los niveles de sRAGE fueron altos en el tercil superior de la relación triglicéridos/C-HDL, lo que difiere de lo informado por De Giorgis *et al.*,⁷ quienes registraron niveles más bajos de sRAGE; es importante resaltar que la diferencia fue marginal ($p = 0.05$) y que el rango de edad fue muy estrecho, 7.2 a 7.9 años, a diferencia de nuestro grupo que tuvo un rango de seis a 11 años. En las mujeres, encontramos una correlación significativa de sRAGE con triglicéridos/C-HDL y triglicéridos/glucosa, ambos relacionados con el riesgo cardiovascular.

La relevancia de estos índices aterogénicos y lipoproteínas en el grosor y la rigidez de la pared arterial ha sido previamente evaluada en niños y adolescentes.^{3,6} Además, en un estudio previo de nuestro grupo reportamos previamente una correlación positiva de sRAGE con la rigidez arterial en adolescentes,¹⁴ lo que puede indicar un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en nuestro grupo de estudio. Además, reportamos una asociación directa entre sRAGE y HOMA-IR solo en los hombres, resultados similares a los encontrados por He Ch *et al.*¹³ en adolescentes, y que difieren de los resultados de D'Adamo *et al.*,¹¹ quienes indicaron que sRAGE se correlacionaba indirectamente con HOMA-IR.

La evidencia ha sugerido un papel relevante del sistema AGE/RAGE en el desarrollo de resistencia a la insulina en personas con obesidad.²⁴ Además, la

interacción de los AGE con su receptor (RAGE) está implicada en la patogenia de varios trastornos, incluidas las complicaciones relacionadas con la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.¹⁰ Sin embargo, aún no se ha aclarado si la vía AGE/RAGE desempeña un papel en el curso natural de la enfermedad cardiovascular, por lo que se necesitan más estudios longitudinales para definir completamente la relación causa-efecto en la progresión de la enfermedad cardiovascular relacionada con la obesidad.

La total comprensión de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular podría ayudar en la identificación de estrategias terapéuticas para este problema de salud.

Conclusión

En nuestro grupo de niños con obesidad observamos un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas, particularmente en el sexo femenino, debido a los niveles más altos de HOMA-IR, triglicéridos/C-HDL y triglicéridos/glucosa y el tercil superior de la relación triglicéridos/C-HDL, que mostró mayor sRAGE, por lo cual se requieren más estudios para probar el posible efecto predictor de mayor riesgo para desarrollar complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los niños y los padres que aceptaron participar en la investigación.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Los autores declaran que este estudio fue financiado por la Universidad de Guanajuato (DAIP-2015).

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

- Morales-Camacho WJ, Molina-Díaz JM, Plata-Ortiz S, Plata-Ortiz JE, Morales-Camacho MA, Calderón BP. Childhood obesity: etiology, comorbidities and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35:e3203.
- Singer K, Lumeng CN. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest.* 2017;127:65-73.
- Ayer J, Charakida M, Deanfield JE, Celermajer DS. Lifetime risk : childhood obesity and cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2015;36:1371-6.
- Nadeau KJ, Maahs DM, Daniels SR, Eckel RH. Childhood obesity and cardiovascular disease: links and prevention strategies. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:513-25.
- De Giorgis T, Marcovecchio ML, Giovanni I Di, Giannini C, Chiavaroli V, Chiarelli F, et al. Triglycerides-to-HDL ratio as a new marker of endothelial dysfunction in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:173-80.
- Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villaruel V. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes.* 2008;9:464-71.
- Giannini C, Santoro N, Caprio S, Lartaud D, Shaw M, Pherpont B, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio. Association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care.* 2011;34:1869-74.
- Rodríguez-Morán M, Simental-Mendía L, Guerrero-Romero F. The triglyceride and glucose index are useful for recognising insulin resistance in children. *Acta Paediatr.* 2017;106:979-83.
- Acevedo M, Kråmer V, Tagle R, Corbalan R, Arnaiz P, Berrios X, et al. Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. *Rev Med Chile.* 2012;140:969-76.
- Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, et al. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2587-93.
- D'Adamo E, Giannini C, Chiavaroli V, de Giorgis T, Verrotti A, Chiarelli F, et al. What is the significance of soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products in liver steatosis in obese prepubertal children? *Antioxid Redox Signal.* 2011;14:1167-72.
- De Giorgis T, Adamo ED, Giannini C, Chiavaroli V, Scarinci A, Verrotti A, et al. Could receptors for advanced glycation end products be considered cardiovascular risk markers in obese children? *Antioxid Redox Signal.* 2012;17:187-91.
- He CT, Lee CH, Hsieh CH, Hsiao FC, Kuo P, Chu NF, et al. Soluble form of receptor for advanced glycation end products is associated with obesity and metabolic syndrome in adolescents. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:657607.
- Rodríguez-Mortera R, Luevano-Contreras C, Solorio-Meza S, Gómez-Ojeda A, Caccavello R, Bains Y, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products and its correlation with vascular damage in adolescents with obesity. *Horm Res Paediatr.* 2019;14:1-8.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1-6.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. the fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:555-76.
- Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
- Unger G, Fabiana S, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Índice triglicéridos y glucosa: un indicador útil de insulinorresistencia. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:533-40.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Alvarado-Avezum TD, Lanas F, McQueen M, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
- Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:757-65.
- Soutelo J, Graffigna M, Honfi M, Migliano M, Aranguren M, Proietti A, et al. Índice triglicéridos/HDL-colesterol: en una población de adolescentes sin factores de riesgo cardiovascular. *Arch Latinoam Nutr.* 2012;62:167-71.
- Perrone J, Hollander JE, de Roos F, Berenson GS. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med.* 1998;339:1083-4.
- Brickey SR, Ryder JR, McClellan DR, Shaibi GQ. Soluble receptor for advanced glycation end products independently predicts cardiometabolic syndrome in Latino youth. *Pediatr Diabetes.* 2014;15:403-7.
- Unoki H, Yamagishi S. Advanced glycation end products and insulin resistance. *Curr Pharm Des.* 2008;14:987-9.

Microorganismos aislados en pacientes con mediastinitis posquirúrgica cardíaca en un hospital de cardiología de la Ciudad de México

María del C. Jiménez-González,¹ Berenice Mejía-Aguirre¹ e Iván de J. Ascencio-Montiel^{2*}

¹Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI; ²Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, Mexico

Resumen

Introducción: La mediastinitis posterior a cirugía cardiovascular deriva en estancia hospitalaria prolongada e incremento de los costos de la atención médica, y se asocia a elevada letalidad hospitalaria. **Objetivo:** Describir las características clínicas de los pacientes con mediastinitis posquirúrgica, incluyendo los microorganismos aislados, perfil de resistencia y supervivencia hospitalaria. **Métodos:** Estudio transversal de pacientes con mediastinitis posquirúrgica bacteriológicamente confirmada, atendidos en un hospital de cardiología de la Ciudad de México entre enero de 2017 y marzo de 2019. **Resultados:** Se incluyeron 58 casos de mediastinitis. La mediana de edad fue de 67 años. La mayoría de los sujetos fueron varones sometidos a revascularización miocárdica. Durante el seguimiento hospitalario, la letalidad por todas las causas y la secundaria a la mediastinitis fueron de 27.6 y 20.7 %, respectivamente. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli*. Se encontró alta resistencia a meticilina en los estafilococos coagulasa negativos y alta expresión de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. **Conclusiones:** En los pacientes con mediastinitis posquirúrgica analizados se observó alta letalidad e importante resistencia antimicrobiana.

PALABRAS CLAVE: Cirugía cardíaca. Mediastinitis. Microorganismos.

Microorganisms isolated in patients with post-cardiac surgery mediastinitis at a cardiology hospital of Mexico City

Abstract

Introduction: Mediastinitis after cardiovascular surgery gives rise to prolonged hospital stay and increased medical care costs, and is associated with high in-hospital mortality. **Objective:** To describe the clinical characteristics of patients with post-surgical mediastinitis, including the isolated microorganisms, resistance profile, and in-hospital survival. **Methods:** Cross-sectional study of patients with bacteriologically-confirmed post-surgical mediastinitis cared for at a cardiology hospital in Mexico City between January 2017 and March 2019. **Results:** Fifty-eight cases of mediastinitis were included. Median age was 67 years. Most subjects were males who underwent myocardial revascularization. During in-hospital follow-up, all-cause and mediastinitis-related mortality were 27.6% and 20.7%, respectively. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Escherichia coli* were the most commonly isolated microorganisms. High resistance to methicillin was found in coagulase-negative staphylococci, as well as high expression of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. **Conclusions:** High mortality and significant antimicrobial resistance were found in patients with post-cardiac surgery mediastinitis.

KEYWORDS: Cardiac surgery. Mediastinitis. Microorganisms.

*Correspondencia:

Iván de J. Ascencio-Montiel
E-mail: ivan-ascencio@hotmail.com

Fecha de recepción: 13-05-2022

Fecha de aceptación: 16-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000163

Gac Med Mex. 2023;159:17-23

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 mediastinitis es una complicación grave de la cirugía cardíaca que se asocia a morbilidad elevada. Su incidencia varía entre 1 y 3 %.^{1,2} Actualmente, la causa más común de mediastinitis es la invasión directa del mediastino por microorganismos después de una esternotomía media.³ Los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de esta complicación son edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, estado preoperatorio crítico, curso posoperatorio complicado, uso de vasopresores, ventilación mecánica prolongada y transfusión sanguínea perioperatoria.⁴ Otra causa menos común de la mediastinitis es la diseminación desde otros focos infecciosos, por ejemplo, vía pulmonar o hemática.⁵⁻⁷ *Staphylococcus aureus* es el microorganismo más frecuentemente aislado (en 80 % de los casos) y la variedad resistente a meticilina contribuye con más de 19 %.⁸⁻¹⁵

La duración de la estancia hospitalaria de los pacientes con esta complicación es significativamente superior en comparación con quienes no la presentan (media de 14.5 días frente a 42.2 días); además, los costos de la atención son elevados, por lo que el diagnóstico precoz es muy importante.¹⁰ De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, el diagnóstico se formula por sospecha clínica ante fiebre, dolor torácico, inestabilidad esternal y drenado de líquido purulento de la zona mediastinal, junto con evidencia macroscópica o histopatológica y, cuando se obtiene, aislamiento microbiológico en tejido mediastinal o cultivos sanguíneos.¹⁶

Dado que en México existe escasa información al respecto, el objetivo de este estudio fue describir las características clínicas de los casos de mediastinitis posquirúrgica de un hospital de cardiología de la Ciudad de México, incluyendo los microorganismos aislados, el perfil de resistencia y la supervivencia hospitalaria.

Métodos

Estudio transversal que comprendió el periodo entre enero de 2017 y marzo de 2019, realizado en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. Se incluyeron pacientes con infecciones del sitio quirúrgico sometidos a cirugía cardiovascular por esternotomía mediana; la muestra final

estuvo conformada por casos de mediastinitis posquirúrgica confirmada bacteriológicamente.

Para establecer el diagnóstico de mediastinitis se utilizaron los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.¹⁶ De todos los pacientes se obtuvieron muestras para cultivo de tejido mediastínico. La identificación microbiológica y perfil de resistencia se realizó mediante el sistema semiautomático compacto VITEK® 2.

Se siguió un procedimiento bacteriológico estándar para mantener los resultados correctos de las pruebas de laboratorio. Como control de calidad, para la identificación microbiológica y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se emplearon cepas bacterianas de referencia de la American Type Culture Collection (ATCC): *Escherichia coli* ATCC 25922 y ATCC 35218; así como *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, ATCC 43300 y ATCC BAA1026.

Se calculó la frecuencia de los microorganismos aislados y la resistencia a los antimicrobianos. Las curvas de muerte por todas las causas y de muerte por mediastinitis se estimaron con el método de Kaplan-Meier. Adicionalmente, mediante las pruebas exacta de Fisher y U de Mann-Whitney se contrastaron las características del grupo de sobrevivientes con las de quienes murieron. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata versión 13.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética Número 3604 del Instituto Mexicano del Seguro Social (registro 2019-3604-2). Debido a que este estudio se basó en el uso de bases de datos disponibles sin identificadores personales, no se requirió consentimiento informado formal.

Resultados

Durante el periodo de estudio se realizaron 4164 procedimientos quirúrgicos cardiovasculares, de los cuales 2140 fueron por esternotomía media. Se identificaron 77 casos como infecciones en el sitio quirúrgico, 58 correspondieron a mediastinitis posquirúrgica confirmada (Figura 1).

Como se muestra en la Tabla 1, la mediana de edad fue de 67 años y la mayoría de los sujetos fueron varones sometidos a revascularización miocárdica. Durante el seguimiento hospitalario se registraron 16 muertes por todas las causas (27.6 %) y 12 relacionadas con mediastinitis posquirúrgica (20.7 %).

Los casos de mediastinitis relacionada con la muerte se asociaron significativamente con aumento de la transfusión de concentrados de eritrocitos (5 *versus* 3,

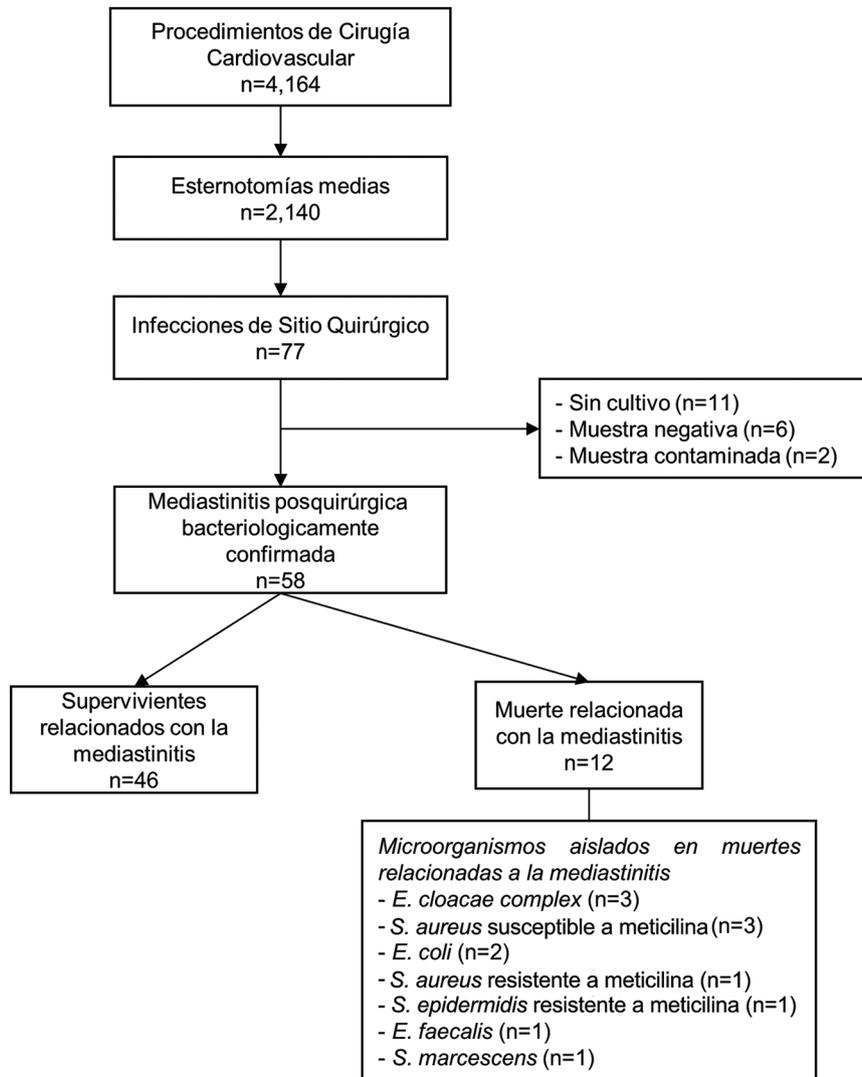


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de casos de mediastinitis posquirúrgica.

$p < 0.03$). El mayor tiempo de circulación extracorpórea se asoció significativamente a muerte por todas las causas (Tablas Suplementarias 1 y 2). La estancia hospitalaria fue mayor en el grupo que no falleció (48.5 días *versus* 32.5 días, $p < 0.016$); sin embargo, al estimar la probabilidad de muerte por todas las causas y mediastinitis, hubo un aumento de la probabilidad de muerte a medida que aumentaban los días de estancia hospitalaria (Figuras Suplementarias 1 y 2). Considerando que la estancia hospitalaria global de los pacientes atendidos durante el mismo periodo de este estudio fue de siete días, es notoria la sobreestancia de los pacientes que desarrollaron mediastinitis, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

De los 58 casos de mediastinitis, 50 presentaron un microorganismo aislado, en siete se identificaron dos y en uno, tres (en total 67 microorganismos). *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli* fueron los microorganismos más frecuentemente asociados a mediastinitis posquirúrgica (Tabla 2). En cuanto al perfil de resistencia (Tabla 3), se encontró elevada resistencia de *Staphylococcus coagulans* negativo (100 % *versus* 33.3 %). De igual forma, se observó mayor expresión de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (41.7 %, 100 %). De las cinco cepas de *Enterococcus faecalis*, 40 % ($n = 2$) fue resistente a gentamicina y 20 % ($n = 1$), a linezolid.

Tabla 1. Características generales de los casos con mediastinitis posquirúrgica (n = 58)

Características	Mediana	P25, P75
Edad en años	67	54,74
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.2	25.1, 31.6
Tiempo quirúrgico (minutos)	240	240, 300
Tiempo de baipás cardiopulmonar (minutos)	105	85,132
Días de estancia hospitalaria	47.5	35, 60
	n	%
Sexo		
Masculino	36	62.1
Femenino	22	37.9
Grupo de índice de masa corporal		
Normal	13	22.4
Sobrepeso	25	43.1
Obesidad	20	34.5
Condiciones médicas previas		
Hipertensión arterial	46	79.3
Diabetes mellitus tipo 2	35	60.3
Dislipidemia	32	55.2
Enfermedad renal crónica	22	37.9
Falla cardíaca congestiva	5	8.6
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3	5.2
Procedimiento quirúrgico		
Revascularización miocárdica	27	46.6
Colocación de válvula cardíaca	16	27.6
Ambos procedimientos	9	15.5
Otros	6	10.3
Concentrados de células rojas transfundidos	3	1.5
Número de microorganismos		
Uno	50	86.2
Dos	7	12.1
Tres	1	1.7
Muerte hospitalaria		
Muerte por todas las causas		
Muerte relacionada con la mediastinitis posquirúrgica	16	27.6
	12	20.7

P25-P75: percentil 25-percentil 75.

Discusión

Encontramos una frecuencia de mediastinitis en 2.7 %; el sexo masculino y los adultos mayores de 60 años constituyeron los grupos más frecuentes. En una publicación previa, Careaga Reyna *et al.* reportaron resultados similares del año 1997 a 2003, pero una menor frecuencia de mediastinitis (0.34 %).¹⁷ La mayor frecuencia puede deberse a la creación de la

Tabla 2. Frecuencia de los microorganismos aislados (n = 67)

Microorganismo	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	22.4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	19.4
<i>Escherichia coli</i>	12	17.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	7.5
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	5	7.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	7.5
<i>Morganella morganii</i>	4	6
<i>Serratia marcescens</i>	3	4.5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	3
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1.5
<i>Citrobacter sedlakii</i>	1	1.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1.5

Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria en el Hospital de Cardiología, donde ha sido posible identificar oportunamente los casos, así como al incremento del número de intervenciones quirúrgicas debido a la transición epidemiológica que sitúa a las enfermedades cardiovasculares, especialmente a la cardiopatía isquémica, como un problema de salud pública mundial (Organización Mundial de la Salud).¹⁸

La mayoría de los pacientes tiene manifestaciones clínicas durante los primeros 14 días posteriores a la cirugía cardíaca. En nuestro estudio reportamos una mediana de 14.5 días. De acuerdo con Mekontso *et al.*, cuando el diagnóstico ocurre después de los 14 días de la operación cardíaca se asocia a tasas significativamente más altas de fracaso terapéutico, muerte relacionada con mediastinitis y mortalidad global.¹⁹

La mortalidad en nuestro reporte (7.4 %) fue menor a la observada en otros estudios, en los cuales se informa de 14 a 53 %.¹⁹⁻²⁸ El egreso por mejoría en 72.4 % de nuestra población se puede explicar por el hecho de que se trata de un centro de alta especialidad con amplia experiencia en la detección y manejo de estos casos.

Las características microbiológicas en este estudio no son exactamente las reportadas previamente.²⁹⁻³⁶ A pesar de ello, se observó un alto porcentaje de aislamientos monomicrobianos y pocos aislamientos poli-microbianos, lo cual es consistente con informes previos. En nuestro reporte, la frecuencia de microorganismos

Tabla 3. Perfil de resistencia antimicrobiana en los microorganismos aislados

Microorganismos	n	Perfil de resistencia									
		RM		RV		Cii		MLSB		RG	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	5	33.3	0	0	7	46.7	6	40	1	6.7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	13	100	0	0	7	53.8	7	53.8	11	84.6
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1	100	0	0	1	100	1	100	0	0
Enterobacterias*		BLEE		RQ		RA		STX		RC	
<i>Escherichia coli</i>	12	5	41.7	7	58.3	1	8.3	10	83.3	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	5	100	2	40	0	0	5	100	0	0
<i>Morganella morganii</i>	4	0	0	2	50	0	0	3	75	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0

*No se muestran *Enterobacter cloacae* complex, *Serratia marcescens* y *Citrobacter sedlakii* debido a que no presentaron resistencias.

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; Cii: resistencia a clindamicina; MLSB: fenotipo de resistencia macrólido-lincosamida-estreptogramina B; RA: resistencia a los aminoglucósidos; RC: resistencia a carbapenémicos; RG: resistencia al glucopéptido; RM: resistencia a la meticilina; RQ: resistencia a quinolonas; RV: resistencia a vancomicina; STX: resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol.

aislados fue de 67 %; la microbiota de piel fueron los principales microorganismos involucrados. La colonización nasal por *Staphylococcus aureus* precede con frecuencia a la mediastinitis posesternotomía; en nuestro estudio se identificó este factor de riesgo en 33.3 % de los pacientes y en otras investigaciones se reporta una colonización mayor de 52.9 %, ³⁶ sin embargo, se describe que no todos los pacientes colonizados desarrollan mediastinitis y que pacientes no colonizados pueden presentar esta complicación. Lo anterior refleja que otros factores independientes contribuyen a su desarrollo. ³⁴⁻³⁶ En este estudio, 41 % (n = 11) presentó bacteriemia secundaria a mediastinitis por *Staphylococcus aureus*, lo cual cobra relevancia debido a la patogenicidad de este microorganismo para causar infección sistémica a través de múltiples factores de virulencia. ^{13,29,31-37}

Las bacterias gramnegativas tuvieron una alta frecuencia (56.7 %) y de ellas la más común fue *Escherichia coli* (17.9 %). Existen pocos reportes similares a este hallazgo, ^{38,39} si bien *Staphylococcus aureus* (22.4 %) fue el más prevalente. Es importante señalar que los aislamientos dependen de la distribución de los microorganismos patógenos en los diferentes países; las diferencias resultan de las acciones de varios factores como la ecología bacteriana local, la política antibiótica institucional o ambos. ³⁹ Al comparar estos resultados con los del estudio realizado por Muñoz *et al.*, se observa que la frecuencia de *Escherichia coli* fue mayor en nuestro hospital (18 %

versus 6 %), donde ocupó el tercer lugar. ¹² En el perfil de resistencia encontramos un alto porcentaje de resistencia a la meticilina (100 % de estafilococos coagulasa negativos [*Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hominis*] y 33 % de *Staphylococcus aureus*).

En cuanto a las bacterias gramnegativas, el principal mecanismo de resistencia consiste en las betalactamasas de espectro extendido, ³⁸ con un porcentaje importante de producción de estas en las cepas de *Klebsiella pneumoniae* (100 %) y *Escherichia coli* (41.6 %). Encontramos 58.3 % (n = 7) de resistencia a quinolonas en *Escherichia coli*, 40 % (n = 2) en *Klebsiella pneumoniae* y 50 % (n = 2) en *Morganella morganii*. Las bacterias gramnegativas frecuentemente se asocian a mayor falla del drenaje, infección secundaria, necesidad de ventilación mecánica prolongada o uso de vasopresores. La media de estancia hospitalaria se prolonga a 47.5 días en comparación con 25 y 28 días registrados en Australia y China. ^{23,39} En relación con la estancia hospitalaria y la mortalidad en la población estudiada, hubo una relación inversa debido a que los pacientes que fallecieron presentaron una estancia hospitalaria corta y los pacientes que sobrevivieron, una estancia prolongada.

Nuestro estudio es el primero en México que incluye la identificación y resistencia bacteriana. Entre sus debilidades se encuentran el pequeño tamaño de muestra, el corto periodo analizado y la imposibilidad

de calcular la tasa de mortalidad por cada tipo de microorganismo involucrado.

Conclusiones

El microorganismo más frecuentemente aislado en los casos de mediastinitis posquirúrgica cardíaca fue *Staphylococcus aureus*; sin embargo, las enterobacterias representaron casi la mitad de los casos, por lo que se hace énfasis en el papel de la higiene hospitalaria. Finalmente, se recomienda un estudio más completo durante un periodo más largo para identificar asociaciones de riesgo para el desarrollo de mediastinitis posoperatoria y así detectar áreas de mejora que contribuyan a la detección oportuna.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los doctores Edgar Cruz García, Ma. Guadalupe Carrillo Montes, Irma Isordia Salas, por sus aportaciones a este trabajo. A Jesús Manuel Ramos Hernández y al personal del Laboratorio de Bacteriología Clínica del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, por su contribución a esta investigación.

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 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 datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/GMM.22000163 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. Martínez-Vallina P, Espinosa-Jiménez D, Hernández-Pérez L, Triviño-Ramírez A. Mediastinitis. Arch Bronconeumol. 2011;47:32-6.
2. Guérot E. Mediastinitis después de cirugía cardíaca. EMC-Anestesia-Reanimación. 2013;39:1-8.
3. Athanassiadi KA. Infections of the mediastinum. Thorac Surg Clin. 2009;19:37-45.
4. Lemaignen A, Birgand G, Ghodhbane W, Alkhoder S, Lolom I, Belorgey S, et al. Sternal wound infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. Clin Microbiol Infect. 2015;21:674.e11-674.e18.
5. Lepelletier D, Perron S, Bizouarn P, Caillon J, Drugeon H, Michaud JL, et al. Surgical-site infection after cardiac surgery: incidence, microbiology, and risk factors. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005;26:466-72.
6. Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, Bar-El Y, Adler Z, Kertzman V, et al. Surgical site infection rates following cardiac surgery: the impact of a 6-year infection control program. Am J Infect Control. 2005;33:450-4.
7. Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2004;77:676-83.
8. Crabtree TD, Codd JE, Fraser VJ, Bailey MS, Olsen MA, Damiano RJ. Multivariate analysis of risk factors for deep and superficial sternal infection after coronary artery bypass grafting at a tertiary care medical center. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2004;16:53-61.
9. Fernández-de la Reguera G, Soto-Nieto G, López-Madrugal N, Moreno-González A, Medina-Concebida LE, Herrera-Alarcón V, et al. Mediastinitis posquirúrgica. Arch Cardiol Mex. 2011;81:64-72.
10. Cristofolini M, Worlitzsch D, Wienke A, Silber RE, Borneff-Lipp M. Surgical site infections after coronary artery bypass graft surgery: incidence, perioperative hospital stay, readmissions, and revision surgeries. Infection. 2012;40:397-404.
11. Barros-de Oliveira-Sá MP, Oliveira-Silva D, Nibbering-de Souza-Lima E, de Carvalho-Lima R, Pires-Vasconcelos-Silva F, Goncalves-de Rueda F, et al. Postoperative mediastinitis in cardiovascular surgery postoperation. Analysis of 1038 consecutive surgeries. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2010;25:19-24.
12. Muñoz E, Ramos A, Álvarez-de Espejo T, Vaqué J, Castedo E, Martínez-Hernández J, et al. Etiología de las infecciones del sitio quirúrgico en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Cir Cardiovasc. 2013;20:139-43.
13. Sollid JUE, Furberg AS, Hanssen AM, Johannessen M. Staphylococcus aureus: determinants of human carriage. Infect Genet Evol. 2014;21:531-41.
14. Gutiérrez-Urbóna JM, Pereira-Rodríguez MJ, Cuenca-Castillo JJ. Estudio de casos y controles de los factores de riesgo de mediastinitis en cirugía de revascularización miocárdica. Cir Cardiovasc. 2013;20:13-7.
15. Farsky PS, Graner H, Duccini P, da Cassia-Zandonadi E, Lerner-Amato V, Anger J, et al. Risk factors for sternal wound infections and application of the STS score in coronary artery bypass graft surgery. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2011;26:624-9.
16. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008;36:309-32.
17. Careaga-Reyna G, Aguirre-Baca GG, Medina-Concebida LE, Borrado-Sánchez G, Prado-Villegas G, Argüero-Sánchez R. Risk factors for mediastinitis and sternal dehiscence after cardiac surgery. Rev Esp Cardiol. 2006;59:130-5.
18. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. Suiza: World Health Organization; 2022.
19. Mekontso-Dessap A, Vivier E, Girou E, Brun-Buisson C, Kirsch M. Effect of time to onset on clinical features and prognosis of post-sternotomy mediastinitis. Clin Microbiol Infect. 2011;17:292-9.
20. Parada JM, Carreño M, Camacho J, Sandoval NF, Umaña JP. Factores asociados con la aparición de mediastinitis en 2.073 revascularizaciones miocárdicas. Rev Colomb Cardiol. 2014;21:119-24.
21. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Bors V, Chastre J, Gandjibakhch I, et al. Acute poststernotomy mediastinitis managed with debridement and closed-drainage aspiration: factors associated with death in the intensive care unit. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129:518-24.

22. Ariyaratnam P, Bland M, Loubani M. Risk factors and mortality associated with deep sternal wound infections following coronary bypass surgery with or without concomitant procedures in a UK population: a basis for a new risk model? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11:543-6.
23. Floros P, Sawhney R, Vrtik M, Hinton-Bayre A, Weimers P, Senewiratne S, et al. Risk factors and management approach for deep sternal wound infection after cardiac surgery at a tertiary medical centre. *Heart Lung Circ.* 2011;20:712-7.
24. Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Ahlfeldt H, Rutberg H. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:1168-75.
25. Baillet R, Cloutier D, Montalin L, Côté L, Lellouche F, Houde C, et al. Impact of deep sternal wound infection management with vacuum-assisted closure therapy followed by sternal osteosynthesis: a 15-year review of 23,499 sternotomies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:880-7.
26. Ang LB, Veloria EN, Evanina EY, Smaldone A. Mediastinitis and blood transfusion in cardiac surgery: a systematic review. *Heart Lung.* 2012;41:255-63.
27. Ruka E, Dagenais F, Mohammadi S, Chauvette V, Poirier P, Voisine P. Bilateral mammary artery grafting increases postoperative mediastinitis without survival benefit in obese patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50:1188-95.
28. Sjögren J, Malmsjö M, Gustafsson R, Ingemansson R. Poststernotomy mediastinitis: a review of conventional surgical treatments, vacuum-assisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:898-905.
29. Chan M, Yusuf E, Giulieri S, Perrotet N, von Segesser L, Borens O, et al. A retrospective study of deep sternal wound infections: clinical and microbiological characteristics, treatment, and risk factors for complications. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84:261-5.
30. Russo PL, Spelman DW. A new surgical-site infection risk index using risk factors identified by multivariate analysis for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23:372-6.
31. Mekontso-Dessap A, Kirsch M, Brun-Buisson C, Loisanche D. Poststernotomy mediastinitis due to *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible cases. *Clin Infect Dis.* 2001;32:877-83.
32. Muñoz P, Menasalvas A, Bernaldo-de Quirós JC, Desco M, Vallejo JL, Bouza E. Postsurgical mediastinitis: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1060-4.
33. Lin CH, Hsu RB, Chang SC, Lin FY, Chu SH. Poststernotomy mediastinitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endemic in a hospital. *Clin Infect Dis.* 2003;37:679-84.
34. Dodds-Ashley ES, Carroll DN, Engemann JJ, Harris AD, Fowler VG, Sexton DJ, et al. Risk factors for postoperative mediastinitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1555-60.
35. Baum SE, Dooley DP. Preventing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in cardiovascular surgery patients: can we do any better? *Clin Infect Dis.* 2004;38:1561-3.
36. San Juan R, Chaves F, López-Gude MJ, Díaz-Pedroche C, Otero J, Cortina-Romero JM, et al. *Staphylococcus aureus* poststernotomy mediastinitis: description of two distinct acquisition pathways with different potential preventive approaches. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:670-6.
37. Combes A, Trouillet JL, Joly-Guillou ML, Chastre J, Gibert C. The impact of methicillin resistance on the outcome of poststernotomy mediastinitis due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2004;38:822-9.
38. Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V. Phenotypic detection of extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:90-103.
39. Ma JG, An JX. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: a comparison of three different wound infection types and an analysis of antibiotic resistance. *J Thorac Dis.* 2018;10:377-87.

Factores de riesgo cardiometabólico y tratamiento antitrombótico en población mexicana con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida

Manuel A. Baños-González,¹ Antonio González-Hermosillo,² Milton E. Guevara-Valdivia,³ Jorge A. Vázquez-Acosta,⁴ Manuel O. de los Ríos-Ibarra,⁵ Julio A. Aguilar-Linares,⁶ Carlos Cantú-Brito,⁷ José L. Leiva-Pons,⁸ Gerardo Pozas-Garza,⁹ Eddie A. Favela-Pérez,¹⁰ Luis Molina,¹¹ Reynaldo Magaña-Magaña,¹² Rocío Camacho-Casillas,¹³ Eduardo Chuquiure-Valenzuela,¹⁴ Janneth Manzano-Cabada¹⁵ y Manlio F. Márquez-Murillo^{15*}

¹Centro de Investigación y Posgrado, División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tabasco; ²Consulta Externa de Cardiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Ciudad de México; ³Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ⁴Hospital Regional de Pemex, Tamaulipas; ⁵Centro para el Desarrollo de la Medicina y de Asistencia Médica Especializada, Sinacor, Sinaloa; ⁶Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tijuana, Baja California; ⁷Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México; ⁸Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí; ⁹Instituto de Cardiología y Medicina Vascular, Hospital Zambrano, Nuevo León; ¹⁰Star Médica Mérida, Yucatán; ¹¹Hospital General de México, Ciudad de México; ¹²Hospital General de Uruapan "Dr. Pedro Daniel Martínez", Michoacán; ¹³Hospital de Especialidades 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Coahuila; ¹⁴Departamento de Hospitalización, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Ciudad de México; ¹⁵Departamento de Electrocardiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Ciudad de México. México

Resumen

Introducción: La insuficiencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) es de dos a tres veces más frecuente que en individuos sin FANV. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo cardiometabólico (FRCM) y el tratamiento antitrombótico de pacientes con FANV e insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida (IC-FER), y determinar si existen diferencias conforme al sexo. **Métodos:** En forma global y de acuerdo con el sexo se analizaron FRCM, riesgo protrombótico, riesgo de sangrado y terapia antitrombótica. **Resultados:** De 1423 pacientes con FANV, 336 tuvieron IC-FER. Las mujeres promediaron mayor edad que los hombres. No hubo diferencia entre los sexos respecto al tipo de FANV o uso de anticoagulantes orales directos. La hipertensión arterial sistémica fue más frecuente en mujeres. Un 3.6 % de los pacientes reportó antecedente de ataque isquémico transitorio y 10 % de evento vascular cerebral, sin diferencias en cuanto al sexo. El porcentaje de hombres con riesgo embólico elevado fue mayor, pero sin tratamiento antitrombótico, en comparación con las mujeres. **Conclusiones:** Se encontraron diferencias significativas de acuerdo con el sexo en pacientes con FANV e IC-FER, tanto en FRCM y algunas comorbilidades, como en el tratamiento antitrombótico de acuerdo con el riesgo embólico y de sangrado.

PALABRAS CLAVE: Anticoagulantes. Factores de riesgo. Fibrilación auricular. Insuficiencia cardíaca. México.

*Correspondencia:

Manlio F. Márquez-Murillo
E-mail: manlio.marquez@gmail.com

Fecha de recepción: 23-08-2022

Fecha de aceptación: 31-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000285

Gac Med Mex. 2023;159:24-31

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/>).

Cardiometabolic risk factors and antithrombotic treatment in a Mexican population with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction

Abstract

Introduction: Heart failure in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) is two to three times more common than in individuals without NVAf. **Objective:** To identify cardiometabolic risk factors (CMRF) and antithrombotic treatment in patients with NVAf and heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), and to determine if there were differences according to gender. **Methods:** CMRF, pro-thrombotic risk, bleeding risk, and antithrombotic therapy were globally analyzed and according to gender. **Results:** Out of 1,423 patients with NVAf, 336 had HFrEF. On average, females were older than males. There was no difference between genders with regard to the type of NVAf or direct oral anticoagulants use. Hypertension was more common in women. History of transient ischemic attack was reported in 3.6% of the patients and cerebrovascular event in 10%, without differences in terms of gender. The percentage of men with elevated embolic risk was higher, but without antithrombotic treatment, in comparison with women. **Conclusions:** Significant differences were found according to gender in patients with NVAf and HFrEF, both in CMRF and some comorbidities, as well as in antithrombotic treatment according to embolic and bleeding risk.

KEYWORDS: Anticoagulants. Risk factors. Atrial fibrillation. Heart failure. Mexico.

Introducción

La fibrilación auricular no valvular (FANV) se asocia a incremento de eventos cerebrovasculares isquémicos y mayor mortalidad.¹ La mujer con FANV tiene más riesgo de eventos cardiovasculares que el hombre,^{2,3} en consecuencia, el sexo femenino se considera como una variable independiente de riesgo en la escala CHAD₂S₂-VASc. La presencia o el desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con FANV es de dos a tres veces más frecuente en comparación con individuos sin FANV.⁴ La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional de causas diversas, corroborada mediante los niveles elevados de péptido natriurético o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica.⁵

Objetivo

El objetivo del presente estudio fue identificar los factores de riesgo cardiometabólico en mujeres y hombres con FANV e insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida (IC-FEr) concomitante, inscritos en el registro CARMEN-AF.⁶

Métodos

Diseño del registro

El registro CARMEN-AF es un estudio observacional, longitudinal, multicéntrico, de terapia anticoagulante

oral en FANV realizado en la República Mexicana,⁶ que entre septiembre de 2014 y diciembre de 2017 incluyó a pacientes de centros privados y públicos. Se llevó a cabo conforme a la Declaración de Helsinki y fue avalado por los comités de ética institucionales. Todos los pacientes autorizaron su participación mediante consentimiento informado.

Población de estudio

Se incluyeron pacientes > 18 años con FANV con al menos seis meses de diagnóstico documentado previo al reclutamiento mediante electrocardiograma, monitoreo Holter de 24 horas o electrogramas auriculares de marcapasos. Los pacientes debían cumplir con los siguientes criterios para el diagnóstico de IC-FEr concomitante: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo ≤ 40 %, documentada por ecocardiograma o angiografía cardíaca realizados en los seis meses previos al reclutamiento y que cumplieran con la definición universal de IC-FEr.⁵

En todos los pacientes se registraron los datos clínicos, demográficos, factores de riesgo cardiometabólico, comorbilidades y tratamiento farmacológico. El riesgo embólico se evaluó mediante la escala CHA₂DS₂-VASc: 1, riesgo moderado; ≥ 2, riesgo alto.⁷ El riesgo de sangrado fue definido mediante la escala HAS-BLED: riesgo bajo, 0; riesgo moderado, 1-2; riesgo alto, ≥ 3.⁸

El tratamiento antitrombótico consistió en el uso de antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico, clopidogrel u otro), antagonistas de vitamina K o anticoagulantes orales directos disponibles en México al momento del reclutamiento (dabigatrán, apixabán o rivaroxabán).

Tabla 1. Factores de riesgo cardiometabólico y diagnósticos asociados en pacientes con fibrilación auricular no valvular e insuficiencia cardiaca

Variable	Todos (n = 336)	Hombres (n = 185)	Mujeres (n = 151)	p*
	%	%	%	
Hipertensión	72.3	65.9	80.1	0.003
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	26.2	27.6	24.5	Ns
Insuficiencia renal crónica	10.7	13,5	7.3	0.047
Enfermedad arterial coronaria	9.8	12.4	6.6	Ns
Miocardiopatía no isquémica**	20.2	23.2	16.6	Ns
Apnea obstructiva del sueño	5.1	4,3	6,0	Ns
Enfermedad arterial periférica	1.5	-	3.3	0.018
Tabaquismo	19.9	27.6	10.6	< 0.0001
Angioplastia coronaria previa	5.4	4.3	6.6	Ns
Enfermedad aórtica	3.3	2.7	4.0	Ns
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	17.3	13.0	22.5	0.016

*Valor de p comparando grupos de sexo mediante prueba de chi cuadrada.

**Hipertensiva, idiopática y restrictiva.

Ns: no significativa.

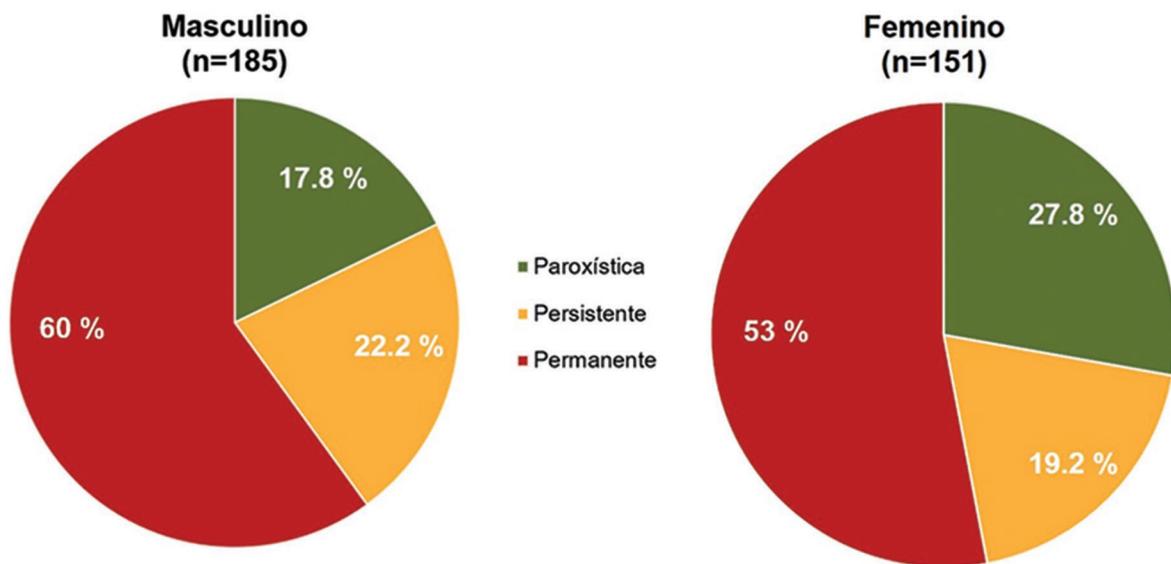


Figura 1. Tipos de fibrilación auricular por sexo en pacientes con IC-FE_r.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 22.0. Las variables categóricas fueron presentadas como valores numéricos y proporciones, y las variables continuas como medias con su desviación

estándar. Se compararon grupos de acuerdo con el sexo. Las diferencias entre las variables continuas con distribución normal fueron analizadas con prueba t de Student. La prueba de Wilcoxon fue utilizada para variables con distribución no gaussiana. Respecto a las variables categóricas se compararon los grupos con la

Tabla 2. Antecedentes de EVC previo conforme al sexo en pacientes con fibrilación auricular no valvular e IC-FER

Variable	Todos (n = 336)		Hombres (n = 185)		Mujeres (n = 151)		p*
	n	%	n	%	n	%	
EVC previo	35	10.4	16	8.6	19	12.6	Ns
Isquémico	31	88.6	15	93.8	16	84.4	Ns
Causa desconocida	4	11.4	1	6.3	3	15.8	Ns

*Comparando grupos de sexo mediante prueba de chi cuadrada.

EVC: evento vascular cerebral; IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida; Ns: no significativa.

Tabla 3. Tipo de fibrilación auricular, tratamiento y diferencias por grupo etario en pacientes con evento vascular cerebral e insuficiencia cardíaca

Variable	Insuficiencia cardíaca (n = 35)		Hombres (n = 16)		Mujeres (n = 19)		p*
	n	%	n	%	n	%	
Tipo de fibrilación auricular							Ns
Paroxística	13	37.1	4	25.0	9	47.9	
Persistente	3	8.6	1	6.3	2	10.5	
Permanente	19	54.3	8	68.8	8	42.1	
Tipo de tratamiento							Ns
Sin tratamiento	10	28.6	3	18.8	7	36.8	
Antiplaquetario	5	14.3	4	25.0	1	5.3	
AVK	11	31.4	6	37.5	5	26.3	
ACOD	7	20.0	3	18.8	4	21.2	
Doble terapia	2	5.7	-	-	2	10.5	
Edad en años							Ns
< 65	7	20.0	4	25.0	3	15.8	
65 a 74	11	31.4	4	25.0	7	36.8	
≥ 75	17	41.6	8	50.0	9	47.9	

*Comparando grupos de sexo mediante prueba de chi cuadrada.

ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonista de la vitamina K; Ns: no significativa.

prueba de chi cuadrada y ajuste con prueba exacta de Fisher. El valor de significación alfa fue < 0.05.

Resultados

De 1423 pacientes registrados, fueron incluidos 336 pacientes con criterios de IC-FER. Las mujeres presentaron mayor edad promedio que los hombres (73 ± 9 versus 68 ± 14 años, $p < 0.0001$). Se encontraron en clase funcional \geq II de la NYHA, 70 % de los pacientes (77.1 % de los hombres y 65.5 % de las mujeres, $p = 0.017$); 22.9 % de los hombres con FANV e IC-FER se encontraba en clase funcional I, a diferencia de 34.5 % de las mujeres ($p = 0.022$). La fibrilación auricular fue paroxística en 17.8 % de los hombres, persistente en 22.2 % y permanente en 60 %; en las mujeres, paroxística en 27.8 %, persistente en 19.2 % y permanente en 53 % (Figura 1).

En la Tabla 1 se detallan los factores de riesgo cardiometabólico y los diagnósticos asociados. Respecto a los primeros, una mayor proporción de mujeres presentó hipertensión arterial sistémica y una menor proporción, insuficiencia renal crónica en comparación con los hombres: 80.1 % versus 65.9 % ($p = 0.003$) y 7.3 % versus 13.5 % ($p = 0.047$), respectivamente. No hubo diferencias significativas en apnea obstructiva del sueño (6 % versus 4.3 %) ni diabetes mellitus (24.5 % versus 27.6 %). En relación con los diagnósticos asociados, la proporción de mujeres con enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue mayor que en los hombres (22.5 % versus 13 %, $p = 0.016$), no así con tabaquismo (10.6 % versus 27.6 %, $p < 0.0001$).

Del total de la población con FANV e IC-FER, 3.6 % reportó un ataque isquémico transitorio previo y en 10 % se registró antecedente de evento cerebrovascular, de tipo isquémico en 88.6 % y de causa

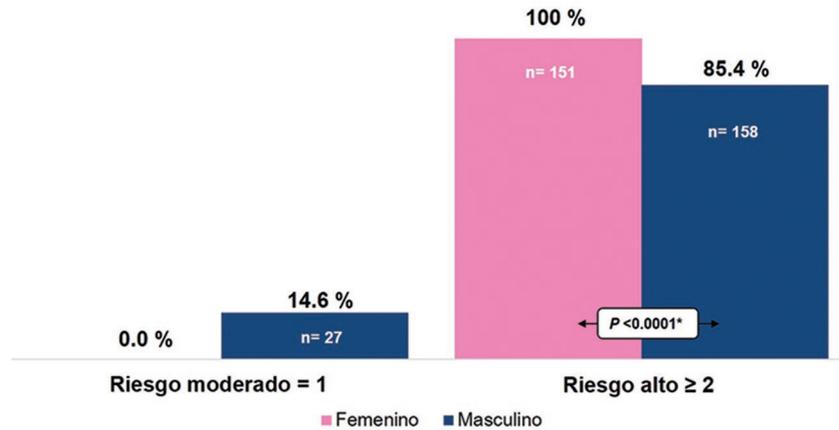


Figura 2. Escala CHA_2DS_2 -VASc para riesgo de embolismo estratificado por sexo. El valor de p se obtuvo comparando los grupos según el sexo mediante la prueba de χ^2 cuadrada. * $p < 0.001$.

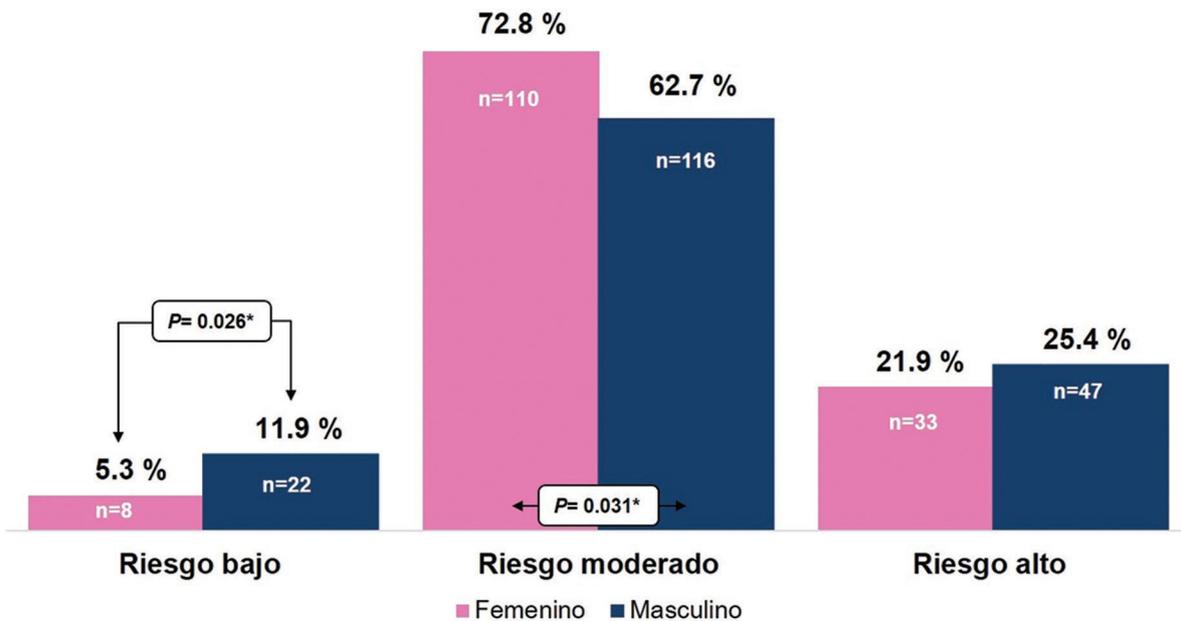


Figura 3. Riesgo de sangrado acorde con la escala HAS-BLED según el sexo.

desconocida en 11.4 %, sin diferencias estadísticas respecto al sexo (Tabla 2).

En la Tabla 3 se describen los pacientes con FANV, IC-FER y antecedente de evento vascular cerebral (EVC) previo, así como su tratamiento. Una mayor proporción de mujeres presentó FANV de tipo paroxística (47.9 % *versus* 25 %) y persistente (10.5 % *versus* 6.3 %) en comparación con los hombres, en quienes predominó la permanente (42.1 % *versus* 68.8 %). Respecto a la terapia farmacológica, más mujeres tomaban anticoagulantes orales directos (21.2 %

versus 18.8 %), menos de ellas recibían antagonista de la vitamina K (26.3 % *versus* 37.5 %) y antiplaquetarios (5.3 % *versus* 25 %) en comparación con los hombres, sin encontrar diferencias significativas.

Las mujeres tuvieron menor peso que los hombres (67 ± 15 *versus* 78 ± 14 , $p < 0.0001$), sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas en el índice de masa corporal (28.3 ± 6.2 *versus* 28 ± 4.5).

En comparación con los hombres, las mujeres se evaluaron con riesgo embólico elevado en la escala CHA_2DS_2 -VASc (100 % *versus* 85.4 %, $p < 0.001$, Figura 2).

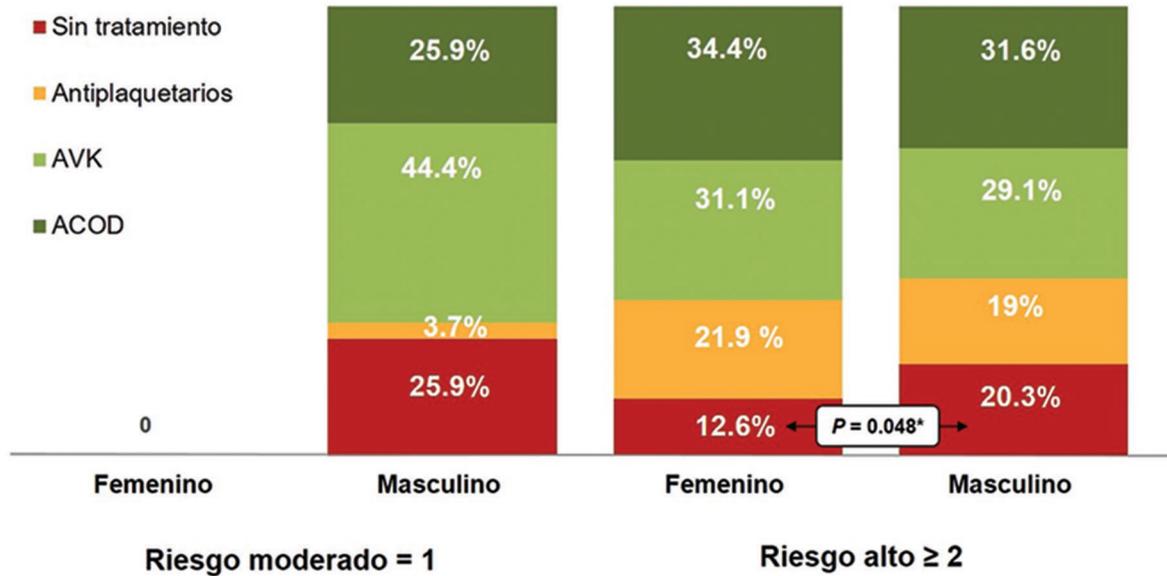


Figura 4. Terapia antitrombótica acorde con la escala CHA₂DS₂-VASc según el sexo.

En la Figura 3 se presenta la escala HAS-BLED. En relación con los hombres, las mujeres tuvieron menor frecuencia de riesgo bajo de sangrado (5.3 % *versus* 11.9 %, $p = 0.026$), mayor frecuencia de riesgo moderado (72.8 % *versus* 62.7 %, $p = 0.031$) y menor frecuencia de riesgo alto (21.9 % *versus* 25.4 %).

En la Figura 4 se presenta el tratamiento antitrombótico acorde con la escala CHA₂DS₂-VASc. En el grupo de riesgo moderado, solo los hombres recibían tratamiento antitrombótico: 44.4 % antagonista de la vitamina K y 25.9 % anticoagulantes orales directos; 25.9 % no recibía tratamiento antitrombótico. En el grupo de riesgo alto, más mujeres recibían antagonista de la vitamina K (31.4 % *versus* 29.1 %), anticoagulantes orales directos (34.4 % *versus* 31.6 %) y antiplaquetarios (21.9 % *versus* 19 %) en comparación con los hombres; solo 12.6 % *versus* 20.3 % no recibía tratamiento ($p = 0.048$).

Discusión

En el presente subanálisis de CARMEN-AF fueron comparados factores de riesgo cardiometabólico, características clínicas y comorbilidades para determinar diferencias en relación con el sexo. Las mujeres tenían en promedio mayor edad que los hombres. La hipertensión arterial sistémica fue el principal factor de riesgo cardiometabólico en las mujeres. En cambio, la diabetes, el tabaquismo y la insuficiencia renal crónica

fueron más frecuentes en hombres, resultados consistentes con los hallazgos de Daneshvar *et al.*⁹

Ogawa *et al.* registraron una mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca (31 %) y otras comorbilidades en la mujer con FANV en comparación con los hombres.² Daneshvar *et al.* observaron diferencias entre ambos sexos respecto a la presentación clínica y factores de riesgo cardiometabólico, como la mayor edad y prevalencia de hipertensión arterial sistémica en las mujeres.⁹

Hasta el momento no está del todo clara la causa del mayor riesgo cardioembólico en la mujer, pero se atribuye a factores proinflamatorios, disfunción endotelial y trombogenicidad.¹⁰ El mayor deterioro de la clase funcional en la mujer observado en el presente estudio sugiere un mayor compromiso de la función ventricular izquierda, quizá relacionado con la mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica o la mayor edad.

La FANV puede ser causa o consecuencia de la insuficiencia cardíaca. El criterio para definir insuficiencia cardíaca en pacientes con FANV varía en los diferentes estudios clínicos que incluyen esta variable. Existen criterios clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos; los últimos permiten la diferenciación entre insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada (IC-FEp) e IC-FEr. Para el presente análisis utilizamos el criterio universal de insuficiencia cardíaca.⁶

La insuficiencia cardíaca en pacientes con FANV se puede favorecer por la frecuencia ventricular rápida con disminución del llenado ventricular debido a la pérdida de la contracción auricular y el acortamiento de la diástole.¹¹ Se ha enfatizado siempre que la FANV e insuficiencia cardíaca comparten factores de riesgo cardiometabólico como la edad avanzada, enfermedad coronaria, hipertensión arterial sistémica, diabetes, obesidad, apnea obstructiva del sueño, insuficiencia renal crónica y tabaquismo.¹² La insuficiencia cardíaca es común en pacientes con FANV y se asocia de forma independiente a un riesgo tres veces mayor de muerte.¹³

Las mujeres tuvieron mayor riesgo embólico, esperable por el punto que genera el sexo femenino en la escala CHA₂DS₂-VASc. Nielsen *et al.* demostraron que el sexo femenino es un factor pronóstico para EVC en pacientes con FANV, pero también que ese exceso de riesgo en las mujeres es evidente en quienes presentan ≥ 2 factores de riesgo no relacionados con el sexo, lo que indica una modificación del riesgo por ser mujer.¹⁴

El estudio ARISTOTLE demostró que el riesgo de EVC en pacientes con IC-FER era comparable con el observado en pacientes con IC-FEp.¹⁵ Por otro lado, el estudio ORBIT-AF reveló que el riesgo de EVC fue similar en pacientes con IC-FEp y IC-FER.¹¹ Por el contrario, el registro europeo de fibrilación auricular (PREFER in AF-HF) mostró que el riesgo de EVC fue más alto en los pacientes con IC-FER;¹⁶ en contraste con nuestro estudio, se encontró 10 % de antecedentes de EVC previo con predominio de tipo isquémico (88.6 %).

Las últimas guías para el manejo de la fibrilación auricular recomiendan la profilaxis tromboembólica para EVC en los hombres con ≥ 1 punto en la escala CHA₂DS₂-VASc y en las mujeres con ≥ 2 puntos.¹⁷

El presente estudio muestra que un alto porcentaje de pacientes mexicanos con FANV y riesgo embólico elevado no recibe anticoagulantes (39 y 34 % de los hombres y las mujeres). El registro GLORIA, que comprendió pacientes de cuatro continentes, incluida la región geográfica de América Latina, mostró que más de 80 % de los pacientes de alto riesgo con FANV utiliza anticoagulación oral.¹⁸ También se identificó que un mayor porcentaje de mujeres recibe anticoagulantes orales directos en comparación con los hombres y que un alto porcentaje de pacientes (30 %) recibía antagonistas de la vitamina K a pesar de las desventajas farmacológicas como las variaciones en sus niveles terapéuticos observadas en estudios

clínicos, lo cual es consistente con los datos del registro GLORIA.

En la investigación que se presenta se encontró mayor frecuencia de hombres con riesgo bajo de sangrado y de mujeres con riesgo moderado según la escala HAS-BLED, sin diferencias significativas. Lo anterior podría haber sido la razón por la cual más mujeres recibieron anticoagulantes orales directos en comparación con los hombres. Los grupos de riesgo bajo y riesgo alto de sangrado estuvieron limitados por el bajo número de pacientes.

Limitaciones

Una limitación propia de los registros consistió en que no se dispuso de datos relacionados con el origen de la FANV y de la insuficiencia cardíaca; además, tampoco se conoció con exactitud cuál fue la condición primaria. En el Registro CARMEN-AF no se obtuvieron datos del tratamiento para la insuficiencia cardíaca durante el periodo de estudio.

Conclusión

Existen diferencias significativas entre hombres y mujeres con FANV e IC-FER, tanto en factores de riesgo cardiometabólico, comorbilidades y tratamiento antitrombótico. La hipertensión arterial sistémica fue el factor de riesgo cardiometabólico más frecuente en las mujeres y el mayor uso de anticoagulantes orales directos en comparación con los hombres. El tabaquismo y la insuficiencia renal crónica fueron más frecuentes en los hombres.

Financiación

Los autores declaran que el registro CARMEN-AF recibió un patrocinio irrestricto de las compañías Pfizer, Boehringer-Ingelheim y Bayer. Tanto la recolección de los datos como el análisis de los mismos se realizaron por parte de los investigadores en forma totalmente independiente de dichas compañías.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que los doctores González Hermosillo y Manlio Márquez-Murillo han participado en otras investigaciones patrocinadas por la industria y han sido conferencistas para algunas compañías que financiaron este registro.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
2. Ogawa H, Hamatani Y, Doi K, Tezuka Y, An Y, Ishii M, et al. Sex-related differences in the clinical events of patients with atrial fibrillation: the Fushimi AF registry. *Circ J*. 2017;81:1403-10.
3. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvoldet NG, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005;112:1687-91.
4. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J*. 2007;28:2346-53.
5. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;23:352-80.
6. González-Hermosillo JA, Márquez MF, Ocampo-Peña S, Villanueva RY, Velázquez E, Enciso JM, et al. Diseño de un registro de fibrilación auricular y riesgo embólico en México: CARMEN-AF. *Arch Cardiol Mex*. 2017;87:5-12.
7. Chen JY, Zhang AD, Lu HY, Guo J, Wang FF, Li ZC. CHADS2 versus CHA2DS2-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol*. 2013;10:258-66.
8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
9. Daneshvar M, Desai N, Andriulli J, Ortman M, Eno E, Hunter K, et al. Gender differences in presentation, treatment, and in-hospital outcome of patients admitted with heart failure complicated by atrial fibrillation (from the Get With the Guidelines—Heart Failure [GWTG-HF] Registry). *Am J Cardiol*. 2018;121:450-4.
10. Cove CL, Albert CM, Andreotti F, Badimon L, van Gelder IC, Hylek EM. Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: possible mechanisms. *Thromb Haemost*. 2013;111:385-91.
11. Cherian TS, Shrader P, Fonarow GC, Allen LA, Piccini JP, Peterson ED, et al. Effect of atrial fibrillation on mortality, stroke risk, and quality-of-life scores in patients with heart failure (from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation [ORBIT-AF]). *Am J Cardiol*. 2017;119:1763-9.
12. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015;13:131-47.
13. Weber C, Hung J, Hickling S, Nedkoff L, Murray K, Li I, et al. Incidence, predictors and mortality risk of new heart failure in patients hospitalised with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107:1320-6.
14. Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation should we use a CHA2DS2-VA Score rather than CHA2DS2-VASc? *Circulation*. 2018;137:832-40.
15. McMurray JJV, Ezekowitz JA, Lewis BS, Gersh BJ, van Diepen S, Amerena J, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Hear Fail*. 2013;6:451-60.
16. Siller-Matula JM, Pecun L, Patti G, Lucerna M, Kirchhof P, Lesiak M, et al. Heart failure subtypes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: the PREFER in AF - HF substudy. *Int J Cardiol*. 2018;265:141-7.
17. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36:2793-867.
18. Mazurek M, Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, et al. Gender differences in antithrombotic treatment for newly diagnosed atrial fibrillation: The GLORIA-AF Registry Program. *Am J Med*. 2018;131:945-55.

Asociación entre los niveles de vitamina B₁₂ y el deterioro cognitivo en personas mayores

Sara G. Aguilar-Navarro,¹ Juan C. Carbajal-Silva,¹ María G. I. Palacios-Hernández,¹
Lidia A. Gutiérrez-Gutiérrez,² José A. Ávila-Funes¹ y Alberto J. Mimenza-Alvarado^{1*}

¹Servicio de Geriátrica; ²Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Aún es controversial si la deficiencia de vitamina B₁₂ se asocia a alteraciones cognitivas. **Objetivo:** Conocer la asociación entre los niveles séricos de vitamina B₁₂ y el desempeño cognitivo. **Métodos:** Se incluyeron 241 personas \geq 60 años con medición de niveles séricos de vitamina B₁₂. Se realizó evaluación física y cognitiva y se formaron tres grupos: cognición normal (CN), deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia. Los niveles de vitamina B₁₂ se clasificaron en suficiencia ($>$ 400 pg/mL), deficiencia subclínica (201-400 pg/mL) y deficiencia absoluta (\leq 200 pg/mL). Se realizó análisis de regresión lineal multivariado para evaluar la asociación entre función cognitiva y niveles de vitamina B₁₂ después de controlar las variables confusoras. **Resultados:** La media de edad fue 81.4 ± 8.0 años; 68 % fue del sexo femenino; 17.8 y 39.8 % presentaron deficiencia absoluta y subclínica de vitamina B₁₂; 80 individuos (33 %) cumplieron los criterios de DCL y 70 (29 %), de demencia. Después de ajustar por edad, sexo y escolaridad, los sujetos con DCL y demencia tuvieron niveles más bajos de vitamina B₁₂ comparados con aquellos con CN ($p = 0.019$). **Conclusiones:** Se observó asociación estadísticamente significativa entre el desempeño cognitivo global y los niveles bajos de vitamina B₁₂.

PALABRAS CLAVE: Adulto mayor. Demencia. Deterioro cognitivo leve. Vitamina B₁₂.

Association between vitamin B₁₂ levels and cognitive impairment in older adults

Abstract

Introduction: Whether vitamin B₁₂ deficiency is associated with cognitive impairment remains controversial. **Objective:** To determine the association between vitamin B₁₂ serum levels and cognitive performance. **Methods:** Two-hundred and forty-one adults aged \geq 60 years who had serum vitamin B₁₂ serum levels measurement were included. Physical and cognitive evaluation was carried out, and three groups were formed: normal cognition (NC), mild cognitive impairment (MCI) and dementia. Vitamin B₁₂ levels were classified as sufficiency ($>$ 400 pg/mL), subclinical deficiency (201-400 pg/mL), and absolute deficiency (\leq 200 pg/mL). Multivariate linear regression analysis was used to evaluate the association between cognitive function and vitamin B₁₂ levels after controlling for confounding variables. **Results:** Mean age was 81.4 ± 8.0 years; 68% were females; 17.8 % and 39.8% had absolute and subclinical vitamin B₁₂ deficiency, respectively; 80 individuals (33%) met the criteria for MCI, and 70 (29%), for dementia. Those with MCI and dementia had lower vitamin B₁₂ levels in comparison with those with NC after adjusting for age, gender and educational level ($p = 0.019$). **Conclusions:** A statistically significant association was observed between global cognitive performance and levels of vitamin B₁₂.

KEYWORDS: Older adults. Dementia. Mild cognitive impairment. Vitamin B₁₂.

*Correspondencia:

Alberto J. Mimenza-Alvarado
E-mail: a.mimenza@hotmail.com

Fecha de recepción: 31-05-2022

Fecha de aceptación: 08-09-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000187

Gac Med Mex. 2023;159:32-37

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

Los trastornos neurocognitivos representan un espectro de padecimientos que incluye al deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia, cuyo riesgo de aparición aumenta con la edad.¹ Específicamente, el DCL representa un estado clínico caracterizado por la queja de pérdida de memoria objetiva y alteración en otros dominios cognitivos, que no es lo suficientemente grave para afectar el estado funcional.² La demencia incluye un deterioro cognitivo global que afecta la autonomía de los pacientes y sus cuidadores.³ La enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular constituyen las causas más comunes, sin embargo, existen causas reversibles como depresión, hipotiroidismo, hidrocefalia normotensa y deficiencia de vitaminas, entre ellas vitamina B₁₂.^{4,5}

La deficiencia de vitamina B₁₂ afecta entre 5.8 y 35 % de las personas mayores.⁶ Es ocasionada por múltiples factores como absorción deficiente debido a disminución del factor intrínseco o uso prolongado de fármacos, ingesta reducida de alimentos ricos en vitamina B₁₂ y diversas afecciones médicas concomitantes.⁷ Es importante mencionar que la vitamina B₁₂ es un factor esencial para el metabolismo del carbono, la metilación del ADN, la síntesis de nucleótidos y colesterol y la mielinización en el sistema nervioso central.^{8,9} Los mecanismos por los que su deficiencia produce alteración cognitiva no son claros, aunque han sido asociados el incremento de homocisteína, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial.¹⁰

Por lo anterior, el objetivo de nuestro estudio fue describir la asociación entre los niveles séricos de vitamina B₁₂ y el desempeño cognitivo en personas mayores.

Métodos

Estudio realizado entre septiembre de 2019 y septiembre de 2020 en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México, el cual fue aprobado por el comité de ética local (GER-3893-21-22-1). Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado.

Se incluyeron participantes de 60 años o más atendidos ambulatoriamente, en quienes se cuantificaron los niveles séricos de vitamina B₁₂. A todos los participantes se les realizó evaluación clínica y cognitiva y se les clasificó en tres grupos de acuerdo con su evaluación:

- Cognición normal (CN), quienes negaron queja de pérdida de memoria y cuya evaluación cognitiva

fue normal de acuerdo con la edad, el sexo y la escolaridad:

- DCL, según los criterios de la Clínica Mayo.²
- Demencia, de acuerdo con los criterios del Instituto Nacional sobre Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer.³

Se excluyeron los individuos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor sin tratamiento o ≥ 6 puntos en la Escala de Depresión Geriátrica de 15 ítems (GDS-15),¹¹ ingesta de suplementos con vitamina B₁₂, autoinforme de veganismo, reporte en expediente clínico de hipotiroidismo no controlado, trastornos neurológicos agudos con lesiones cerebrales estructurales que pueden afectar las funciones cognitivas (enfermedad cerebrovascular, tumor cerebral o hidrocefalia normotensa), síndrome de malabsorción, gastrectomía y enfermedad renal crónica en etapa terminal.

Se utilizó el Mini-Mental State Examination (MMSE), instrumento válido y confiable para el cribado cognitivo en personas mayores mexicanas que evalúa varios dominios cognitivos: orientación, registro, atención, evocación, nominación, repetición, orden verbal, lectura, escritura y praxia visuoespacial, con una puntuación máxima de 30 puntos.¹²

Los niveles séricos de vitamina B₁₂ se midieron con el sistema ARCHITECT® i2000 SR 5P02 (Abbott). Se utilizó un inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes.¹³ Los niveles fueron evaluados de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud: suficiencia (> 400 pg/mL), deficiencia subclínica (201-400 pg/mL) y deficiencia absoluta (≤ 200 pg/mL).¹⁴

Otras variables

Se registró edad, sexo, años de escolaridad, alcoholismo, uso de fármacos modificadores de vitamina B₁₂, así como presencia o ausencia de comorbilidades. Se investigó sobre el uso de medicamentos modificadores de los niveles de vitamina B₁₂ (por ejemplo, omeprazol y metformina).¹⁵ Para la evaluación funcional se utilizó el índice de Katz para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)¹⁶ y el índice de Lawton para medir las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD).¹⁷

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, medias y desviaciones estándar, la prueba de ANOVA para variables

continuas y prueba de chi cuadrada para comparar datos categóricos. Se realizó un análisis de correlación mediante el coeficiente de Pearson entre los niveles de vitamina B₁₂ y los dominios cognitivos afectados. Finalmente, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal univariado y multivariado para evaluar la asociación entre niveles de vitamina B₁₂ y desempeño cognitivo en función de la puntuación global del MMSE después de controlar por edad, sexo y escolaridad. Se proporcionaron intervalos de confianza (IC) de 95 % y se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó SPSS versión 25 (Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Resultados

De los 500 participantes, 241 (48.2 %) fueron incluidos para el análisis final (Figura 1); 68 % correspondió al sexo femenino, la edad media fue 81.4 ± 8.0 años y la escolaridad promedio, 7.6 ± 5.7 . Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, presente en 155 individuos (64.3 %), diabetes en 90 (40 %) e hipotiroidismo en 72 (30 %); 114 sujetos (47.3 %) utilizaban fármacos modificadores de niveles de vitamina B₁₂ (omeprazol y metformina); 91 participantes (38 %) calificaron con CN, 80 (33 %) con DCL y 70 (29 %) con demencia. La media del MMSE fue 22.3 ± 5.4 . Los niveles de vitamina B₁₂ fueron 421.81 ± 242 pg/mL. La prevalencia de deficiencia absoluta y subclínica de B₁₂ fue 17.8 y 39.8 %, respectivamente (Tabla 1).

Las personas con demencia tenían mayor dependencia en las AIVD en comparación con aquellas con DCL y CN (3.3 ± 2.6 versus 4.3 ± 3.0 y 5.3 ± 2.6 , $p < 0.001$), además tuvieron una puntuación global de MMSE más baja (15.3 ± 3.5 versus 22.6 ± 1.8 y 27.4 ± 1.5 , $p < 0.001$) y menores niveles de vitamina de B₁₂ (357.04 ± 199 versus 397.9 ± 241 y 492.63 ± 256 , $p < 0.001$). El déficit absoluto de B₁₂ fue más frecuente en los grupos con DCL y demencia en comparación con el grupo con CN (26.3 % y 21.4 % versus 7.7 %, $p < 0.001$). Se observó 50 % de pacientes con demencia, 38.5 % con CN y 32.5 % con DCL que presentaron déficit subclínico ($p < 0.001$). Los individuos con CN y demencia tuvieron mayor uso de metformina y omeprazol respecto a los participantes con DCL, sin diferencia estadística ($p = 0.513$).

Las puntuaciones del MMSE según los niveles de B₁₂ se muestran en la Tabla 2. Los participantes con deficiencia absoluta de vitamina B₁₂ tuvieron menor puntuación global en comparación con aquellos con

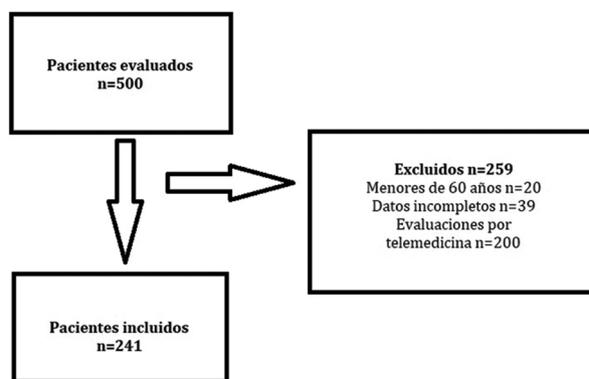


Figura 1. Flujo de la inclusión de los participantes en el estudio.

deficiencia subclínica y suficiencia (21.1 ± 4.6 versus 21.7 ± 5.8 y 23.4 ± 5.2 , $p = 0.019$). El grupo con deficiencia absoluta de B₁₂ tuvo peor desempeño en los dominios de orientación temporal ($p = 0.021$), atención ($p < 0.001$) y lectura ($p = 0.035$) respecto a los participantes con deficiencia subclínica y con niveles suficientes de vitamina B₁₂.

El análisis de correlación mostró una $r = 0.187$ ($p = 0.01$) respecto a los niveles de B₁₂ y la puntuación total del MMSE en los dominios de orientación temporal ($r = 0.120$), espacio ($r = 0.167$), atención ($r = 0.192$), lectura ($r = 0.134$) y praxia visuoespacial ($r = 0.151$), resultados que se describen en la Tabla 3. Finalmente, en la Tabla 4 se detalla el modelo de regresión lineal univariado y multivariado. En el modelo no ajustado, los participantes con niveles suficientes de B₁₂ mostraron mejor desempeño cognitivo global en comparación con quienes tenían niveles subclínicos o deficiencia ($\beta = 0.15$, IC 95 % = 0.13-0.17, $p < 0.001$), así como en dominios específicos de orientación ($\beta = 0.21$, IC 95 % = 0.14-0.28, $p < 0.001$) y atención ($\beta = 0.24$, IC 95 % = 0.18 a 0.30, $p < 0.001$). Posterior al ajuste por edad, sexo y años de escolaridad, se observó una asociación inversa y estadísticamente significativa en el desempeño cognitivo global ($\beta = 0.14$, IC 95 % = 0.12 a 0.16, $p < 0.001$).

Discusión

Nuestro estudio mostró asociación entre el desempeño cognitivo global y los niveles bajos de vitamina B₁₂. Investigaciones previas han demostrado un peor rendimiento cognitivo mediante pruebas como el MMSE y la prueba de memoria de Wechsler en personas con valores más bajos de vitamina B₁₂,¹⁸ incluso, se han reportado niveles bajos en personas con

Tabla 1. Características de los participantes conforme el rendimiento cognitivo (n = 241)

Característica	Total (n = 241)		CN (n = 91)		DCL (n = 80)		Demencia (n = 70)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo femenino	164	68.0	55	60.4	61	76.3	48	68.6	0.086
Diabetes mellitus	98	40.7	35	38.5	40	50.0	23	32.9	0.089
HTA	155	64.3	58	63.7	53	66.3	44	62.9	0.901
Hipotiroidismo	72	29.9	30	33.0	20	25.0	22	31.4	0.496
Alcoholismo	37	15.4	20	22.0	7	8.8	10	14.3	0.055
Síntomas depresivos	66	27.4	20	22.0	27	33.8	19	27.1	0.227
Uso de fármacos modificadores de VitB ₁₂ *	114	47.3	46	50.5	33	41.2	35	50	0.513
Rangos de niveles de vitamina B ₁₂ †‡									
≤ 200 pg/mL	43	17.8	7	7.7	21	26.3	15	21.4	0.001
201-400 pg/mL	96	39.8	35	38.5	26	32.5	35	50	0.001
≥ 401 pg/mL	102	42.4	49	53.8	33	41.3	20	28.6	0.001
	Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE		
Nivel de vitamina B ₁₂ (pg/mL)	421.81 ± 242		492.63 ± 256.4		397.9 ± 241.3		357.04 ± 199.1		00.001
Edad en años	81.4 ± 8.0		80.1 ± 7.2		82.4 ± 9.3		82.1 ± 7.1		0.139
Escolaridad en años‡	7.6 ± 5.7		9.0 ± 5.8		7.6 ± 6.0		5.8 ± 4.7		0.001
Índice de Katz	5.2 ± 1.3		5.4 ± 1.0		5.2 ± 1.4		5.1 ± 1.5		0.356
LYB‡	4.4 ± 2.8		5.3 ± 2.6		4.3 ± 3.0		3.3 ± 2.6		< 0.001
MMSE total†‡.§	22.3 ± 5.4		27.4 ± 1.5		22.6 ± 1.8		15.3 ± 3.5		< 0.001

*Omeprazol y metformina.

†Control versus DCL, p < 0.05.

‡Control versus demencia, p < 0.05.

§DCL versus demencia, p < 0.05.

Se analizaron los datos con ANOVA para variables continuas y chi cuadrada para variables categóricas. Se realizó análisis *post hoc* con prueba de Bonferroni. CN: cognición normal; DCL: deterioro cognitivo leve; DE: desviación estándar; HAS: hipertensión arterial sistémica; LYB: escala de Lawton and Brody; MMSE: Mini-Mental State Examination.

Tabla 2. Desempeño cognitivo de los participantes según niveles séricos de vitamina B₁₂

Desempeño cognitivo	Vitamina B ₁₂ (pg/mL)			p
	0-200 (n = 43)	201-400 (n = 96)	401-7500 (n = 102)	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
MMSE	21.1 ± 4.6	21.7 ± 5.8	23.4 ± 5.2	0.019
Dominios MMSE				
Orientación temporal	2.98 ± 1.62	3.26 ± 1.73	3.73 ± 1.47	0.021*
Orientación espacial	4.05 ± 1.13	3.93 ± 1.19	4.25 ± 1.13	0.152
Registro	2.93 ± 0.25	2.78 ± 0.68	2.87 ± 0.41	0.240
Atención	2.53 ± 1.69	3.01 ± 1.82	3.48 ± 1.69	0.009*
Evocación	1.26 ± 1.09	1.42 ± 1.07	1.50 ± 1.01	0.442
Nominación	1.91 ± 0.42	1.84 ± 0.41	1.90 ± 0.35	0.518
Repetición	0.72 ± 0.45	0.72 ± 0.47	0.79 ± 0.43	0.450
Orden verbal	2.49 ± 0.76	2.45 ± 0.86	2.59 ± 0.77	0.467
Lectura	0.72 ± 0.45	0.88 ± 0.44	0.90 ± 0.29	0.035*
Escritura	0.65 ± 0.48	0.73 ± 0.44	0.76 ± 0.42	0.375
Praxias	0.44 ± 0.50	0.51 ± 0.50	0.55 ± 0.50	0.511

*p < 0.05. La prueba t de Student se utilizó para las variables continuas.

DE: desviación estándar; MMSE: Mini-Mental State Examination.

Tabla 3. Análisis de correlación de Pearson según los niveles en suero de vitamina B₁₂ y desempeño cognitivo de los participantes

	MMSE total	O. temporal	O. espacial	Registro	Atención	Evocación	Nominación	Repetición	O. verbal	Lectura	Escritura	Praxias
Vitamina B ₁₂	0.187*	0.120*	0.167*	0.029	0.192*	0.088	0.009	0.059	0.083	0.134*	0.96	0.151*

*p < 0.01. MMSE: Mini-Mental State Examination; O: orientación.

Tabla 4. Análisis de modelos de regresión lineal del desempeño cognitivo de los participantes y niveles de vitamina B₁₂ en suero (pg/mL)

Modelo	No ajustado		Ajustado	
MMSE	Coefficiente β	0.15	Coefficiente β	0.14
	IC 95 %	0.13-0.17	IC 95 %	0.12- 0.16
	Valor p	< 0.001*	Valor p	< 0.001*
Orientación	No ajustado		Ajustado	
	Coefficiente β	0.21	Coefficiente β	0.04
	IC 95 %	0.14-0.28	IC 95 %	-0.03-0.13
	Valor p	< 0.001*	Valor p	0.26
Atención	Modelo no ajustado		Ajustado	
	Coefficiente β	0.24	Coefficiente β	0.02
	(IC 95 %)	0.18-0.30	IC 95 %	-0.44-0.92
	Valor p	< 0.001*	Valor p	0.49
Lectura	No ajustado		Ajustado	
	Coefficiente β	0.08	Coefficiente β	0.12
	(IC 95 %)	-0.26-0.42	IC 95 %	0.16-0.22
	Valor p	0.648	Valor p	0.33

*p < 0.05.

Todos los análisis se ajustaron por edad y educación. IC 95 %: intervalo de confianza; MMSE: Mini-Mental State Examination.

enfermedad de Alzheimer respecto a controles sanos.¹⁹ Un metaanálisis demostró asociación entre niveles de vitamina B₁₂ < 250 pmol/L y la presencia de deterioro cognitivo y demencia.²⁰ Otros análisis longitudinales encontraron que la deficiencia de B₁₂ se asoció a disfunción cognitiva.²¹ Lo anterior podría relacionarse con alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro, como cambios en la barrera hematoencefálica, reducción en la eliminación de las especies reactivas de oxígeno, alteración en la regulación inmune y daño a la sustancia blanca por metilación deficiente de la proteína básica de mielina, lo cual se relaciona con degeneración neuronal.^{22,23}

En nuestro estudio, la prevalencia del déficit absoluto y subclínico de vitamina B₁₂ fue de 17.8 y 39.8 %, respectivamente, similar a la reportada en otros trabajos realizados en América Latina y en personas mayores.^{24,25} Nuestros resultados son superiores a los registrados en población general de Estados Unidos y Canadá: 6 y 4.6 %, respectivamente.^{26,27} Las diferencias podrían explicarse por una ingesta dietética baja, influida posiblemente por factores culturales y económicos.²⁸

Otros factores por considerar son la utilización crónica de fármacos comunes en personas mayores, como metformina, con cuyo uso por más de seis semanas se han reportado niveles bajos de vitamina B₁₂.²⁹ Con los inhibidores de la bomba de protones se reporta una probabilidad 4.5 veces mayor de deficiencia de cianocobalamina cuando se emplean por más de 12 meses;³⁰ reducen la concentración sérica de la vitamina al inhibir su absorción.¹⁵ Nuestro estudio demostró que tanto el grupo con CN y demencia tuvieron mayor uso de metformina e inhibidores de la bomba de protones, aunque sin diferencia estadística.

El presente análisis tiene algunas limitaciones:

- El diseño transversal impide establecer una relación causa-efecto entre los niveles séricos de vitamina B₁₂ y el desempeño cognitivo.
- La muestra refleja un subconjunto poblacional, por lo que es difícil generalizar los datos a otros niveles de atención.
- La evaluación cognitiva se llevó a cabo mediante una prueba de cribado creada para la detección de demencia tipo Alzheimer.³¹

Una fortaleza de nuestro estudio es que permite conocer la asociación entre niveles bajos de vitamina B₁₂ con diferentes etapas del deterioro cognitivo (DCL y demencia). El modelo de asociación podría permitir establecer a futuro si existe un riesgo de progresión o si la modificación de los niveles de vitamina B₁₂ influye en la severidad del deterioro.

Conclusiones

Nuestro estudio demostró una asociación entre el desempeño cognitivo global y los niveles séricos

bajos de vitamina B₁₂ en personas mayores. Los participantes con niveles de suficiencia muestran un mejor desempeño cognitivo global.

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

Bibliografía

- Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol.* 2009;60:173-96.
- Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol.* 2005;62:1160-3.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-9.
- Chari D, Ali R, Gupta R. Reversible dementia in elderly: really uncommon? *JGMH.* 2015;2:30-7.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda S, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017;390:2673-734.
- Lankarani K, Peymani P, Zare S, Tabrizi R, Kazemi M, Omrani G. Prevalence of vitamin B₁₂ and folate deficiencies and homocysteinemia in elderly population of Shiraz, southern Iran. *Trop J Pharm Res.* 2015;14:1907-12.
- Johnson M, Hausman D, Davey A, Poon L, Allen R, Stabler S. Vitamin B₁₂ deficiency in African American and white octogenarians and centenarians in Georgia. *J Nutr Health Aging.* 2010;14:339-45.
- Porter K, Hoey L, Hughes C, Ward M, McNulty H. Causes, consequences and public health implications of low b-vitamin status in ageing. *Nutrients.* 2016;8:725.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368:149-60.
- Ostrakhovitch E, Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders. *Ageing Res Rev.* 2019;49:144-64.
- Yesavage JA, Brink T, Rose T, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17:37-49.
- Reyes S, Beaman P, García-Peña C, Villa M, Heres, J, Córdova A, et al. Validation of a Modified Version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Spanish. *Aging, Neuropsychology, and Cognition.* 2004;11:1-11.
- Aizpurua LM, Aguirre F, Fernández D, Dieuzeide P, Eandi S. Vitamina B₁₂ activa (holotranscobalamina). *Rev Hematol.* 2019;23: 92-4.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vitamin B₁₂ deficiency in resettled Bhutanese refugees-United States, 2008-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:343-6.
- Miller J. Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: clinical implications. *Adv Nutr.* 2018;9:511S-8S.
- Katz S, Ford A, Moskowitz R, Jackson B, Jaffe M. Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914-9.
- Lawton M, Brody E. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179-86.
- Sturenburg HJ, Mueller-Thomsen T, Methner A. Vitamin B 12 plasma concentrations in Alzheimer disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004;25:176-7.
- Refsum H, Smith AD. Low vitamin B-12 status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:959-61.
- Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr.* 2012;24:541-56.
- Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, et al. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1384-91.
- Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Grittner U, Tesky VA, Pantel J, et al. Vitamin B-12 concentration, memory performance, and hippocampal structure in patients with mild cognitive impairment. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1045-54.
- Ueno A, Hamano T, Enomoto S, Shirafuji N, Nagata M, Kimura H, et al. Influences of vitamin B12 supplementation on cognition and homocysteine in patients with vitamin B12 deficiency and cognitive impairment. *Nutrients.* 2022;14:1494.
- Clarke R, Sherliker P, Hin H, Nexo E, Hvas AM, Schneede J, et al. Detection of vitamin B12 deficiency in older people by measuring vitamin B12 or the active fraction of vitamin B12, holotranscobalamin. *Clin Chem.* 2007;53:963-70.
- Ramírez-Pereda A, Pacheco BI, Astiazarán-García H, Esparza-Romero J, Alemán-Mateo H. [Vitamin B12 and folate in non-institutionalized urban older people]. *Arch Latinoam Nutr.* 2006;56:135-40.
- Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:442-50.
- MacFarlane AJ, Greene-Finestone LS, Shi Y. Vitamin B-12 and homocysteine status in a folate-replete population: results from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:1079-87.
- Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, Martínez H, López P, Muñoz E, et al. Vitamin B-12 deficiency and malabsorption are highly prevalent in rural Mexican communities. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:1013-9.
- Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2016;42:316-27.
- Masclee GM, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31:263-82.
- Carnero-Pardo C. Should the mini-mental state examination be retired? *Neurologia.* 2014;29:473-81.

Tasa de recurrencia e implicación del margen quirúrgico en la supervivencia del paciente con melanoma acral. ¿Es necesario un margen amplio?

Leonardo S. Lino-Silva,¹ Raúl Hernández-Romero,² Juan S. García-Herrera,² César Zepeda-Najar,³ Rosa A. Salcedo-Hernández,^{2*} Alberto M. León-Takahashi,² Marín G. Escobar-Jiménez¹ y Ángel Herrera-Gómez²

¹Departamento de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; ²Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; ³Departamento de Cirugía Oncológica, Hospital Ángeles Tijuana, Baja California, México

Resumen

Introducción: La extensión apropiada de los márgenes de resección en el melanoma acral no está claramente establecida. **Objetivo:** Investigar si la escisión con margen estrecho es adecuada en el melanoma acral grueso. **Métodos:** Se estudiaron 306 pacientes con melanoma acral. Conforme a la extensión del margen quirúrgico (de 1 a 2 cm y > 2 cm), se analizaron los factores asociados a la recurrencia y la supervivencia. **Resultados:** De 306 pacientes, 183 fueron mujeres (59.8 %). La mediana del grosor de Breslow fue 6 mm; 224 casos (73.2 %) fueron de tipo ulcerados, 154 pacientes (50.3 %) tenían enfermedad en estadio clínico III, 137 en II (44.8 %) y 15 en IV (4.9 %). Todos los casos presentaron margen negativo, con una mediana de 31.5 mm. Un grosor de Breslow de 7 mm ($p = 0.001$) y la etapa clínica III ($p = 0.031$) se asociaron a recurrencia; los factores asociados a la supervivencia fueron el índice de Breslow ($p = 0.047$), la ulceración ($p = 0.003$), la etapa clínica avanzada ($p < 0.001$) y el uso de adyuvancia ($p = 0.003$). **Conclusión:** Un margen de resección de 1 a 2 cm no afectó la recurrencia tumoral ni la supervivencia en los pacientes con melanoma acral.

PALABRAS CLAVE: Margen quirúrgico. Melanoma acral. Supervivencia.

Recurrence rate and survival implications of surgical margins in patients with acral melanoma. Is a wide margin necessary?

Abstract

Introduction: Appropriate size of resection margins in acral melanoma is not clearly established. **Objective:** To investigate whether narrow-margin excision is appropriate for thick acral melanoma. **Methods:** Three-hundred and six patients with acral melanoma were examined. Factors associated with recurrence and survival were analyzed according to surgical margin size (1 to 2 cm and > 2 cm). **Results:** Out of 306 patients, 183 were women (59.8%). Median Breslow thickness was 6 mm; 224 cases (73.2%) were ulcerated, 154 patients (50.3%) had clinical stage III disease, while 137 were at stage II (44.8%) and 15 at stage IV (4.9%). All cases had negative margins, with a median of 31.5 mm. A Breslow thickness of 7 mm ($p = 0.001$)

*Correspondencia:

Rosa A. Salcedo-Hernández
E-mail: incan.research@gmail.com

Fecha de recepción: 06-06-2022

Fecha de aceptación: 08-09-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000192

Gac Med Mex. 2023;159:38-43

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 clinical stage III ($p = 0.031$) were associated with recurrence; the factors associated with survival were Breslow index ($p = 0.047$), ulceration ($p = 0.003$), advanced clinical stage ($p < 0.001$), and use of adjuvant therapy ($p = 0.003$).
Conclusion: A resection margin of 1 to 2 cm did not affect tumor recurrence or survival in patients with acral melanoma.

KEYWORDS: Surgical margin. Acral melanoma. Survival.

Introducción

El melanoma es un cáncer cutáneo frecuente cuya incidencia se incrementa.¹ Numerosos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas fundamentan que uno de los factores pronóstico más importantes es la resección completa del tumor primario con un margen adecuado.^{2,3} El margen ideal debe ser obtenido mediante el balance entre la seguridad oncológica y la menor morbimortalidad y calidad de vida, además de reducir el impacto de resecciones muy amplias. Un estudio de 900 pacientes demostró que un margen de 1 cm tenía un mayor riesgo de recurrencia locoregional, pero la supervivencia global fue similar a la del grupo con escisión de 3 cm. Otro análisis demostró que un margen de escisión estrecho (2 cm *versus* 4 cm) en pacientes con lesiones cutáneas localizadas gruesas (> 2 mm) no afectó la supervivencia global ni la supervivencia por enfermedad específica de los pacientes.^{4,5} Además, guías de práctica clínica como las de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) establecen que para los márgenes quirúrgicos del melanoma cutáneo, de acuerdo con diferentes espesores de Breslow, el margen más adecuado es de 5 mm en el *melanoma in situ*, 1 cm en el melanoma T1, 1 a 2 cm en el melanoma T2 y 2 cm en los melanomas T3 y T4.⁶

Toda esa información, conclusiones y recomendaciones se basan principalmente en el melanoma de diseminación superficial y el léntigo maligno. La evidencia para guiar el margen de escisión en pacientes con melanoma acral actualmente es insuficiente y controvertida, dado que este subtipo es raro en caucásicos y en la piel fotoexpuesta, si bien es el subtipo más común en población de piel más oscura.^{7,8}

Las diferencias genéticas entre las poblaciones y el perfil molecular diferente de los subtipos de melanoma pueden explicar los comportamientos biológicos diversos, y apuntan a que se requieren estrategias terapéuticas distintivas que incluyan medicamentos y tratamiento quirúrgico orientados al melanoma acral. Los pacientes con melanoma acral son más susceptibles a que se les realice una resección extensa que puede ser mutilante y derivar en complicaciones

como, por ejemplo, amputación; además, en áreas que soportan peso, como las plantas de los pies o las palmas de las manos, la reconstrucción requiere un injerto de piel más extenso, que genera un mayor trauma quirúrgico y un dolor persistente.⁹ Por lo tanto, para determinar el margen de resección mínimo óptimo para melanoma acral, especialmente en las neoplasias con un alto índice de Breslow, es esencial considerar tanto la supervivencia como la calidad de vida. Nuestro objetivo es determinar si la escisión de margen estrecho (de 1 a 2 cm) está justificada en el melanoma acral en etapas patológicas pT3 y pT4, sin que afecte la recurrencia ni la supervivencia.

Métodos

Pacientes y datos

Se revisaron los registros de 306 pacientes adultos con melanoma en etapa patológica pT3 o pT4 (índice de Breslow > 2 mm) que se sometieron a cirugía radical como tratamiento primario en un hospital nacional de tercer nivel, entre enero de 2005 y diciembre de 2018. La biopsia de ganglio linfático centinela se realizó en pacientes sin ganglios clínicamente positivos de acuerdo con las pautas de la NCCN para melanoma cutáneo.⁶ Todos los pacientes con ganglios linfáticos centinelas positivos se sometieron a la disección completa de estos en el lapso de un mes. Se realizó disección terapéutica de ganglios linfáticos a los pacientes con ganglios clínicamente positivos.

Los datos clinicopatológicos recolectados incluyeron el sitio primario, la edad, el sexo, el margen de escisión, el índice de Breslow, la ulceración, el estadio N y la terapia adyuvante, los cuales se incluyeron para el análisis de recurrencia y de supervivencia. El estadio ganglionar patológico (pN) y el estadio patológico se definieron de acuerdo con la octava edición del manual de estadificación del cáncer del American Joint Committee on Cancer.¹⁰ El margen de escisión, el cual fue registrado en el reporte de patología, se midió en milímetros con una regla e indica la distancia quirúrgica desde el borde del tumor hasta el borde cutáneo periférico más próximo o el lecho.

Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos hasta su muerte o fecha de su última consulta. La supervivencia de los pacientes fue censurada en la fecha del último seguimiento. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años o con seguimiento menor a un mes. La supervivencia global se calculó como el intervalo entre la cirugía radical y la muerte/último seguimiento. La recurrencia se definió como el tiempo desde la cirugía radical hasta la recidiva local o metástasis a distancia. La recurrencia o la metástasis se confirmaron mediante estudio anatomopatológico.

Análisis estadístico

Se realizó la prueba de chi cuadrada de Pearson para el análisis univariable de las características clinicopatológicas asociadas a los dos grupos de márgenes de resección (de 1 a 2 cm versus > 2 cm). Se utilizó la estimación de Kaplan-Meier y el análisis de rango logarítmico para identificar los factores asociados a la supervivencia. Todos los análisis estadísticos se efectuaron con el programa Statistical Product and Service Solutions (SPSS, versión 25.0; SPSS Company, Chicago, Illinois, Estados Unidos). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

De 306 pacientes, 183 casos (59.8 %) fueron del sexo femenino y 123 (40.2 %) del masculino; la mediana de edad fue 60 años (rango intercuartílico [RIC] = 48.75-72). La mediana del grosor de Breslow fue 6 mm (RIC = 3.05-10); se registró una mediana de 7.7 mitosis/mm² (RIC = 2-10), 82 casos (26.8 %) no tenían ulceración y 224 casos (73.2 %) sí; 154 pacientes (50.3 %) tenían enfermedad en estadio clínico IIIC, 137 (44.8 %) en etapa II y 15 (4.9 %) en etapa IV; todos los casos mostraron margen negativo, con una mediana de distancia del tumor al límite más cercano de 31.5 mm (RIC = 20.7 a 42.25). Del total, 93 pacientes (30.4 %) recibieron tratamiento adyuvante. En un seguimiento promedio de 31.91 meses, 104 pacientes recurrieron (34 %) y 83 murieron (27.1 %).

No se identificaron diferencias significativas en las características basales entre el melanoma cutáneo y acral, excepto por la actividad mitótica, que fue superior en el grupo con margen menor a 1 cm: mediana de 8 versus 4 mitosis/mm² (Tabla 1).

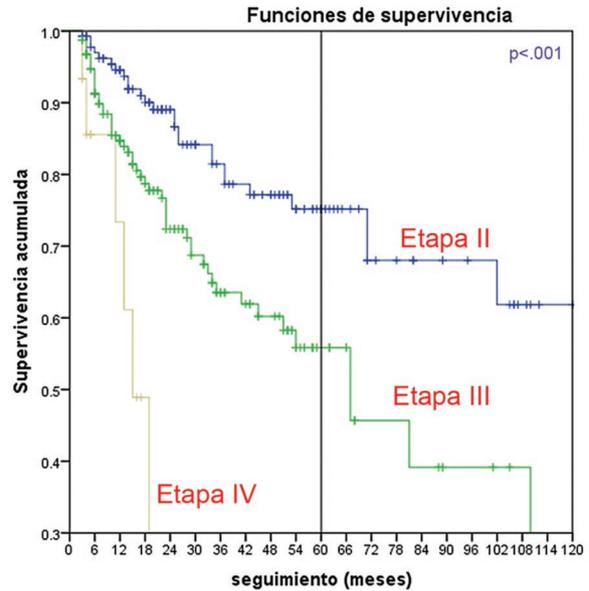


Figura 1. Supervivencia global de 306 pacientes con melanoma acral de acuerdo con la etapa clínica. Se observa una diferencia clara en cada etapa.

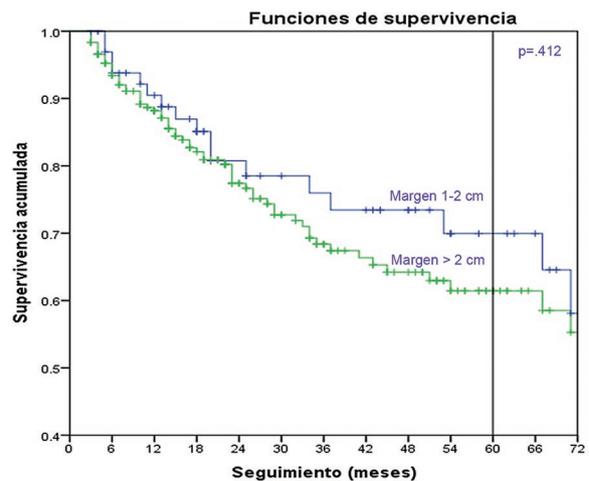


Figura 2. Supervivencia global de 306 pacientes con melanoma acral de acuerdo con la distancia del tumor al margen quirúrgico. Se observa que entre los grupos es comparable y sin diferencias estadísticamente significativas.

Como se muestra en la Tabla 2, el índice de Breslow más alto (7 mm versus 5 mm, $p = 0.001$) y la etapa clínica más avanzada, etapa III (59.6 % versus 45.4 %, $p = 0.031$) se asociaron a la recurrencia.

Como se aprecia en la Figura 1 y Tabla 3, los factores asociados a la supervivencia fueron el índice de Breslow ($p = 0.047$), la ulceración ($p = 0.003$), la etapa clínica avanzada ($p < 0.001$) y el uso de adyuvancia

Tabla 1. Características basales de 306 pacientes con melanoma acral en etapa patológica pT3 y pT4 (índice de Breslow > 2 mm)

Variable	Grupo 1-2 cm (n = 69)		Grupo > 2 cm (n = 257)		p*
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Edad (años)	58	47-72	60	49-72	0.648
Margen (mm)	14	11-16	37	28-45	< 0.001
Índice de Breslow (mm)	5	3.1-10	6	3-10	0.856
Mitosis/mm ²	8	3-15	4	1-9	0.018
	n	%	n	%	
Sexo					0.724
Masculino	29	42	94	39.7	
Femenino	40	58	143	60.3	
Úlcera					0.442
No	16	23.2	66	27.8	
Sí	53	76.8	171	72.2	
Etapa clínica					0.372
Etapa II	36	52.2	101	42.6	
Etapa III	30	43.5	124	52.3	
Etapa IV	3	4.3	12	5.1	
Tratamiento adyuvante					0.558
No	50	72.5	163	68.8	
Sí	19	27.5	74	31.2	
Recurrencia					0.319
No	49	71	153	64.6	
Sí	20	29	84	35.4	
Muerte					0.826
No	51	73.9	172	72.6	
Sí	18	26.1	65	27.4	

*Prueba de chi cuadrada para variables categóricas, prueba U de Mann-Whitney para variables numéricas.
RIC: rango intercuartílico.

(p = 0.003), por lo que la distancia al margen no se asoció a una diferencia en la supervivencia global a cinco años (Figura 2).

Discusión

Este estudio retrospectivo multicéntrico tuvo como objetivo investigar si la escisión de margen estrecho está justificada en el melanoma acral grueso. Encontramos que los márgenes de resección estrechos de 1 a 2 cm no influyeron en la supervivencia global ni en la proporción de recurrencias en comparación con los márgenes de resección recomendados.

El margen de resección del melanoma cutáneo ha sido tema controversial y la necesidad de una cirugía tan extensa ha sido cuestionada y ha dado lugar a numerosos ensayos clínicos que buscan determinar el margen óptimo. El margen de resección se estrechó primero a 2 cm¹¹ y posteriormente a 1 cm en los

melanomas delgados (< 2 mm).¹² Después se demostró que un margen de 2 cm es seguro para los melanomas de espesor intermedio (de 1 a 4 mm).¹³ Ensayos más recientes acerca de melanomas más gruesos (> 2 mm) han indicado que los márgenes de 2 cm son seguros.^{5,14} Sin embargo, sigue siendo controvertido si el margen de resección se puede reducir a 1 cm en el melanoma grueso. Un ensayo clínico encontró que un margen de escisión de 1 cm es inadecuado para el melanoma cutáneo > 2 mm;¹⁵ sin embargo, existen limitaciones importantes en esos análisis ya que en la mayoría se incluyen muy pocos pacientes con melanoma acral. Los estudios específicos del melanoma acral son retrospectivos y han encontrado que un margen de 1 cm es seguro en un melanoma con índice de Breslow menor a 1 mm y que un margen de 2 cm proporcionó un mejor control local, pero no mejoró la supervivencia,^{9,16} hallazgos consistentes con los de nuestro estudio.

Tabla 2. Características asociadas a recurrencia en 306 pacientes con melanoma acral en etapa patológica pT3 y pT4 (índice Breslow > 2 mm)

Variable	Sin recurrencia (n = 202)		Recurrencia (n = 104)		p*
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Edad (años)	59	48-73	60	51-71	0.842
Índice de Breslow (mm)	5	3-8	7	4-12	0.001
Mitosis por mm ²	4	1-10	6	2-12	0.235
	n	%	n	%	
Sexo					0.302
Masculino	77	38.1	46	44.2	
Femenino	125	61.9	58	55.8	
Úlcera					0.110
No	60	29.7	22	21.2	
Sí	142	70.3	82	78.8	
Etapa clínica					0.031
Etapa II	97	48	40	38.5	
Etapa III	92	45.5	62	59.6	
Etapa IV	13	6.4	2	1.9	
Tratamiento adyuvante					0.715
No	142	70.3	71	68.3	
Sí	60	29.7	33	31.7	
Margen quirúrgico					0.319
1-2 cm	49	24.3	20	19.2	
> 2 cm	153	75.7	84	80.8	

*Prueba de chi cuadrada para variables categóricas, prueba U de Mann-Whitney para variables numéricas.
RIC: rango intercuartílico.

Tabla 3. Características asociadas a supervivencia en 306 pacientes con melanoma acral en etapa patológica pT3 y pT4 (índice de Breslow > 2 mm)

Variable	Supervivencia a 5 años (%)	Mediana de supervivencia (meses)	p*
Sexo			0.346
Masculino	56.4	72.46	
Femenino	67.2	84.36	
Índice de Breslow			0.047
2-4 mm	69.4	90.8	
> 4 mm	61.3	77.12	
Úlcera			0.003
No	78.9	95.35	
Sí	57.5	74.2	
Etapa clínica			< 0.001
Etapa II	75.2	96.7	
Etapa III	55.8	68.6	
Etapa IV	0	14.8	
Adyuvancia			0.003
No	72.3	87.9	
Sí	38	61.7	
Margen quirúrgico			0.412
1-2 cm	69.9	85.6	
> 2 cm	61.4	80	

*Prueba de log-rank.

Una de las limitaciones de nuestra investigación, además de las propias de un análisis retrospectivo, fue que los pacientes no tuvieron acceso a la terapia dirigida o inmunoterapia ni a estudios genéticos, los cuales mejoran drásticamente la supervivencia de los pacientes con melanoma. Pensamos que recibir estas opciones podría adyugar a reducir los márgenes quirúrgicos en estos pacientes.

Conclusión

Nuestros resultados demuestran que un margen de resección de 1 cm es adecuado en los melanomas acrales, ya que no se asocia con incremento en la tasa de recurrencia ni afecta la supervivencia. A pesar de sus limitaciones, este estudio puede sentar las bases para diseñar un ensayo clínico.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para esta investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que 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

- Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol.* 2016;136:1161-71.
- Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, et al. Long-term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer.* 2002;89:1495-501.
- Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Bishop JA. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg.* 2002;137:1101-5.
- Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med.* 2004;350:757-66.
- Utjés D, Malmstedt J, Teras J, Drzewiecki K, Gullestad HP, Ingvar C, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2019;394:471-7.
- Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19:364-76.
- Lino-Silva LS, Domínguez-Rodríguez JA, Aguilar-Romero JM, Martínez-Said H, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, et al. Melanoma in Mexico: clinicopathologic features in a population with predominance of acral lentiginous subtype. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:4189-94.
- Bello DM, Chou JF, Panageas KS, Brady MS, Coit DG, Carvajal RD, et al. Prognosis of acral melanoma: a series of 281 patients. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3618-25.
- Ito T, Kaku-Ito Y, Wada-Ohno M, Furue M. Narrow-margin excision for invasive acral melanoma: is it acceptable? *J Clin Med.* 2020; 9:2226.
- Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition and beyond. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:2105-10.
- Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubrane C, Banzet M, Bazex JA, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer.* 2003;97:1941-6.
- Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg.* 1991;126:438-41.
- Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:101-08.
- Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Mansson-Hayes, Brahme E, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2011;378:1635-42.
- Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, Cook M, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:184-92.
- Lee KT, Kim EJ, Lee DY, Kim JH, Jang KT, Mun GH. Surgical excision margin for primary acral melanoma. *J Surg Oncol.* 2016;114(8):933-9.

Efecto de los probióticos en los niveles de glucosa y el incremento de peso en ratones expuestos a dosis bajas de malatión

Marco A. Simoni-Berra,¹ Jorge A. Yáñez-Santos,¹ Jorge A. Girón-Ortiz,² Manuel Huerta-Lara³ y María L. Cedillo-Ramírez^{1*}

¹Posgrado en Ciencias Ambientales; ²Centro de Detección Biomolecular; ³Departamento Universitario de Desarrollo Sustentable. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

Resumen

Introducción: Debido a su capacidad para reducir la toxicidad de contaminantes ambientales que constituyen factores de riesgo de diabetes y obesidad, el uso de bacterias probióticas podría ayudar al tratamiento de esas enfermedades. **Objetivo:** Determinar los efectos de la exposición crónica a malatión a dosis bajas sobre el peso y los niveles de glucosa de ratones, así como evaluar el papel protector de un suplemento probiótico. **Métodos:** Cada 10 días se determinó el peso y la glucosa sérica de cuatro grupos de ratones (de control, expuestos a malatión (10 ppm), probióticos y malatión + probióticos) durante 180 días. **Resultados:** La administración de malatión provocó un incremento del peso y los niveles de glucosa en los ratones del grupo con malatión comparados con los demás grupos. **Conclusiones:** El consumo de alimentos contaminados con residuos de malatión aumenta los niveles de glucosa y favorece el incremento del peso; el consumo de probióticos disminuye los efectos generados por los residuos en los alimentos.

PALABRAS CLAVE: Hiperglucemia. Lactobacilos. Peso. Plaguicidas. Salud.

Effect of probiotics on glucose levels and weight gain in mice exposed to low doses of malathion

Abstract

Introduction: Owing to its ability to reduce the toxicity of environmental pollutants that are risk factors for diabetes and obesity, the use of probiotic bacteria might aid the treatment of these diseases. **Objective:** To determine the effects of chronic exposure to low-dose malathion on weight and glucose levels in mice, as well as to evaluate the protective role of a probiotic supplement. **Methods:** Weight and serum glucose levels of four groups of mice (control, malathion-exposed [10 ppm], probiotics and malathion + probiotics) were determined every 10 days for 180 days. **Results:** Malathion administration induced an increase in weight and glucose levels in the malathion group mice in comparison with the other groups. **Conclusions:** Consumption of food contaminated with malathion residues increases glucose levels and favors weight gain, while consumption of probiotics reduces the effects generated by residues in food.

KEYWORDS: Hyperglycemia. Lactobacilli. Weight. Pesticides. Health.

*Correspondencia:

María L. Cedillo-Ramírez
E-mail: lcedil9@gmail.com

Fecha de recepción: 15-06-2022

Fecha de aceptación: 04-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000198

Gac Med Mex. 2023;159:44-49

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

Actualmente, la humanidad enfrenta varios desafíos, entre ellos la producción e inocuidad de alimentos, la cual está amenazada por sustancias que no deberían estar presentes en los alimentos, como patógenos, fármacos, metales pesados y plaguicidas. El uso inadecuado de estos últimos los ha situado como uno de los principales contaminantes de ambiente y alimentos y como una grave amenaza para la salud.¹

Diversos estudios han sugerido que la exposición a plaguicidas organofosforados altera la homeostasis de la glucosa,² el metabolismo de lípidos,³ la actividad endocrina⁴ y el equilibrio oxidante,⁵ alteraciones que pueden llevar a problemas de salud como la diabetes y la obesidad.

Se han evaluado distintos métodos para prevenir o disminuir los efectos tóxicos a la salud por plaguicidas organofosforados, como el uso de antioxidantes a base de aloe vera,⁶ ajo,⁷ ácido ascórbico,⁸ microorganismos y sus enzimas.⁹

El consumo de microorganismos probióticos del género *Lactobacillus* confiere diversos beneficios para la salud. Arumugam *et al.*¹⁰ y Tian *et al.*¹¹ señalaron, respectivamente, que *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus plantarum* tienen el potencial de reducir lesiones generadas por estrés oxidativo inducido por malatión y aumentar los niveles de acetilcolinesterasas. Por su parte, Trinder *et al.*¹² determinaron que *Lactobacillus rhamnosus* puede ser útil para reducir la absorción y toxicidad de los organofosforados.

Aunque diversos estudios han evaluado los efectos de la exposición a residuos de plaguicidas, pocos han utilizado un modelo de exposición crónica y dosis similares a las de una exposición real a través del consumo de alimentos; además, hasta el momento son limitadas las investigaciones sobre cómo mitigar los efectos por el consumo de alimentos contaminados con residuos de plaguicidas como el malatión.

Objetivos

Determinar si el consumo crónico de malatión a dosis bajas puede llevar al desarrollo de diabetes u obesidad, así como evaluar si el consumo de probióticos puede servir como tratamiento de los posibles efectos de la intoxicación crónica causada por residuos de este plaguicida en los alimentos.

Métodos

Se utilizó el insecticida de grado comercial Malatión 1000® (Agroquímica Tridente) a una concentración de 10 ppm.

El probiótico seleccionado contaba con las siguientes mezclas de microorganismos: *Lactobacillus acidophilus* (5.0×10^8 unidades formadoras de colonias [UFC]), *Lactobacillus casei* (5.0×10^8 UFC), *Lactobacillus plantarum* (0.88×10^8 UFC), *Lactobacillus rhamnosus* (2.2×10^8 UFC), *Bifidobacterium infantis* (1.38×10^7 UFC) y *Streptococcus thermophilus* (3.33×10^5 UFC).

Se utilizaron ratones macho de cuatro semanas de edad de la cepa BALB/c, que se adaptaron a su nuevo entorno durante una semana y tuvieron comida y agua a voluntad. Fueron divididos aleatoriamente en cuatro grupos de cinco animales y se trataron durante 180 días:

- Grupo sin intervenciones y que sirvió de control.
- Grupo que recibió 10 ppm de malatión.
- Grupo al que se le administró un suplemento probiótico.
- Grupo que recibió 10 ppm de malatión + suplemento probiótico (M + P).

Las mediciones de los niveles de glucosa y el peso corporal se efectuaron cada 10 días durante un periodo de 180 días; los animales permanecieron en ayuno durante ocho horas antes de las mediciones.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa estadístico GraphPad Prism 9. Los datos se analizaron con ANOVA y prueba de Tukey para determinar si existían diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los diferentes grupos. Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar (DE).

Resultados

El peso de los ratones se registró cada 10 días durante 180 días y el incremento en el grupo que recibió malatión fue más notorio a partir del día 110 (Figura 1).

En la Figura 2 se comparan los valores promedio del peso de los ratones después de la administración de malatión, probióticos y M + P durante 180 días. Se puede observar un incremento del peso en los ratones

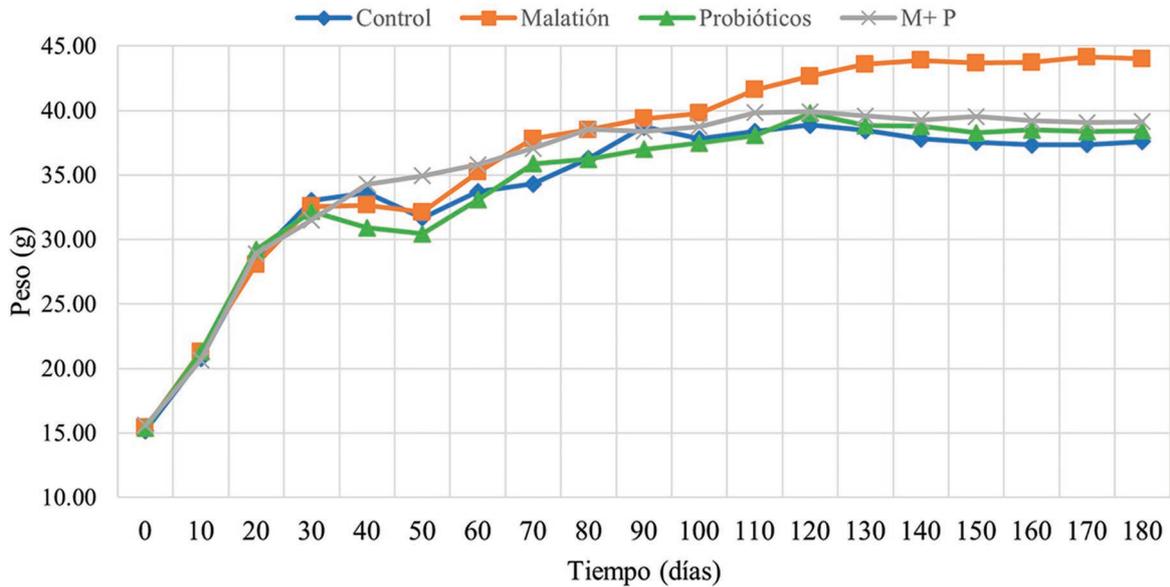


Figura 1. Evolución del peso promedio de los cuatro grupo de ratones durante 180 días.

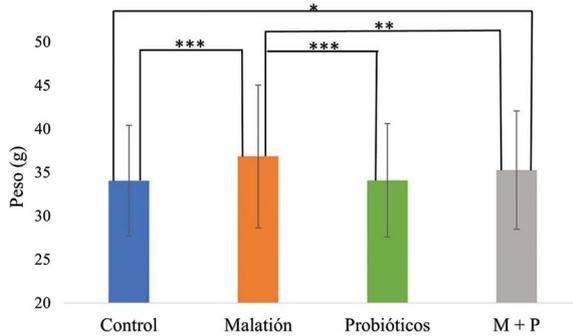


Figura 2. Efecto del malatión y los probióticos en el peso de ratones durante 180 días. Los datos se expresan como media ± DE (n = 5). Los valores fueron significativos con *p = 0.0387, **p = 0.0034 y ***p < 0.0001 al comparar los distintos grupos.

del grupo con malatión (36.84 ± 8.2 g) con respecto al grupo con M + P (35.25 ± 6.8 g), con probióticos (34.10 ± 6.5 g) y el grupo de control (34.05 ± 6.4 g).

La medición del nivel de glucosa reveló cambios en el grupo con malatión al compararlo con los demás grupos, manteniéndose por encima de los niveles considerados normales (70-110 mg/dL) durante la mayor parte del experimento (Figura 3).

La administración crónica de malatión durante 180 días incrementó los niveles séricos de glucosa: grupo con malatión, 122.5 ± 14.5 mg/dL; grupo con M + P, 106.4 ± 6.2 mg/dL; grupo con probióticos, 103.4 ± 4.7 mg/dL; grupo de control, 101.8 ± 5.7 mg/dL (Figura 4).

Discusión

La obesidad y la diabetes son dos de las principales amenazas para la salud pública en México y el mundo. Además de los factores “tradicionales” relacionados con el aumento de peso y el desarrollo de diabetes, como la mala alimentación y el sedentarismo, existe un creciente interés para determinar la contribución de diversos factores.

Recientemente se ha sugerido que la exposición a plaguicidas organofosforados puede influir en el aumento de la incidencia de obesidad y diabetes.¹³ Las personas pueden estar expuestas a los plaguicidas a través de varias rutas, entre las que los alimentos constituyen la principal vía en las personas que no trabajan en la agricultura. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el efecto del consumo crónico de plaguicidas a dosis a las que una persona puede estar expuesta a través del consumo de alimentos.

Diversas investigaciones han señalado que la exposición a plaguicidas organofosforados se vincula con la hiperglucemia debido a cambios hormonales,¹⁴ alteraciones del metabolismo energético,¹⁵ homeostasis de la glucosa (como la estimulación de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis), alteración de la actividad de diversas enzimas (como la glucógeno fosforilasa) y resistencia a la insulina.¹⁶ La exposición subcrónica al malatión demostró que la resistencia a la insulina está relacionada con daño oxidativo e

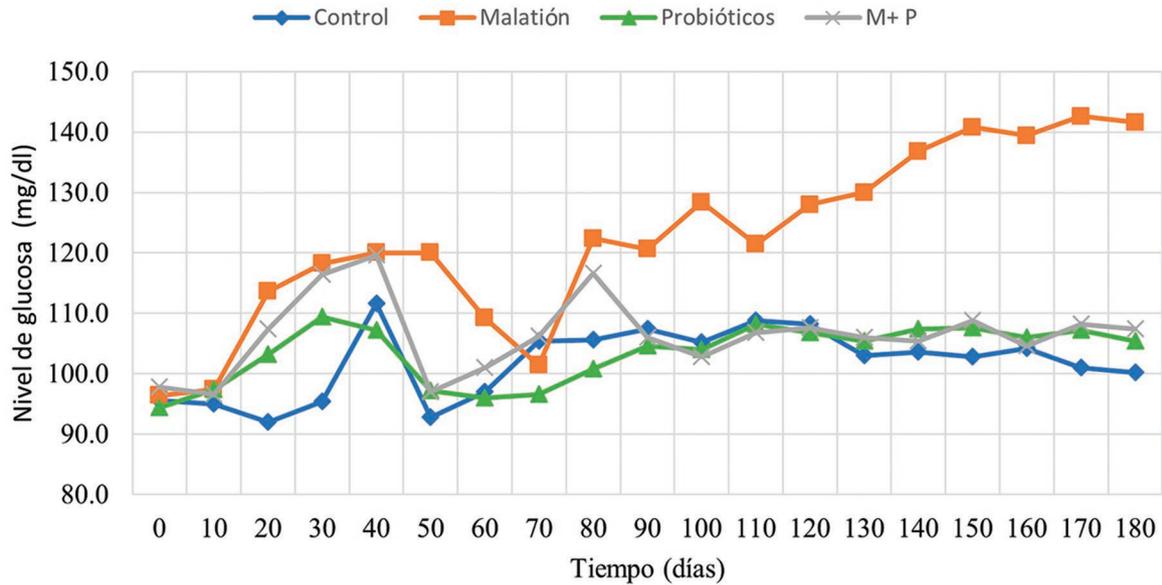


Figura 3. Evolución del nivel de glucosa promedio de los cuatro grupo de ratones durante 180 días.

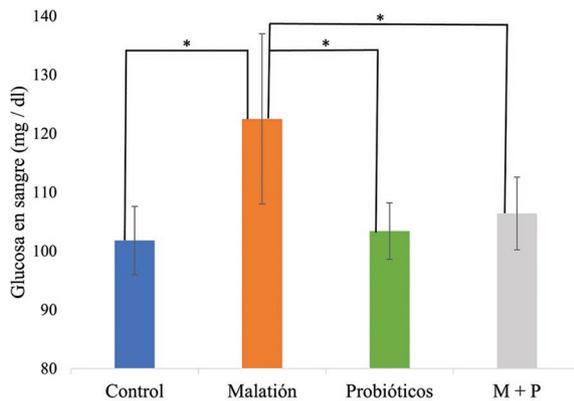


Figura 4. Efecto del malatión y los probióticos en el nivel de glucosa en sangre de ratones durante 180 días. Los datos se expresan como media \pm DE ($n = 5$). Los valores fueron significativos con $*p < 0.0001$ en comparación con el grupo con malatión.

inflamación —inducidos por la generación de radicales libres y la peroxidación lipídica—,¹⁷ que ocasionan daño de órganos, como el páncreas, los músculos y el hígado, y alteran el metabolismo de lípidos, carbohidratos, proteínas y ADN.

Gálvez Ontiveros *et al.*¹⁸ resumieron varios estudios en los cuales se demuestra que la exposición a plaguicidas organofosforados induce inflamación, alteración del metabolismo de lípidos y disbiosis de la microbiota intestinal, la cual lleva a intolerancia a la glucosa y problemas de peso.

Todas las perturbaciones citadas, inducidas por el uso o exposición a plaguicidas, pueden provocar cambios en el peso corporal y niveles de glucosa, por lo cual nos dimos a la tarea de investigar si los plaguicidas a una dosis dentro de los límites máximos de residuos y que represente una exposición real en personas por el consumo de alimentos contaminados, influye en el desarrollo de diabetes u obesidad. En este estudio realizado durante 180 días pudimos observar un incremento en el peso y los niveles de glucosa de ratones tratados con malatión comparados con el grupo de control. En una investigación similar, Lukowicz *et al.*¹⁹ observaron un incremento de peso corporal e hiperglucemia después de la exposición dietética a un coctel de plaguicidas en dosis no tóxicas, resultados coincidentes con los nuestros. No obstante, investigadores como Xiao *et al.*¹⁷ y Czajka *et al.*¹³ han concluido que, a pesar de los diversos trastornos por la exposición a plaguicidas, existen inconsistencias sobre si esta aumenta el riesgo de desarrollar obesidad y diabetes, inconsistencias que pueden deberse a la toxicidad única de cada plaguicida, dosis empleadas, tiempo de exposición, etcétera.

En la segunda parte de nuestro análisis se investigó el efecto de la administración de probióticos sobre los niveles de la glucosa en sangre y el peso corporal de ratones. Diversos análisis han vinculado el consumo de especies probióticas, en particular especies del género *Lactobacillus*, con múltiples beneficios. Se ha

reportado que su administración contribuye a la reducción del estrés oxidativo,¹¹ disminuye la absorción y toxicidad de plaguicidas organofosforados,^{12,20} aumenta o disminuye el peso,²¹ y contribuye al control o mejora de los pacientes con diabetes.^{22,23} Estas propiedades nos llevaron a pensar que pueden servir como una herramienta protectora ante el incremento de peso y niveles de glucosa por el consumo de malatión.

Una cifra comúnmente citada como adecuada en el consumo de probióticos es 10⁸-10⁹ UFC de probióticos/día. Se ha documentado que su efecto se puede potenciar cuando la administración es mayor a ocho semanas o cuando se incluyen múltiples especies de probióticos.²⁴

Son limitados los estudios sobre el uso de probióticos en el tratamiento de los efectos ocasionados por el consumo de alimentos contaminados con residuos de plaguicidas. Arumugam *et al.*¹⁰ determinaron que *Lactobacillus casei* protege contra el estrés oxidativo inducido por malatión. Asimismo, Zhou *et al.*²⁵ observaron que diversas bacterias ácido lácticas, entre ellas *Lactobacillus spp.*, tienen la capacidad de degradar plaguicidas organofosforados, degradación que será mayor cuanto mayor sea la producción de enzima fosfatasa por parte de estas bacterias.

Observamos cambios significativos en el peso o los niveles de glucosa en ratones del grupo de control con respecto a los que recibieron probióticos; no obstante, pudimos apreciar una reducción importante de estos niveles al comparar el grupo que recibió M + P con el grupo con malatión, lo que indica que los probióticos, en particular los del género *Lactobacillus*, podrían servir como un agente protector prometedor contra la toxicidad inducida por la exposición a malatión y los problemas de salud asociados.

Conclusiones

Los resultados muestran que el consumo crónico de alimentos contaminados con residuos de malatión aumenta los niveles de glucosa y el peso, por lo que puede influir en el desarrollo de diabetes y obesidad. Por su parte, el consumo de probióticos puede ayudar a disminuir los efectos generados por la presencia de residuos de malatión en los alimentos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo otorgado a través de una beca doctoral.

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 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. Thompson L, Darwish W. Environmental chemical contaminants in food: review of a global problem. *J Toxicol.* 2019;2019:1-14.
2. Ekremoglu M, Severcan C, Pasaoglu O, Şen B, Pasaoglu H. An investigation of acute effects at various doses of malathion on glucose homeostasis and insulin resistance in rat liver, pancreas and serum. *J Mind Med Sci.* 2020;7:85-93.
3. Ren XM, Kuo Y, Blumberg B. Agrochemicals and obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;515:110926.
4. Sargis R, Simmons R. Environmental neglect: endocrine disruptors as underappreciated but potentially modifiable diabetes risk factors. *Diabetologia.* 2019;62:1811-22.
5. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol.* 2017;91:549-99.
6. Gupta V, Kumar A, Pereira M, Siddiqi N, Sharma B. Anti-inflammatory and antioxidative potential of Aloe vera on the cartap and malathion mediated toxicity in Wistar rats. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:5177.
7. Kotb G, Farag A, Ramadan K, Farid H. Protective role of garlic against malathion induced oxidative stress in male albino rats. *Ind J Anim Res.* 2016;50:324-9.
8. Ghorbani-Taherdehi F, Nikravesh MR, Jalali M, Fazel A, Gorji-Valokola M. Evaluation of the antioxidant effect of ascorbic acid on apoptosis and proliferation of germinal epithelium cells of rat testis following malathion-induced toxicity. *Iran J Basic Med Sci.* 2020;23:569-75.
9. Sirajuddin D, Khan M, Qader A, Iqbal S, Sattar H, Ansari DA. A comparative study on degradation of complex malathion organophosphate using of *Escherichia coli* IES-02 and a novel carboxylesterase. *Int J Biol Macromol.* 2019;145:445-55.
10. Arumugam K, Ganguli A, Balamurugan K. *Lactobacillus casei* stimulates phase-II detoxification system and rescues malathion induced physiological impairments in *Caenorhabditis elegans*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2015;179:19-28.
11. Tian F, Yu L, Zhai Q, Xiao Y, Shi Y, Jiang J, et al. The therapeutic protection of a living and dead *Lactobacillus* strain against aluminum-induced brain and liver injuries in C57BL/6 mice. *PLoS One.* 2017;12:e0175398.
12. Trinder M, McDowell T, Daisley B, Ali SN, Leong H, Sumarah M, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* reduces organophosphate pesticide absorption and toxicity to *Drosophila melanogaster*. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82:1510-6.
13. Czajka M, Matysiak M, Jodłowska B, Sawicki K, Fal B, Drop B, et al. Organophosphorus pesticides can influence the development of obesity and type 2 diabetes with concomitant metabolic changes. *Environ Res.* 2019;178:108685.
14. Mnif W, Ibn A, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8:2265-303.
15. He B, Ni Y, Fu Z. Pesticides-induced energy metabolic disorders. *Sci Total Environ.* 2020;729:139033.

16. Lasram M, Bouzid K, Dhouib I, Annabi A, Elj N, Fazaa S, et al. Lipid metabolism disturbances contribute to insulin resistance and decrease insulin sensitivity by malathion exposure in Wistar rat. *Drug Chem Toxicol.* 2015;38:227-34.
17. Xiao X, Clark J, Park Y. Potential contribution of insecticide exposure and development of obesity and type 2 diabetes. *Food Chem Toxicol.* 2017;105:456-74.
18. Gálvez-Ontiveros Y, Páez S, Monteagudo-Sánchez C, Rivas A. Endocrine disruptors in food: impact on gut microbiota and metabolic diseases. *Nutrients.* 2020;12:1158.
19. Lukowicz C, Ellero-Simatos S, Régnier M, Polizzi A, Lasserre F, Montagner A, et al. Metabolic effects of a chronic dietary exposure to a low-dose pesticide cocktail in mice: sexual dimorphism and role of the constitutive androstane receptor. *Environ Health Perspect.* 2018;126:067007.
20. Feng P, Ye Z, Kakade A, Virk A, Li X, Liu PA. A review on gut remediation of selected environmental contaminants: possible roles of probiotics and gut microbiota. *Nutrients.* 2018;11:22.
21. Drissi F, Merhej V, Angelakis E, El Kaoutari A, Carrière F, Henrissat B, et al. Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection. *Nutr Diabetes.* 2014;4:e109.
22. Khalili L, Alipoor B, Asghari M, Hassanaliou T, Mesgari M, Faraji I. Probiotic assisted weight management as a main factor for glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11.
23. Venkataraman R, Jose P, Jose J. Impact of probiotics on health-related quality of life in type II diabetes mellitus: a randomized single-blind, placebo controlled study. *J Nat Sci Biol Med.* 2019;10:2-7.
24. Estrada-Riega I, Vizzuett-Cienfuegos KA, Cruz-Vidaños JC. Uso de probióticos para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Hosp Juárez Mex.* 2019;86:202-5.
25. Zhou XW, Zhao XH. Susceptibility of nine organophosphorus pesticides in skimmed milk towards inoculated lactic acid bacteria and yogurt starters. *J Sci Food Agric.* 2015;95:250-66.

Factores asociados a dermatoporosis en una muestra de pacientes geriátricos en México

Urania del R. Castillo-Cruz, Juan D. Cortés-García, Juan P. Castanedo-Cázares, Diana Hernández-Blanco y Bertha Torres-Álvarez*

Departamento de Dermatología, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Resumen

Introducción: La dermatoporosis es un síndrome crónico de fragilidad cutánea, caracterizado por atrofia, púrpura y pseudo-cicatrices en piel. **Objetivo:** Determinar los factores asociados a dermatoporosis en una muestra de sujetos ≥ 60 años. **Métodos:** Estudio observacional, transversal, descriptivo y analítico de sujetos ≥ 60 años a quienes se realizó historia clínica, exploración física y aplicación de un autocuestionario diagnóstico de dermatoporosis. Para determinar los factores asociados se realizó análisis de regresión logística multivariado. **Resultados:** En 315 sujetos, la prevalencia de dermatoporosis fue de 29 %; 70 % fue del sexo femenino. Los factores asociados fueron edad > 75 años ($p = 0.001$), exposición solar prolongada ($p = 0.002$), ingesta de anticoagulantes/antiplaquetarios ($p = 0.004$), esteroides orales ($p = 0.03$) y enfermedad renal crónica ($p = 0.03$); así como, edad materna > 40 años en el último parto ($p = 0.02$), lactancia > 7 meses por embarazo y lactancia acumulada > 18 meses ($p = 0.01$). Se relacionaron con su ausencia, edad < 20 años en el primer embarazo y menopausia después de los 45 años. La correlación entre la autovaloración y el diagnóstico clínico fue muy alta (0.95, $p < 0.001$). **Conclusiones:** Los factores de riesgo asociados a dermatoporosis fueron similares a los previamente reportados.

PALABRAS CLAVE: Dermatoporosis. Envejecimiento cutáneo. Fotoenvejecimiento. Púrpura senil.

Factors associated with dermatoporosis in a sample of geriatric patients in Mexico

Abstract

Introduction: Dermatoporosis is a chronic cutaneous fragility syndrome, characterized by skin atrophy, purpura and pseudo-cicatrices. **Objective:** To determine factors associated with dermatoporosis in a sample of subjects aged ≥ 60 years. **Methods:** Observational, cross-sectional, descriptive, analytical study of subjects aged ≥ 60 years who underwent history taking, physical examination and application of a self-administered dermatoporosis diagnostic questionnaire. To determine the associated factors, a multivariate logistic regression analysis was used. **Results:** In 315 evaluated subjects, the prevalence of dermatoporosis was 29%; 70% were females. Associated risk factors were age > 75 years ($p = 0.001$), prolonged sun exposure ($p = 0.002$), use of anticoagulants/antiplatelet medications ($p = 0.004$), oral steroids ($p = 0.03$) and chronic kidney disease ($p = 0.03$); as well maternal age > 40 years at last pregnancy ($p = 0.02$), breastfeeding for > 7 months per pregnancy and > 18 cumulative months ($p = 0.01$). Age < 20 years at first pregnancy and menopause after 45 years were related to dermatoporosis absence. The correlation between self-assessment and clinical diagnosis was considerably high (0.95, $p < 0.001$). **Conclusions:** The risk factors associated with dermatoporosis were similar to those previously reported.

KEYWORDS: Dermatoporosis. Skin aging. Photo-aging. Senile purpura.

*Correspondencia:

Bertha Torres-Álvarez

E-mail: torresmab@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: 14-07-2022

Fecha de aceptación: 01-09-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000235

Gac Med Mex. 2023;159:50-55

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

En el Censo de Población y Vivienda de 2020 (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática) se informa que las personas mayores de 60 años constituyen 6.4 % de la población en México.¹ También se halló que la natalidad se redujo de 2 234 039 nacimientos en 2015, a 1 629 211 en 2020.² Por lo tanto, se prevé que la proporción de adultos mayores aumente y las patologías de la población geriátrica sean más frecuentes en el futuro.

El envejecimiento cutáneo es resultado tanto de factores intrínsecos (genéticos y cronológicos), como extrínsecos (exposición solar, tabaquismo, radiación ionizante, nutrición, etcétera). El factor que más contribuye al envejecimiento de la piel es la radiación solar, ya que contribuye en hasta 80 % del proceso conocido como fotoenvejecimiento,³ el cual se caracteriza por arrugas profundas, lentigos, telangiectasias, pigmentación moteada, textura áspera y pérdida de la elasticidad.³

La dermatoporosis (DP) es un síndrome de fragilidad cutánea que acompaña al envejecimiento cronológico; cuando existe fotoenvejecimiento asociado se denomina dermatoporosis primaria,⁴ si se asocia al uso prolongado de esteroides tópicos y sistémicos, se considera dermatoporosis secundaria.⁴ En países europeos, la prevalencia oscila entre 30 y 37 % en personas mayores de 65 años, con predominio en mujeres.^{5,6}

La DP se asocia a la reducción de los componentes de la matriz extracelular, como el ácido hialurónico, el colágeno, las fibras elásticas y el hialurosoma.⁷ Esta última estructura está constituida por el receptor de ácido hialurónico CD44, el factor de crecimiento epidérmico fijador de heparina (HB-EGF), el receptor HB-EGF erbB1 y el ácido hialurónico sintasa 3. Participa entre otras funciones, en la secreción de ácido hialurónico y factor de crecimiento epidérmico; se encuentra en los filopodios de los queratinocitos.⁸ La DP también se ha asociado a ingesta de anticoagulantes y enfermedad renal crónica;⁹ su prevalencia es mayor en pacientes con antecedentes de dermatitis atópica y enfermedades ampollas, posiblemente por el uso crónico de esteroides tópicos y sistémicos.^{5,6}

Un factor que aumenta el envejecimiento cutáneo es el estrés oxidativo. La radiación ultravioleta, el tabaquismo y la enfermedad renal crónica incrementan la



Figura 1. En la dermatoporosis etapa I se observa piel atrófica, circulación venosa por delgadez de tejidos blandos, púrpura, manchas hiperpigmentadas y pseudocicatrices fibrosas blanquecinas.



Figura 2. En la dermatoporosis etapa II, las manifestaciones consisten en laceraciones (flechas roja y azul), piel atrófica, púrpura y manchas hiperpigmentadas.

oxidación, contribuyendo al envejecimiento cutáneo y sistémico.^{10,11}

De igual forma, el embarazo puede acelerar el envejecimiento cutáneo, ya que a mayor número de embarazos a término, menores niveles séricos de estrógeno, con reducción de glucosaminoglucanos y ácido hialurónico, y mayor número de arrugas en la piel.¹²

Las manifestaciones de la DP inician a los 60 años, siendo más notorias entre los 70 y 90 años.⁴ Se caracterizan por atrofia epidérmica, púrpura senil y pseudocicatrices estrelladas en la parte externa de antebrazos y zonas fotoexpuestas (Figura 1).⁴ La púrpura senil es un marcador temprano, consecuencia de trauma mínimo o espontáneo en piel debido a fragilidad vascular, con pigmentación marrón residual.^{5,7} Las pseudocicatrices estrelladas son consecuencia de laceraciones dérmicas (Figura 2). La complicación más severa es el hematoma disecante secundario a hemorragias masivas entre la dermis y el tejido graso subcutáneo, ya que pueden generar necrosis.^{5,7} Por lo tanto, la DP se clasifica en cuatro estadios según la gravedad de sus manifestaciones:^{5,7}

Tabla 1. Cuestionario de autodiagnóstico de dermatoporosis

En estas partes del cuerpo...	Escote		Brazos	
¿Tiene la piel seca?	No	Sí = 1 punto	No	Sí = 1 punto
¿Observa manchas de pigmentación?	No	Sí = 1 punto	No	Sí = 1 punto
¿Tiene venas visibles?	No	Sí = 1 punto	No	Sí = 1 punto
¿Se le forman arrugas?	No	Sí = 1 punto	No	Sí = 1 punto
¿Se le hacen moretones con facilidad?	No	Sí = 1 punto	No	Sí = 1 punto
¿Nota dificultad para cicatrizar?	No	Sí = 1 punto	No	Sí = 1 punto
En general, observa signos de envejecimiento de la piel en...	Leves	Moderados	Marcados	Muy marcados
Escote	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Manos	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos

Cuestionario diseñado por Saurat et al. para el autodiagnóstico de dermatoporosis, que se formula al obtener signos positivos en los distintos estadios y una suma total igual o mayor a 11 puntos.

- Estadio I, incluye atrofia, púrpura y pseudocicatrices.
- Estadio II, se añaden laceraciones menores a 3 cm.
- Estadio III, se adicionan laceraciones mayores a 3 cm.
- Estadio IV, se presentan hematomas disecantes.

En México se desconocen la prevalencia y los factores de riesgo relacionados con la DP, así como la utilidad del autocuestionario para su diagnóstico. Por lo tanto, se realizó el presente estudio como referencia para investigaciones posteriores.

Métodos

De agosto de 2019 a abril de 2020 se incluyeron 315 pacientes mayores de 60 años que acudieron al Departamento de Dermatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, en San Luis Potosí, México, mediante un muestreo no probabilístico consecutivo. A todos los participantes se les realizó historia clínica general, exploración física y aplicación de un autocuestionario validado para el diagnóstico de DP (Tabla 1).⁶ El estudio fue aprobado por el comité del hospital con registro 98-19 y registro público NCT05037604. Todos los sujetos firmaron carta de consentimiento informado antes de la valoración clínica.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional transversal analítico de casos y controles. La muestra fue obtenida en un lugar y tiempo determinado para asegurar representatividad, simultaneidad y homogeneidad.

Mediante el apareamiento por frecuencias se analizaron las características de los casos con DP y de los individuos sin DP que fungieron como grupo de control. El diagnóstico de DP fue confirmado o excluido por un dermatólogo certificado en todos los sujetos. Los datos evaluados incluyeron edad, sexo, ocupación, tabaquismo, enfermedad renal crónica, antecedentes de exposición solar, uso crónico de esteroides tópicos y/u orales o anticoagulantes; número de gestas, partos, abortos, cesáreas, edad al nacimiento del primer hijo, edad al nacimiento del último hijo, lactancia acumulada y por embarazo.

Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se consideró una prevalencia de DP aproximada de 30 % en mayores de 60 años, conforme a estudios en otras poblaciones. Se utilizó un análisis multivariado de regresión logística con un índice de confianza de 95 % y un error de 5 %. Se incluyeron 300 personas, entre las que se estimó encontrar al menos a 100 individuos con DP y el resto constituiría el grupo de control. Para los análisis descriptivos se usaron medidas de tendencia central. La relación de los factores asociados se determinó con un análisis de regresión logística multivariado mediante el programa PRIMER v6 con el paquete PERMANOVA (PRIMER-e, Albany, Auckland, Nueva Zelanda). Las variables categóricas nominales se analizaron con la prueba exacta de Fisher o chi cuadrada. Para la correlación entre el autodiagnóstico y diagnóstico clínico se empleó la prueba de Spearman. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Tabla 2. Características demográficas de 315 sujetos estudiados, casos y controles

Característica	Casos (n = 91, 29 %)		Controles (n = 224, 71 %)		p
	n	%	n	%	
Edad en años					
60-74	36	40	162	72	< 0.001
≥ 75	55	60	62	28	< 0.001
Sexo					
Femenino	64	70	165	74	0.64
Masculino	27	30	59	26	0.64
Ocupación					
Agricultura	20	22	28	13	0.05
Hogar	37	41	82	37	0.58
Otros oficios	23	25	67	30	0.49
Profesional	11	12	46	20	0.11

Se observa diferencia en la edad de los sujetos al realizar una cohorte a los 75 años, aunque todos los participantes fueron mayores de 60 años. En el análisis de regresión logística multivariado el valor significativo se estableció con $p < 0.001$.

Tabla 3. Análisis comparativo de los factores ginecoobstétricos en dermatoporiasis

Factor de riesgo	Caso (n = 28, 47.4 %)		Controles (n = 31, 52.5 %)		RM (IC 95 %)	p
	n	%	n	%		
Primera menstruación (> 12 años)	18	64	19	61	0.89 (0.3-2.5)	0.81
Última menstruación (≥ 45 años)	13	46	25	81	4.8 (1.5-15.3)	0.01
Embarazos (≥ 4)	19	68	17	54	1.5 (0.6-1.9)	0.44
Abortos (> 1)	13	46	10	32	1.59 (0.5-1.9)	0.39
Edad al primer hijo (< 20 años)	14	50	25	80	4.16 (1.3-13.2)	0.02
Edad al último hijo (> 40 años)	13	46	7	22	3.9 (1.3-12.1)	0.02
Lactancia > 7 meses	18	64	11	35	3.2 (1.3-7.9)	0.01
Lactancia acumulada > 18 meses	20	73	6	19	6.2 (1.6- 23.7)	0.01

En el análisis de regresión logística multivariado, el valor significativo se estableció con $p < 0.05$ (resaltado). RM: razón de momios; IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %.

Resultados

Se valoraron 315 pacientes (Tabla 2); de ellos, 91 se diagnosticó con DP, para una prevalencia de 29 % en la muestra estudiada. Un total de 224 pacientes (71 %) no mostraron evidencia de DP. La proporción de pacientes mayor o igual a 75 años fue más alta en el grupo con DP que el control (60 % *versus* 28 %). Del grupo con DP, 64 fueron del sexo femenino (70 %) y 27 del masculino (30 %). En cuanto a su ocupación, 37 pacientes refirieron dedicarse al hogar (41 %), 20 a la agricultura (22 %), 23 a otros oficios (25 %) y solo 11 realizaban actividades profesionales (12 %).

En el análisis comparativo de los factores ginecoobstétricos (Tabla 3), se encontró que la edad materna

mayor a 40 años al momento de tener el último hijo ($p = 0.02$) estuvo asociada a la presencia de DP. En cambio, la población sin DP mostró en su mayoría una edad materna menor a 20 años al tener el primer hijo y menopausia posterior a los 45 años. De las pacientes con DP y embarazos previos, el análisis comparativo en relación con los antecedentes de lactancia demostró mayor asociación a DP si proporcionaron lactancia más de siete meses en cada embarazo y si el tiempo acumulado de lactancia fue mayor a 18 meses ($p = 0.01$).

El análisis multivariado de los factores de riesgo propuestos en pacientes con DP mostró mayor probabilidad de edad avanzada (> 75 años: 61 % *versus* 27 %, $p = 0.001$), seguida por exposición solar importante (77 % *versus* 58 %, $p = 0.002$), uso crónico de

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a dermatoporosis

Factor de riesgo	Caso (n = 91, 28.8 %)		Controles (n = 223, 71.1 %)		RM (IC 95 %)	p
	n	%	n	%		
Sexo						
Femenino	64	70	165	74	1.1 (0.6-1.6)	0.64
Masculino	27	30	58	26	1.2 (0.6-2.06)	0.60
Edad en años (≥ 75)	56	61	61	27	4.2 (2.5-7.1)	0.001
Tabaquismo	22	24	53	24	1.02 (0.6-1.8)	0.93
Enfermedad renal crónica	11	12	14	6	2.05 (1.5-5.5)	0.03
Exposición solar	70	77	129	58	2.4 (1.4-4.2)	0.002
Esteroides tópicos	8	9	16	7	1.2 (0.5-3)	0.79
Esteroides orales	12	13	13	6	2.6 (1.1-6.2)	0.03
Uso de anticoagulantes y antiplaquetarios orales	36	40	51	23	2.2 (1.3-3.7)	0.004

En el análisis de regresión logística multivariado, el valor significativo $p < 0.05$ aparece resaltado. RM: razón de momios; IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %.

anticoagulantes y antiplaquetarios orales (40 % *versus* 23 %, $p = 0.004$), uso crónico de esteroides orales (13 % *versus* 6 %, $p = 0.03$) y enfermedad renal (12 % *versus* 6 %, $p = 0.03$) (Tabla 4).

Por último, la correlación de los resultados del diagnóstico mediante el cuestionario de autoevaluación y el del médico especialista mostró que eran similares (0.95, $p < 0.001$).

Discusión

Encontramos que la DP en nuestro medio presentó una menor prevalencia comparada con estudios en otras poblaciones.^{5,6} Lo anterior puede deberse a que los fototipos más frecuentes en nuestros habitantes son el III, IV y V,¹³ lo que traduce mayor tolerancia a la radiación solar en comparación con los fototipos I y II.¹³

Se observó que la prevalencia entre sexos fue distinta, ya que la proporción de mujeres fue superior al doble de los hombres, hallazgo similar al informado en otros estudios.^{5,6} De igual forma, la edad, fotoexposición crónica e ingesta crónica de anticoagulantes/antiplaquetarios mostraron la asociación más importante para el desarrollo de DP. En tanto, la ingesta de esteroides orales y la enfermedad renal crónica revelaron asociación significativa, pero débil.

Considerando que la DP fue más frecuente en las mujeres, el análisis de las características ginecoobstétricas mostró hallazgos interesantes: la edad materna mayor de 40 años al momento de tener el último hijo, el amamantamiento superior a siete meses en cada embarazo y el tiempo acumulado de lactancia mayor

de 18 meses fueron variables que se relacionaron con su presencia; por el contrario, la edad materna menor a 20 años al concebir el primer hijo, así como la menopausia después de los 45 años se asociaron a la ausencia de esta condición.

Estos hallazgos podrían relacionarse con que las mujeres que han tenido hijos desarrollan niveles más altos de globulina fijadora de hormonas sexuales, condicionando menor biodisponibilidad de estradiol libre con mayor envejecimiento cutáneo y fragilidad cutánea.¹² Sin embargo, en el presente estudio no identificamos que el número de embarazos fuera un factor de riesgo para DP, pero que la edad materna mayor de 40 años al momento de tener el último hijo constituyera un factor de riesgo podría deberse a la suma de factores que condicionan tanto el envejecimiento extrínseco como el intrínseco.

La lactancia mayor a seis meses por embarazo y la acumulada mayor a 18 meses como factores de riesgo podrían relacionarse con el mayor gasto energético diario de esta condición. Si consideramos que la lactancia puede prolongarse varios años, su costo energético puede superar considerablemente el del mismo embarazo.¹⁴ Aunado a este déficit, podría existir alguna otra carencia de nutrientes específicos indispensables para la síntesis de componentes cutáneos.¹⁵ Lo anterior podría resultar en un envejecimiento precoz o patológico en las mujeres, a diferencia del masculino.

Aun cuando en México existe una menor prevalencia de piel clara que en los países europeos, las personas con DP presentaron los mismos factores

asociados y comorbilidades que en otras latitudes. Si bien en el país cerca de 50 % de la población solo concluye la educación básica¹⁶ y en el estado de San Luis Potosí la escolaridad promedio es de nueve años,¹⁶ corroboramos la utilidad del instrumento auto-diagnóstico para DP en nuestro medio, a pesar de que la DP es una enfermedad poco reconocida no solo entre los dermatólogos y médicos de primer contacto, sino también entre la población general. El cuestionario de autovaloración constituye una forma sencilla de diagnosticar y promover entre los pacientes la búsqueda de atención médica oportuna.

Conclusiones

Los factores de riesgo asociados a DP en la población estudiada fueron similares a los encontrados en otras poblaciones, siendo los más relevantes la edad mayor a 75 años y la fotoexposición crónica. Se hallaron factores ginecoobstétricos asociados a mayor riesgo, como la edad mayor de 40 años al momento del último embarazo y la lactancia prolongada, por lo que se justifica la ampliación de estudios para corroborar los hallazgos de esta investigación.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de Dalia Cruz Sotomayor, Adelina López Rodríguez y Alejandra Banda Aguilar por apoyar con la inclusión de pacientes.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Los autores declaran que este estudio fue financiado con recursos del Departamento de Dermatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en San Luis Potosí, México.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Censos de población y vivienda [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2021.
2. Estadísticas de natalidad [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2021.
3. Han A, Chien AL, Kang S. Photoaging. *Dermatol Clin*. 2014;32:291-9.
4. Kaya G, Kaya A, Sorg O, Saurat JH. Dermatoporosis: a further step to recognition. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:189-91.
5. Kluger N, Impivaara S. Prevalence of and risk factors for dermatoporosis: a prospective observational study of dermatology outpatients in a Finnish tertiary care hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:447-50.
6. Saurat JH, Mengeaud V, Georgescu V, Coutanceau C, Ezzedine K, Taïeb C. A simple self-diagnosis tool to assess the prevalence of dermatoporosis in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1380-6.
7. Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome. Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential treatments. *Dermatology*. 2007;215:284-94.
8. Barnes L, Ino F, Jaunin F, Saurat JH, Kaya G. Inhibition of putative hyalurosomes platform in keratinocytes as a mechanism for corticosteroid-induced epidermal atrophy. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1017-26.
9. Dyer JM, Miller RA. Chronic Skin fragility of aging: current concepts in the pathogenesis, recognition, and management of dermatoporosis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11:13-8.
10. Calderón-Garciduenas L. Smoking and cerebral oxidative stress and air pollution: a dreadful equation with particulate matter involved and one more powerful reason not to smoke anything! *J Alzheimer's Dis*. 2016;54:109-12.
11. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease-potential therapeutic role of minerals, vitamins and plant-derived metabolites. *Int J Mol Sci*. 2019;30:21:263.
12. Youn CS, Kwon OS, Won CH, Hwang EJ, Park BJ, Eun HC, et al. Effect of pregnancy and menopause on facial wrinkling in women. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:419-24.
13. Castanedo-Cázar JP, Torres-Alvarez B, Sobrevilla-Ondarza S, Ehnis-Pérez A, Gordillo-Moscoco A. Estimación del tiempo de exposición solar para quemadura en población mexicana. *Gac Med Mex*. 2012;148:243-7.
14. Butte NF, Hopkinson JM, Mehta N, Moon JK, Smith EOB. Adjustments in energy expenditure and substrate utilization during late pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:299-307.
15. Institute of Medicine. Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation. *Nutrition during lactation*. EE. UU.: National Academies Press; 1991.
16. Censos y conteos de población y vivienda [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2021.

Los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 están asociados a circuitos inflamatorios aberrantes en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

Luis M. Amezcua-Guerra,^{1*} Luis F. Pérez-García,² Valentín Jiménez-Rojas,¹ Ricardo Márquez-Velasco¹ y Luis H. Silveira³

¹Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Ciudad de México, México; ²Departamento de Reumatología, Erasmus Medical Center, University Medical Center, Róterdam, Países Bajos; ³Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 son marcadores de varias enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS). **Objetivo:** Evaluar si los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 están relacionados con anomalías en los circuitos inflamatorios. **Métodos:** Estudio transversal de pacientes consecutivos y ambulatorios con ERAS. Los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y la proteína amiloide sérica se midieron mediante ELISA; los paneles para 18 citocinas y nueve quimiocinas se analizaron en una plataforma de lectura Luminex; la proteína C reactiva (hs-CRP) y el complemento se midieron mediante nefelometría. **Resultados:** Se incluyeron 167 pacientes, 143 con lupus eritematoso sistémico (LES), 16 con síndrome de Sjögren primario y ocho con esclerosis sistémica; 41 fueron positivos para anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 (24 %). Los pacientes con anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 tuvieron niveles séricos más altos de IL-2, IL-4, IL-6, GM-CSF, IL-21, IL-22, hs-CRP y quimiocinas CCL4, CXCL8, CXCL10 y CXCL12; y más bajos de complemento C4. Los títulos de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 correlacionaron positivamente con IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-21, IL-22, CXCL10 y hs-CRP; y negativamente con complemento C3 y C4. Al incluir solo LES, no se identificó asociación entre los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y la actividad de la enfermedad o la afectación específica de órganos. **Conclusiones:** Los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 se asocian a circuitos aberrantes de citocinas y niveles elevados de moléculas angiogénicas y quimioatrayentes de neutrófilos y monocitos, lo que sugiere un papel activo de esos anticuerpos en las ERAS.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpos anti-Ro52/TRIM21. Citocinas. Inflamación. Quimiocinas.

Anti-Ro52/TRIM21 antibodies are associated with aberrant inflammatory circuits in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases

Abstract

Introduction: Anti-Ro52/TRIM21 antibodies are markers for several systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD). **Objective:** To assess whether anti-Ro52/TRIM21 antibodies are related to abnormalities in inflammatory circuits. **Methods:** Cross-sectional study of consecutive outpatients with SARD. Anti-Ro52/TRIM21 antibodies and serum amyloid A protein were measured by ELISA; panels for 18 cytokines and nine chemokines were analyzed on a Luminex reading platform, while high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and complement were measured by nephelometry. **Results:** Among 167

*Correspondencia:

Luis M. Amezcua-Guerra
E-mail: lmamezcua@gmail.com

Fecha de recepción: 08-09-2022

Fecha de aceptación: 20-09-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000299

Gac Med Mex. 2023;159:56-65

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/>).

included patients, 143 had systemic lupus erythematosus (SLE), 16 had primary Sjögren's syndrome and eight had systemic sclerosis; 41 (24%) were positive for anti-Ro52/TRIM21 antibodies. Patients with anti-Ro52/TRIM21 antibodies had higher serum levels of IL-2, IL-4, IL-6, GM-CSF, IL-21, IL-22, hs-CRP and chemokines CCL4, CXCL8, CXCL10 and CXCL12, but lower levels of complement C4. Anti-Ro52/TRIM21 antibody titers were positively correlated with IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-21, IL-22, CXCL10, and hs-CRP, and negatively with complement C3 and C4. When only SLE patients were included, no association was identified between anti-Ro52/TRIM21 antibodies and disease activity or organ-specific involvement. **Conclusions:** Anti-Ro52/TRIM21 antibodies are associated with aberrant cytokine circuits and elevated levels of angiogenic molecules and neutrophil and monocyte chemoattractants, which suggests an active role for these antibodies in SARD.

KEYWORDS: Anti-Ro52/TRIM21 antibodies. Cytokines. Inflammation. Chemokines.

Introducción

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) son trastornos complejos en los que factores como la luz ultravioleta, las infecciones, las hormonas y los adyuvantes actúan como desencadenantes para iniciar mecanismos inmunitarios aberrantes en individuos genéticamente susceptibles.¹ Las ERAS se caracterizan por la pérdida de los puntos de control inmunitario y la activación descontrolada de células efectoras. Este funcionamiento inmunitario aberrante se traduce en anomalías en los circuitos de citocinas y en la producción de autoanticuerpos, que forman el sustrato fisiopatológico del daño tisular y orgánico que define a dichas enfermedades.¹

La molécula TRIM21 es una proteína de 52 kDa (Ro52) reconocida por los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21, marcadores serológicos encontrados frecuentemente en pacientes con ERAS.² Como miembro de la familia de proteínas con motivo tripartito, TRIM21 se compone de un dominio RING, una secuencia de caja B de tipo 2 y una región helicoidal. TRIM21 es la enzima ubiquitina ligasa E3, que participa en las modificaciones postraduccionales que conducen a la proteólisis en el proteasoma.³ Después de su activación por una enzima activadora (E1), la ubiquitina se transfiere a una enzima de conjugación (E2), desde donde se transfiere a la proteína diana por la ligasa E3. Este proceso da como resultado la poliubiquitinación de la proteína diana, con la consiguiente captura y degradación por parte del proteasoma (Figura 1).⁴ TRIM21 media la ubiquitinación de múltiples proteínas, incluidos los factores reguladores de interferón (IRF) y el factor nuclear kappa B (NF-κB).^{3,5} Por lo tanto, TRIM21 es un potente regulador de la producción de citocinas y su interrupción funcional conduce a mayor producción de interleucinas e interferones.^{4,6,7}

Se ha demostrado la interacción de los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 con su blanco antigénico dentro de células vivas (líneas celulares e hibridomas).^{2,8} Esta interacción conduce a la pérdida de la función reguladora de TRIM21, con el consiguiente aumento de la producción de inmunoglobulinas y mediadores inflamatorios solubles.⁷ Sin embargo, aún no se han identificado los circuitos de citocinas predominantemente afectados por la presencia de anticuerpos circulantes anti-Ro52/TRIM21 en pacientes con ERAS, ni si estos anticuerpos pueden influir en los niveles séricos de otras moléculas inflamatorias como las quimiocinas y las pentraxinas.

Métodos

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", un hospital de tercer nivel dedicado a la docencia universitaria. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES),⁹ síndrome de Sjögren primario (SSp)¹⁰ o esclerosis sistémica (ES).¹¹ Se excluyeron pacientes con superposición autoinmune y conectivopatía indiferenciada o enfermedad mixta del tejido conectivo, aunque se permitió la superposición con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Ningún paciente tenía una infección clínicamente aparente. No se incluyeron mujeres embarazadas o puérperas e individuos con antecedente de neoplasia, insuficiencia renal crónica o infección por virus de la hepatitis B o C, o virus de la inmunodeficiencia humana.

El estudio siguió las directrices de la Declaración de Helsinki y el protocolo (No. 16-960) fue aprobado por los comités de investigación y ética del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Los pacientes firmaron el consentimiento informado y autorizaron el uso de datos clínicos y muestras biológicas con fines de investigación.

En el reclutamiento, los pacientes fueron examinados por el mismo reumatólogo y se evaluaron estudios

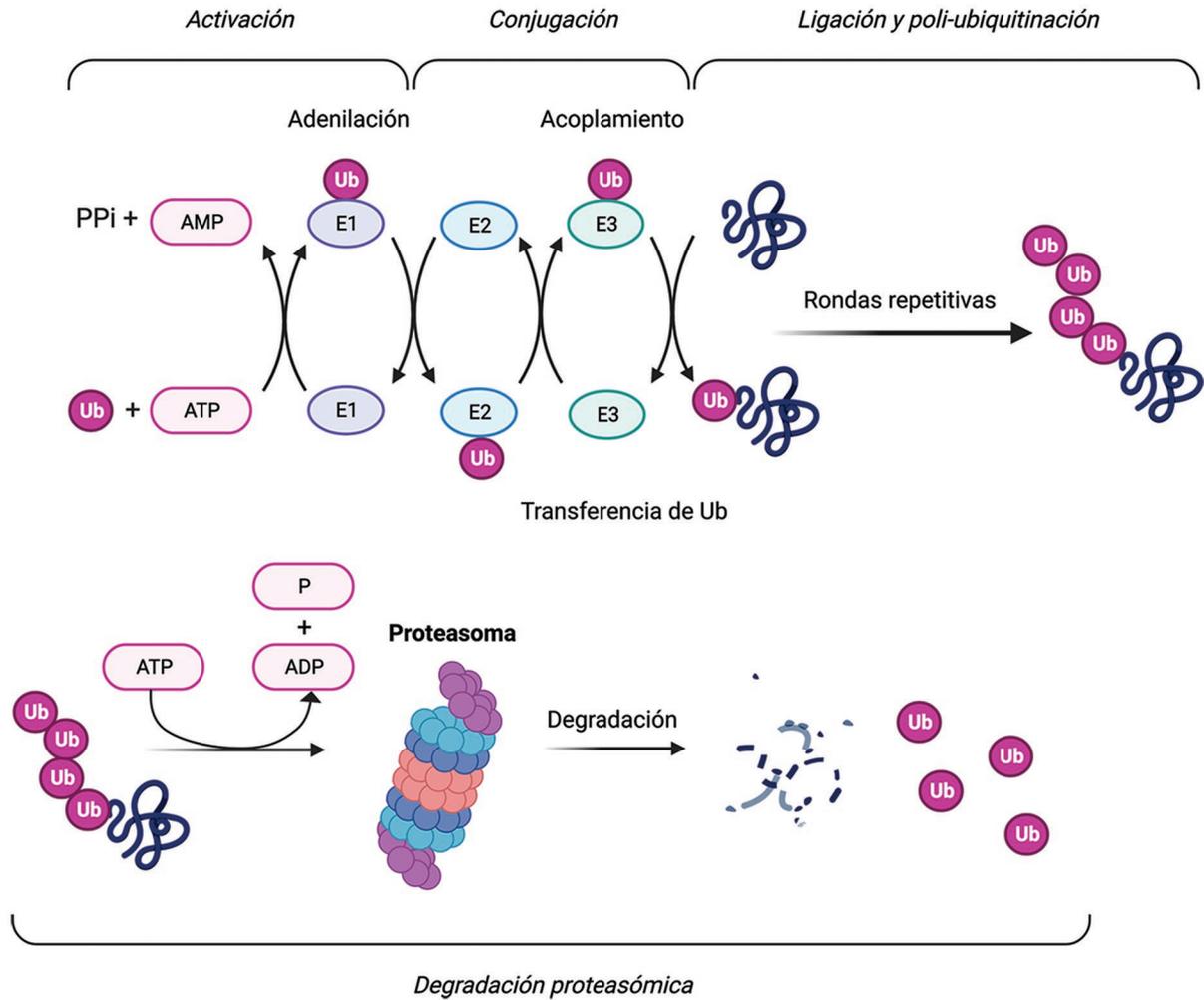


Figura 1. Sistema de ubiquitinación de proteínas para la degradación proteosómica. Primero, la enzima activadora E1 activa a la ubiquitina usando ATP y la transfiere a la enzima conjugadora E2. Por su parte, la enzima ligasa E3 reconoce un sustrato proteico y recluta a la enzima E2 para catalizar la transferencia de ubiquitina desde E2 al sustrato proteico. Después de repetidas rondas de ligación y ubiquitinación, el sustrato proteico poliubiquitinado se transfiere a un complejo de proteasa dependiente de ATP, llamado proteasoma, que degrada a las proteínas dañadas o mal plegadas en polipéptidos más pequeños. Creado con BioRender.com.

radiográficos y de laboratorio. En pacientes con LES, la actividad de la enfermedad se determinó mediante el índice SLEDAI-2K.¹² La afectación específica de órganos se evaluó conforme a las definiciones preestablecidas.¹³

Los sueros se obtuvieron de sangre venosa por centrifugación (600 g, 15 minutos, 4 °C) y se almacenaron a -70 °C hasta su uso. Cada alícuota se descongeló en condiciones estándar para medir los diferentes mediadores en procesos independientes. Los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 (Orgentec Diagnostika, Alemania; corte para positividad en 25 U/mL) y la proteína amiloide A sérica (ThermoFisher Scientific, Estados Unidos; rango 9.4-600 ng/mL) se cuantificaron mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Las citocinas se

midieron con un panel 18-Plex Human ProcartaPlex y las quimiocinas con un panel 9-Plex Human ProcartaPlex (ThermoFisher) en una plataforma de lectura Luminex (MagPix, Luminex Corp., Estados Unidos). La proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) y las proteínas del complemento C3 y C4 se midieron mediante nefelometría (Beckman Coulter, Estados Unidos).

La distribución de datos se evaluó mediante la prueba de D'Agostino-Pearson. De acuerdo con la distribución observada, las medianas (y los valores mínimos y máximos) se utilizaron como descriptores para las variables continuas; para las discretas se utilizaron proporciones y porcentajes. Las diferencias entre grupos (muestras independientes) se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney; las diferencias entre

Tabla 1. Principales datos clínicos y de laboratorio de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

Datos clínicos y de laboratorio	Total (n = 167)		Anticuerpos anti-Ro52/TRIM21				p
	Mediana	Mín-máx.	Positivos (n = 41)		Negativos (n = 126)		
			Mediana	Mín-máx.	Mediana	Mín-máx.	
Edad en años	41	18-81	45	19-79	39	18-81	0.100
Años de evolución	6	3-12	4	1-18	6	1-41	0.028
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.7	15.2-40.4	24.9	17.9-40.4	24.4	15.2-37.3	0.816
Estudios de laboratorio							
Leucocitos (× 10 ³ /mm ³)	5.7	2.6-14.8	4.9	2.6-14.8	5.8	2.7-13.0	0.090
Neutrófilos (× 10 ³ /mm ³)	3.3	1.3-13.3	2.7	1.3-13.3	3.3	1.3-9.8	0.201
Plaquetas (× 10 ³ /mm ³)	227	32-595	227	87-595	226	32-400	0.878
Hemoglobina (g/dL)	13.6	6.0-20.3	13.5	7.6-20.3	13.7	6.0-19.1	0.324
Creatinina (mg/dL)	0.7	0.3-13.9	0.7	0.3-6.9	0.7	0.3-13.9	0.564
Nitrógeno ureico (mg/dL)	14.3	4.8-81.9	12.9	4.8-75.8	14.5	6.6-81.9	0.423
VSG (mm/h)	10	1-140	14	4-119	10	1-140	0.166
Complemento C3 (mg/L)	94.4	11.9-150.1	92.7	11.9-135.9	94.9	23.1-150.1	0.062
Complemento C4 (mg/L)	15.7	1.5-43.8	13.4	1.7-29.0	17.0	1.5-43.8	0.003
	n	%	n	%	n	%	
Sexo femenino	149	89	38	92	111	88	0.566
Enfermedad autoinmune							
Lupus eritematoso sistémico	143	85	28	68	115	91	0.001
Síndrome de Sjögren primario	16	9	8	19	8	6	
Esclerosis sistémica	8	4	5	12	3	2	
Hipertensión arterial sistémica	59	35	13	31	46	36	0.707
Diabetes	12	7	2	4	10	7	0.732
SAF	31	18	4	9	27	21	0.109
Tratamiento							
Glucocorticoides	80	119	18	43	62	49	0.592
Hidroxicloroquina	121	72	23	56	98	77	0.009
Ciclofosfamida	42	25	9	21	33	26	0.681
Micofenolato de mofetilo	47	28	14	34	33	26	0.325
Azatioprina	37	22	5	12	32	25	0.086
Metotrexato	35	20	10	24	25	19	0.516
Anticuerpos							
Anticuerpos antinucleares	167	100	41	100	126	100	1.0
Anti-dsDNA	112	67	28	68	84	66	1.0
Anti-Ro/SS-A	70	41	41	100	29	23	< 0.0001
Anti-La/SS-B	28	16	17	41	11	8	< 0.0001
Anti-Sm	23	13	6	14	17	13	0.800
Anti-RNP	55	32	11	26	44	34	0.444
Antinucleosomas	80	47	19	46	61	48	0.858

SAF: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; VSG: velocidad de sedimentación globular.

más de dos grupos se evaluaron con la prueba de Kruskal-Wallis (posprueba de Dunn). Las diferencias entre proporciones se evaluaron mediante la prueba exacta de Fisher o la prueba de chi cuadrada, según correspondiera. Las asociaciones se analizaron mediante el coeficiente ρ de Spearman, con intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %). Los análisis fueron de dos colas con una $p < 0.05$ como indicativa de significación estadística. Para los cálculos se utilizó

GraphPad Prism versión 9.3.1 (GraphPad Inc., Estados Unidos).

Se crearon redes de interacción proteína-proteína con análisis de enriquecimiento funcional para los mediadores solubles identificados como diferentes en función de los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 mediante el programa STRING versión 11.5, de libre acceso online en <https://string-db.org>¹⁴ (accesos registrados entre enero y marzo de 2022).

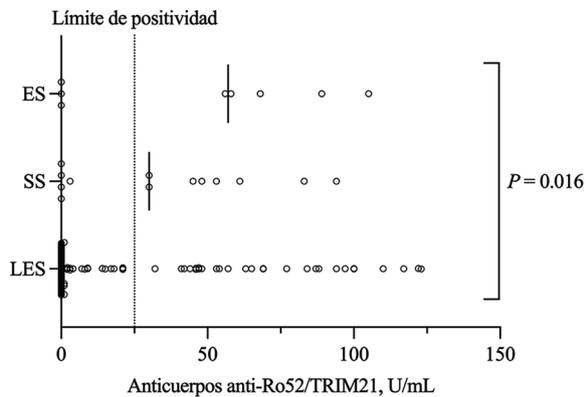


Figura 2. Niveles séricos de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21. Los niveles de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 fueron más altos en pacientes con esclerosis sistémica (ES) que en aquellos con síndrome de Sjögren (SS) o lupus eritematoso sistémico (LES). Mediana: 57 U/mL versus 30 U/mL versus 0 U/mL, respectivamente; $p = 0.016$ para comparaciones múltiples y p no significativa en análisis posprueba. Las líneas verticales indican valores medianos. Punto de corte para positividad = 25 U/mL.

Resultados

Se reclutaron 167 pacientes con ERAS, cuyo diagnóstico primario fue LES en 143 (85 %), SS en 16 (9 %) y ES en ocho (4 %). La mediana de edad fue de 41 años (18-81) y 149 fueron mujeres (89 %). La Tabla 1 resume los datos clínicos y de laboratorio.

En cuanto a los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21, 41 pacientes (24 %) fueron positivos. La seropositividad fue mayor en ES (62 %) y SS (50 %) en comparación con LES (19 %) ($p = 0.028$). Posprueba: ES versus LES, $p = 0.012$; SS versus LES, $p = 0.010$; ES versus SS, $p = 0.679$). Además, los pacientes con anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 tenían niveles más bajos de complemento C4 (13.4, 1.7-29.0 mg/L versus 17.0, 1.5-43.8 mg/L, $p = 0.003$) y una mayor seropositividad para anti-Ro/SSA (100 % versus 23 %, $p < 0.0001$) y anti-La/SSB (41 % versus 8 %, $p < 0.0001$). Otras variables se presentan en la Tabla 1. La titulación de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 (Figura 2) fue mayor en pacientes con ES (57, 0-105 U/mL), intermedia en SS (30, 0-94 U/mL) y menor en LES (0, 0-123 U/mL, $p = 0.016$ para comparaciones múltiples; p no significativa en análisis posprueba).

La Tabla 2 muestra los niveles de mediadores solubles según la presencia de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21. Hubo diferencias significativas en los niveles de interleucina (IL)-2, IL-4, IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

(GM-CSF), IL-21 e IL-22 entre pacientes con anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 positivos y negativos. Mientras que varias citocinas fueron indetectables, las quimiocinas analizadas se detectaron consistentemente en casi todas las muestras. En este sentido, los niveles más altos de las quimiocinas CCL4, CXCL8, CXCL10 y CXCL12 se encontraron en pacientes con anticuerpos anti-Ro52/TRIM21. Finalmente, la concentración de hs-CRP fue mayor en pacientes con anticuerpos anti-TRIM21 positivos, mientras que no hubo diferencia en los niveles de proteína amiloide A sérico.

Se evaluó la asociación entre los títulos de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y los mediadores solubles (Tabla 3). Como se observa en la Figura 3, anti-Ro52/TRIM21 mostró una asociación directa con los niveles de IL-2 ($\rho = 0.21$), IL-4 ($\rho = 0.18$), IL-6 ($\rho = 0.18$), IL-10 ($\rho = 0.18$), IL-21 ($\rho = 0.30$), IL-22 ($\rho = 0.23$), CXCL10 ($\rho = 0.22$) y hs-CRP ($\rho = 0.22$), así como asociación inversa con C3 ($\rho = -0.17$) y C4 ($\rho = -0.20$).

La asociación potencial entre los niveles de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y la actividad de la enfermedad fue evaluada en los pacientes con LES, ya que constituían la población más numerosa. Como se puede apreciar en la Figura 4A, la actividad de la enfermedad no mostró correlación con los niveles de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 ($\rho = -0.003$, $p = 0.971$). Del mismo modo, no encontramos diferencias según la afectación neuropsiquiátrica, vasculítica, articular, renal, hematológica, mucocutánea o serosa (Figura 4B).

Finalmente, las redes de interacción proteína-proteína mostraron interacciones entre la molécula TRIM21 y diferentes mediadores inflamatorios, principalmente a través de los factores de transcripción IRF3, IRF5, IRF7 y NF- κ B (vía su sistema inhibitorio). Estas interacciones se observaron más allá de las esperadas por casualidad y se basaron en relaciones determinadas tanto experimentalmente como por minería de texto (Figura 5).

Discusión

En este estudio encontramos que los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 están asociados a una respuesta aberrante del circuito de citocinas del fenotipo Th17 y elevados niveles de moléculas angiogénicas y quimioatrayentes para neutrófilos y monocitos. Esta respuesta anormal se produce independientemente de la actividad de la enfermedad o de la afectación de un órgano específico.

Los autoanticuerpos circulantes se consideran el sello distintivo de las ERAS y la forma como pueden

Tabla 2. Niveles séricos de los marcadores inflamatorios en suero

Marcador	Anticuerpos anti-Ro52/TRIM21				p
	Positivos (n = 41)		Negativos (n = 126)		
	Mediana	Mín.-máx.	Mediana	Mín.-máx.	
Citocinas (pg/mL)					
Interleucina-27	5	5-1393	5	5-487	0.176
Interleucina-1β	0	0-46	0	0-27	0.064
Interleucina-2	0	0-147	0	0-55	0.035
Interleucina-4	1	1-289	1	1-218	0.009
Interleucina-5	0	0-282	0	0-74	0.228
Interleucina-6	0	0-179	0	0-416	0.040
Interleucina-10	0	0-22	0	0-58	0.069
Interleucina-12p70	0	0-27	0	0-137	0.268
Interleucina-13	0	0-19	0	0-28	0.176
Interleucina-17A	0	0-32	0	0-92	0.547
Interferón-gama	63	0-463	42	0-433	0.100
GM-CSF	1	1-273	1	1-160	0.035
Factor de necrosis tumoral	7	0-149	0	0-137	0.066
Interleucina-9	0	0-17	0	0-21	0.418
Interleucina-23	0	0-275	0	0-82	0.106
Interleucina-18	71	0-379	56	0-1063	0.326
Interleucina-21	0	0-2389	0	0-874	0.001
Interleucina-22	8	8-187	8	8-189	0.007
Quimiocinas (pg/mL)					
CCL2 (MCP-1)	214	41-1210	187	14-3943	0.301
CCL3 (MIP-1α)	72	13-423	49	4-560	0.263
CCL4 (MIP-1β)	326	170-739	263	130-716	0.034
CCL5 (RANTES)	248	75-1645	173	43-8870	0.168
CCL11 (eotaxina)	67	13-487	59	6-435	0.394
CXCL1 (GRO-α)	58	13-167	41	5-357	0.066
CXCL8 (interleucina-8)	16	3-88	12	0-179	0.032
CXCL10 (IP-10)	135	31-741	91	15-992	0.007
CXCL12 (SDF-1)	864	374-2727	718	0-3754	0.039
Pentrxinas					
hs-CRP (mg/L)	2.9	0.5-14.6	1.7	0-131.0	0.007
Proteína amiloide A (ng/mL)	63	0-146	66	0-147	0.719

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

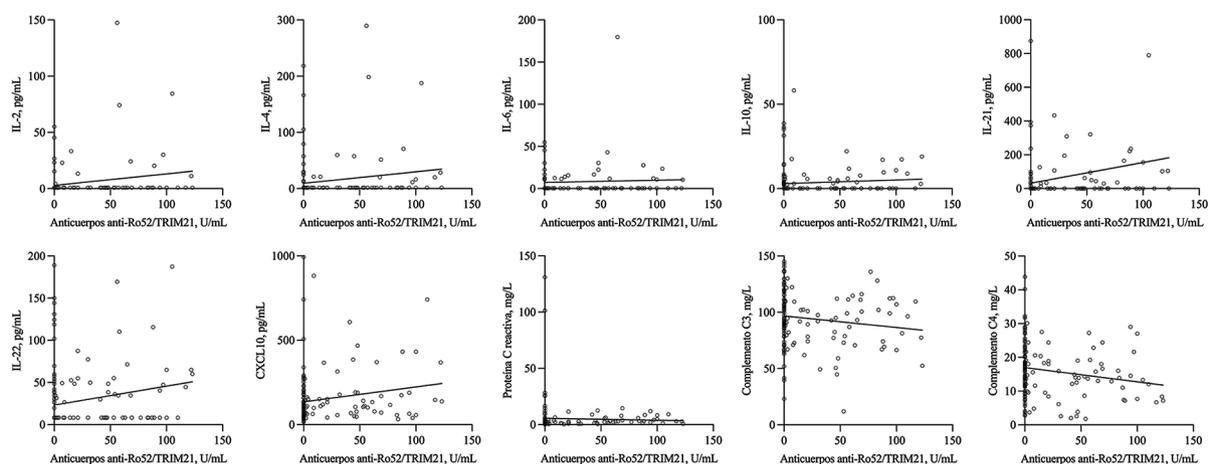


Figura 3. Asociación entre el título de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y marcadores inflamatorios. Gráficos con los análisis de correlación que mostraron una asociación significativa entre los niveles de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y diferentes mediadores inflamatorios solubles. Los valores de los coeficientes ρ de Spearman se presentan en el texto. La línea de regresión se traza en cada gráfico.

Tabla 3. Análisis de correlación entre los títulos de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y los niveles séricos de marcadores inflamatorios

Marcador	Coefficiente ρ de Spearman	IC 95 %	p
Interleucina-27	0.09	-0.08 a 0.25	0.288
Interleucina-1 β	0.10	-0.06 a 0.26	0.208
Interleucina-2	0.21	0.04 a 0.36	0.012
Interleucina-4	0.18	0.01 a 0.34	0.026
Interleucina-5	0.12	-0.04 a 0.28	0.153
Interleucina-6	0.18	0.02 a 0.34	0.025
Interleucina-10	0.18	0.02 a 0.34	0.027
Interleucina-12p70	0.08	-0.08 a 0.24	0.351
Interleucina-13	0.09	-0.07 a 0.25	0.291
Interleucina-17A	0.03	-0.14 a 0.20	0.709
Interferón-gama	0.09	-0.08 a 0.25	0.292
GM-CSF	0.15	-0.02 a 0.30	0.077
Factor de necrosis tumoral	0.11	-0.05 a 0.27	0.170
Interleucina-9	0.06	-0.10 a 0.23	0.433
Interleucina-23	0.14	-0.03 a 0.30	0.092
Interleucina-18	0.06	-0.11 a 0.22	0.504
Interleucina-21	0.30	0.14 a 0.44	0.0002
Interleucina-22	0.23	0.07 a 0.38	0.004
CCL3 (MIP-1 α)	0.09	-0.08 a 0.26	0.287
CXCL12 (SDF-1)	0.12	-0.06 a 0.28	0.175
CXCL10 (IP-10)	0.22	0.05 a 0.38	0.008
CXCL8 (interleucina-8)	0.16	-0.01 a 0.32	0.059
CCL11 (eotaxina)	0.05	-0.13 a 0.22	0.583
CCL5 (RANTES)	0.05	-0.15 a 0.25	0.616
CCL4 (MIP-1 β)	0.10	-0.07 a 0.26	0.241
CCL2 (MCP-1)	0.03	-0.14 a 0.20	0.733
CXCL1 (GRO- α)	0.12	-0.06 a 0.28	0.172
hs-CRP	0.22	0.05 a 0.38	0.008
Proteína amiloide A	0	-0.17 a 0.17	0.978
VSG	0.14	-0.04 a 0.31	0.117
Complemento C3	-0.17	-0.32 a 0	0.048
Complemento C4	-0.20	-0.35 a -0.03	0.016

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %; VSG: velocidad de sedimentación globular.

unirse a los antígenos intracelulares para producir alteraciones funcionales ha sido objeto de una intensa investigación.¹⁵ Alarcón Segovia *et al.* demostraron por primera vez la capacidad de algunos anticuerpos anti-ribonucleoproteína para penetrar en las células a través de los receptores Fc-gamma.¹⁶ Posteriormente, se ha mostrado la capacidad de otros autoanticuerpos para internarse en células vivas y producir alteraciones funcionales, incluso mediante mecanismos independientes a los de los receptores Fc-gamma.¹⁷⁻²⁰

En cuanto a los anticuerpos anti-TRIM21, se ha observado que los obtenidos de pacientes con LES o SSp se dirigen característicamente al dominio RING funcionalmente activo de la molécula TRIM21 (dominio con actividad de ligasa E3), por lo que pueden inhibir la actividad de ligasa bloqueando estéricamente la interacción E3/E2.^{2,8} La degradación de proteínas mediada por ubiquitinación regula múltiples procesos celulares, incluido el control del ciclo celular, la transducción de señales, la reparación del ADN, la autofagia y la apoptosis.^{4,21}

Algunos factores de transcripción responsables de la producción de interferones tipo I, como IRF3, son reconocidos por la molécula TRIM21 para la degradación mediada por ubiquitina, lo que da como resultado una regulación a la baja de la producción de interferones tipo I.⁴ Paralelamente, NF- κ B es un factor de transcripción crítico en una amplia variedad de eventos celulares. En las células en reposo, el NF- κ B está secuestrado en el citoplasma por la proteína inhibidora I κ B (I κ B). El NF- κ B puede activarse transitoriamente a través de receptores de la superficie celular, como el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), el receptor tipo Toll 4 o el receptor de lipopolisacáridos.³ Estos inductores conducen a la activación del complejo I κ B quinasa (IKK), que a su vez fosforila I κ B, haciéndolo susceptible a la ubiquitinación mediada por TRIM21 con la subsiguiente degradación proteasómica. La degradación de I κ B permite que el NF- κ B libre se traslade al núcleo, donde promueve la transcripción de múltiples genes implicados en la inflamación, la oncogénesis y la apoptosis. Curiosamente, TRIM21 también puede ubiquitinar IKK, lo que facilita su degradación; por lo tanto, el efecto neto de TRIM21 es como un potente regulador negativo de la señalización de NF- κ B al prevenir la fosforilación de I κ B a través de IKK.³

Dada la relevancia de TRIM21 como regulador de la respuesta de citocinas, es intuitivo que los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 ejerzan un efecto facilitador en

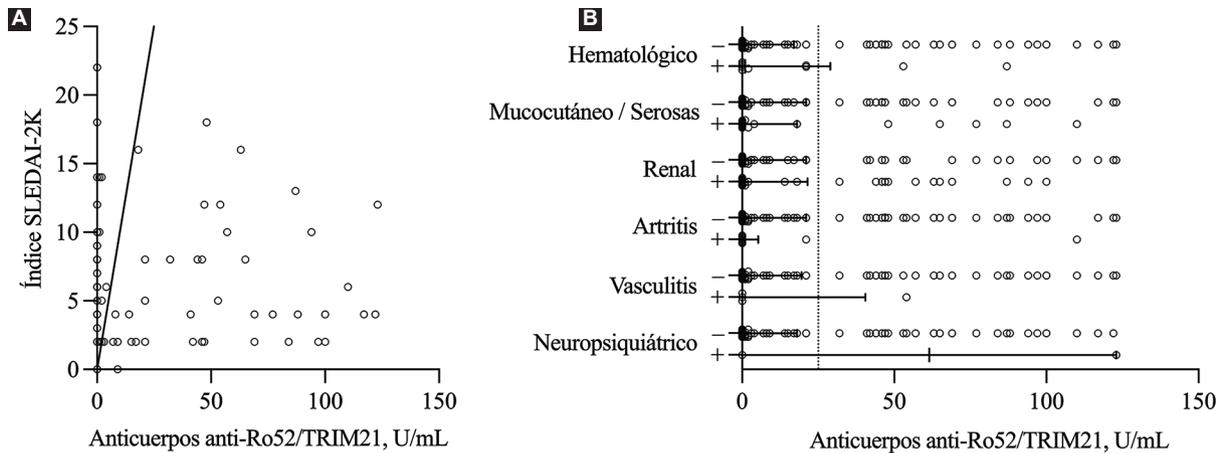


Figura 4. Anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. **A:** el análisis de correlación de Spearman no mostró una asociación lineal entre los niveles de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y la actividad de la enfermedad evaluada mediante el índice SLEDAI-2K ($p = 0.003$, IC 95 % = -0.181 a 0.175 , $p = 0.971$). **B:** no se encontraron diferencias significativas en los niveles de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 según la presencia de daño órgano-específico en pacientes con LES. Las líneas horizontales denotan valores medianos con rango intercuartílico.

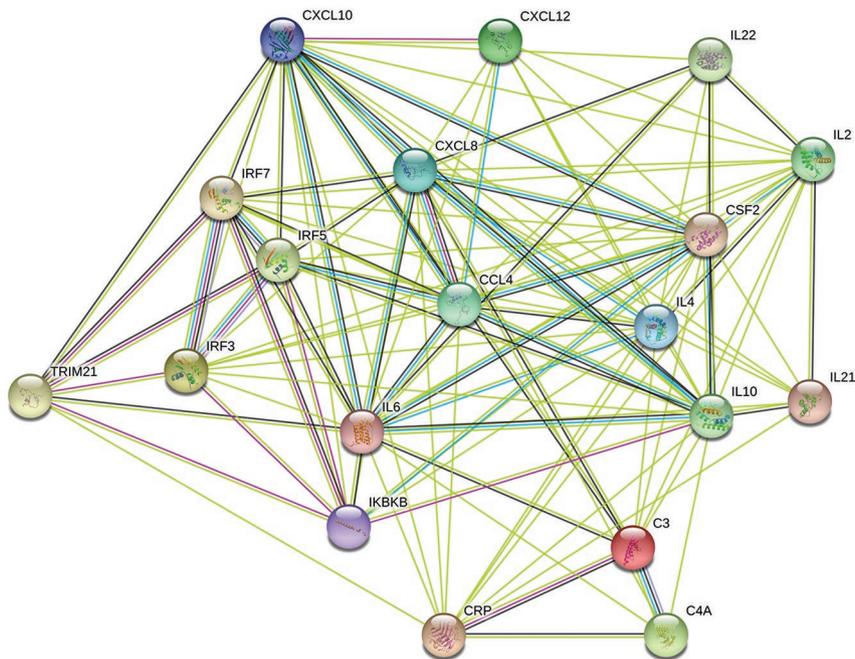


Figura 5. Redes de interacción proteína-proteína con análisis de enriquecimiento funcional. Interacciones entre la molécula TRIM21 y citocinas, quimiocinas y pentraxinas, utilizando como intermediarios los factores de transcripción IRF3, IRF5, IRF7 y NF- κ B (a través de su sistema inhibitorio, IKBKB). Se encontraron interacciones más allá de las esperadas por casualidad, tanto en relaciones demostradas experimentalmente (líneas rosas) como en relaciones identificadas mediante minería de texto (líneas verdes). Creado con STRING: Functional Protein Association Networks.

la producción de mediadores inflamatorios. Un estudio reciente demostró que los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 están asociados a la sobreproducción de interferones tipos I y II, así como a la hiperactivación de los linfocitos B, con el consiguiente aumento de la

producción de inmunoglobulinas.⁷ Este estudio también mostró diferencias en la concentración sérica de IL-6, IL-10 y de las quimiocinas de respuesta a interferón CXCL8 y CXCL10.⁷ Además, se ha observado que las células mononucleares con expresión

deficiente de TRIM21 de pacientes con miopatías inflamatorias muestran un fenotipo inflamatorio caracterizado por una mayor producción de IL-6, interferón- α y TNF.⁶ Asimismo, las células CD4+ deficientes en TRIM21 se caracterizan por sobreproducción de IL-17, una citocina prototípica del fenotipo Th17.⁶ Este hallazgo es relevante para los resultados de nuestro estudio, ya que la diferenciación de los linfocitos efectores hacia Th17 tiene la función de activar los neutrófilos para mantener la homeostasis epitelial en barreras físicas como piel y mucosas. Además, los linfocitos Th17 son potentes inductores de la inflamación tisular y la autoinmunidad.²²

La diferenciación hacia el fenotipo Th17 está mediada por el factor ROR γ t, que a su vez es inducido por citocinas producidas por células dendríticas como IL-6 e IL-21. Una vez polarizadas, las células Th17 ejercen sus acciones produciendo citocinas de la familia IL-17, incluidas IL-17A e IL-22.²² Es de destacar que los pacientes de nuestro estudio con anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 también tenían los niveles más altos de todas las citocinas pertenecientes al fenotipo Th17, así como del factor de proliferación común a todos los linfocitos, IL-2.

En paralelo con un fenotipo Th17 está la activación de los neutrófilos como células efectoras finales de la respuesta inmune. En nuestro estudio, los pacientes con anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 tuvieron los niveles más altos de CCL4 y CXCL8, que constituyen las principales moléculas de quimioatracción y desgranulación de neutrófilos, lo que facilita la inflamación neutrofílica aguda.^{23,24} CXCL10 y CXCL12 inducen poderosas respuestas de quimioatracción para los monocitos y otros leucocitos mientras reclutan células progenitoras endoteliales, regulando así la angiogénesis.^{25,26}

Finalmente, en el análisis de redes de interacción proteína-proteína proponemos cómo los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 podrían bloquear el funcionamiento *in vivo* de TRIM21 al inhibir su acción como ubiquitina ligasa E3. Una vez perdida esta función, los factores IRF3, IRF5 e IRF7, así como la vía del NF- κ B, permanecerían intactos para regular la transcripción de los genes que impulsan la polarización de las células T hacia el fenotipo Th17, al tiempo que facilitan la producción de factores quimioatrayentes de neutrófilos, monocitos e inductores de angiogénesis, completando el círculo patogénico de circuitos aberrantes de citocinas y quimiocinas asociados a la presencia de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21.

A pesar de tener sustento biológico, no podemos omitir la falta de asociación entre los anticuerpos

anti-Ro52/TRIM21 y la actividad de la enfermedad, al menos en LES. Aunque otros tampoco lograron encontrar asociaciones clínicas,⁷ se han descrito anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 en bloqueo cardiaco congénito, lupus neonatal, enfermedad valvular, miopatía inflamatoria y enfermedad pulmonar intersticial, lo que sugiere que los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 sí están asociados a reacciones autoinmunes.²⁷⁻³¹ Además, queda por definir si la asociación entre anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 y la respuesta inmune anormal es un proceso estático en el que la mera presencia de anticuerpos condiciona una producción aberrante de citocinas o, por el contrario, si es un fenómeno dinámico donde estos últimos fluctúan continuamente en relación con la actividad de la enfermedad, el funcionamiento de otros anticuerpos, el sustrato genético y otros factores no directamente relacionados con la autorreactividad contra la molécula TRIM21.

Conclusiones

Los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 se detectan frecuentemente en pacientes con ERAS y su presencia se asocia a circuitos aberrantes de citocinas pertenecientes al fenotipo Th17, así como a niveles elevados de moléculas quimioatrayentes de neutrófilos y monocitos y de moléculas angiogénicas, lo que sugiere una participación activa de estos anticuerpos en la regulación de los mecanismos de daño tisular que se producen en las ERAS.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores declaran que el estudio fue financiado por el propio Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- Mora-Arias T, Amezcu-Guerra LM. Type III interferons (lambda interferons) in rheumatic autoimmune diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2020;68:1.
- Espinosa A, Hennig J, Ambrosi A, Anandapadmanaban M, Abeliu MS, Sheng Y, et al. Anti-Ro52 autoantibodies from patients with Sjögren's syndrome inhibit the Ro52 E3 ligase activity by blocking the E3/E2 interface. *J Biol Chem*. 2011;286:36478-91.
- Wada K, Niida M, Tanaka M, Kamitani T. Ro52-mediated monoubiquitination of IKK(beta) down-regulates NF- κ B signalling. *J Biochem*. 2009;146:821-32.
- Higgs R, Ni Gabhann J, Ben Larbi N, Breen EP, Fitzgerald KA, Jefferies CA. The E3 ubiquitin ligase Ro52 negatively regulates IFN-beta production post-pathogen recognition by polyubiquitin-mediated degradation of IRF3. *J Immunol*. 2008;181:1780-6.
- Kunishita Y, Yoshimi R, Kamiyama R, Kishimoto D, Yoshida K, Hashimoto E, et al. TRIM21 dysfunction enhances aberrant B-cell differentiation in autoimmune pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:98.
- Gómez-Martín D, Galindo-Ferías AS, Barrera-Vargas A, Merayo-Chalico J, Juárez-Vega G, Torres-Ruiz J, et al. Ro52/TRIM21-deficient expression and function in different subsets of peripheral blood mononuclear cells is associated with a proinflammatory cytokine response in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Immunol*. 2017;188:154-62.
- Kunishita Y, Yoshimi R, Kamiyama R, Kishimoto D, Komiya T, Sakurai N, et al. Anti-TRIM21 antibody is associated with aberrant B-cell function and type I interferon production in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30:2054-65.
- Kvarnström M, Dzikaite-Ottosson V, Ottosson L, Gustafsson JT, Gunnarsson I, Svenungsson E, et al. Autoantibodies to the functionally active RING-domain of Ro52/SSA are associated with disease activity in patients with lupus. *Lupus*. 2013;22:477-85.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86.
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:35-45.
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1747-55.
- Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-91.
- Amezcu-Guerra LM, Márquez-Velasco R, Chávez-Rueda AK, Castillo-Martínez D, Massó F, Páez A, Colín-Fuentes J, et al. Type III Interferons in systemic lupus erythematosus: association between interferon λ 3, disease activity, and anti-Ro/SSA antibodies. *J Clin Rheumatol*. 2017;23:368-75.
- String [Internet]. Disponible en: <https://string-db.org>
- Andrade LEC, Damoiseaux J, Vergani D, Fritzler MJ. Antinuclear antibodies (ANA) as a criterion for classification and diagnosis of systemic autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun*. 2022;5:100145.
- Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles A, Fishbein E. Antibody to nuclear ribonucleoprotein penetrates live human mononuclear cells through Fc receptors. *Nature*. 1978;271:67-9.
- Deng SX, Hanson E, Sanz I. *In vivo* cell penetration and intracellular transport of anti-Sm and anti-La autoantibodies. *Int Immunol*. 2000;12:415-23.
- Zack DJ, Stempniak M, Wong AL, Taylor C, Weisbart RH. Mechanisms of cellular penetration and nuclear localization of an anti-double strand DNA autoantibody. *J Immunol*. 1996;157:2082-8.
- Ma J, King N, Chen SL, Penny R, Breit SN. Antibody penetration of viable human cells. II. Anti-RNP antibodies binding to RNP antigen expressed on cell surface, which may mediate the antibody internalization. *Clin Exp Immunol*. 1993;93:396-404.
- Hormigo A, Ball C, Lieberman F. Internalization of anti-Hu IgG is not Fc gamma receptor mediated. *Neurology*. 1996;47:607-9.
- Kimura T, Jain A, Choi SW, Mandell MA, Schroder K, Johansen T, et al. TRIM-mediated precision autophagy targets cytoplasmic regulators of innate immunity. *J Cell Biol*. 2015;210:973-89.
- Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature*. 2008;453:1051-7.
- Menten P, Wuyts A, van Damme J. Macrophage inflammatory protein-1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13:455-81.
- Struyf S, Proost P, van Damme J. Regulation of the immune response by the interaction of chemokines and proteases. *Adv Immunol*. 2003;81:1-44.
- Booth V, Keizer DW, Kamphuis MB, Clark-Lewis I, Sykes BD. The CXCR3 binding chemokine IP-10/CXCL10: structure and receptor interactions. *Biochemistry*. 2002;41:10418-25.
- Zheng H, Fu G, Dai T, Huang H. Migration of endothelial progenitor cells mediated by stromal cell-derived factor-1alpha/CXCR4 via PI3K/Akt/eNOS signal transduction pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50:274-80.
- Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, Walker J, Stevens W, Nikpour M, et al. Monospecific anti-Ro52/TRIM21 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects: evidence of an association with interstitial lung disease and worse survival. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:S131-5.
- Buvry C, Cassagnes L, Tekath M, Artigues M, Pereira B, Rieu V, et al. Anti-Ro52 antibodies are a risk factor for interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Respir Med*. 2020;163:105895.
- Higuera-Ortiz V, Mora-Arias T, Castillo-Martínez D, Amezcu-Guerra LM. Anti-Ro/SSA antibodies are associated with severe mitral valve regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2017;27:476-80.
- Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:606195.
- Decker P, Moulinet T, Pontille F, Cravat M, De Carvalho Bittencourt M, Jaussaud R. An updated review of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies impact in connective tissue diseases clinical management. *Autoimmun Rev*. 2022;21:103013.

Tendencia de mortalidad hospitalaria por COVID-19 en mujeres y hombres

Luis Ayerbe,^{1*} Carlos Risco-Risco,² María E. Caro-Tinoco,² Paula Villares-Fernández² y Salma Ayis³

¹Centro de Atención Primaria, Queen Mary University of London, Londres, Inglaterra; ²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España; ³Escuela de Salud de la Población y Ciencias Ambientales, King's College London, Londres, Inglaterra

Resumen

Introducción: Todavía no se comprende si el desarrollo político, científico y médico en un país se asocia a mejores resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 según el sexo. **Objetivo:** Determinar las tendencias de mortalidad hospitalaria asociada a COVID-19 en mujeres y hombres entre marzo de 2020 y febrero de 2022. **Métodos:** Se utilizaron los datos clínicos de todos los pacientes con COVID-19 atendidos en 21 hospitales españoles, tanto de quienes fueron dados de alta como de quienes fallecieron durante el ingreso. La asociación entre la fecha del ingreso y la mortalidad se analizó con modelos de regresión logística. **Resultados:** Fueron incluidos 7974 pacientes, de los cuales 3234 fueron mujeres y 928 fallecieron. Se encontró una tendencia significativa y decreciente en la mortalidad según avanzaba la fecha del ingreso. Cuando el análisis se realizó por sexos, no se halló una tendencia significativa en las mujeres (RM = 0.96 [0.90-1.03], $p = 0.239$), pero sí en los hombres (RM = 0.87 [0.82-0.92], $p < 0.001$). **Conclusión:** Las políticas de salud, junto con las intervenciones clínicas y preventivas, pueden dar cuenta de los resultados. Diferencias en la respuesta al tratamiento o en los comportamientos pueden explicar por qué la mortalidad no disminuye en las mujeres.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Mortalidad. Mujer. Sexo. Tendencias.

Trends in COVID-19-related in-hospital mortality in women and men

Abstract

Introduction: Whether political, scientific and medical development in a country is associated with better clinical results according to gender in patients with COVID-19 has not yet been clearly elucidated. **Objective:** To determine the trends of COVID-19-related in-hospital mortality in women and men from March 2020 to February 2022. **Methods:** Clinical data of all patients with COVID-19 cared for at 21 Spanish hospitals were used, both of those who were discharged and of those who died during hospitalization. The association between hospital length of stay and mortality was analyzed with logistic regression models. **Results:** Out of 7,974 patients that were included, 3,234 were women; 928 patients died. A significant decreasing trend in mortality was identified. When the analysis was carried out by gender, no significant mortality trend was found in women (OR = 0.96 [0.90-1.03], $p = 0.239$), while in men there was a significant decreasing trend identified (OR = 0.87 [0.82-0.92], $p < 0.001$). **Conclusion:** Health policies, together with clinical and preventive interventions, may explain these results. Response to treatment and behavioral differences may explain why mortality does not decrease for women.

KEYWORDS: COVID-19. Mortality. Women. Gender. Trends.

*Correspondencia:

Luis Ayerbe

E-mail: l.garcia-morzon@qmul.ac.uk

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 11-10-2022

Fecha de aceptación: 24-10-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000335

Gac Med Mex. 2023;159:66-69

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Desde el inicio de la pandemia provocada por SARS-CoV-2 se han reorganizado los servicios de salud en todo el mundo, se han llevado cabo intervenciones preventivas y terapéuticas, y los clínicos han adquirido experiencia en el manejo de COVID-19. En el momento actual, las diferentes intervenciones para prevenir o tratar la infección están basadas en evidencia científica de diversos grados desarrollada durante los últimos dos años.¹ Sin embargo, las intervenciones se han investigado mayoritariamente una por una, y sus resultados se han evaluado a corto plazo.

Las diferencias en el riesgo de hombres y mujeres han recibido poca atención cuando se han diseñado y probado las diferentes estrategias preventivas o terapéuticas.¹ Todavía no se comprende bien si el desarrollo político, científico y médico se asocia a mejores resultados clínicos en los pacientes de cada sexo.²⁻⁶ Una evidencia fuerte sobre las tendencias de la mortalidad ayudaría a evaluar el progreso realizado hasta el momento. También podría ayudar en el futuro en el desarrollo de políticas de salud e intervenciones preventivas, así como en la práctica clínica y en el diseño de nuevos proyectos de investigación. En este estudio se presentan las tendencias de mortalidad hospitalaria asociadas a COVID-19 en mujeres y hombres durante los dos primeros años de la pandemia.

Métodos

En este estudio se utilizaron las historias clínicas de todos los pacientes con COVID-19 que habían egresado vivos de 21 hospitales españoles o que habían fallecido durante el ingreso. Los hospitales pertenecen a las instituciones sanitarias privadas HM Hospitales y Sanitas. Se utilizaron datos sociodemográficos, clínicos y de mortalidad de los pacientes ingresados entre marzo de 2020 y febrero de 2022 en 17 de los hospitales participantes, y entre febrero de 2020 y abril de 2021 en los otros cuatro. Todos los pacientes habían sido diagnosticados con prueba de reacción en cadena de la polimerasa para SARS-CoV-2.

La fecha del ingreso se categorizó en periodos de tres meses: marzo-mayo de 2020, junio-agosto de 2020, septiembre-noviembre de 2020, diciembre de 2020-febrero de 2021, marzo-mayo de 2021, junio-agosto de 2021, septiembre-noviembre de 2021 y diciembre de 2021-febrero de 2022. La asociación entre la fecha del ingreso y la mortalidad se examinó

con modelos de regresión logística, los cuales primero fueron univariantes, después ajustados para edad y sexo y, finalmente, también ajustados para predictores clínicos de mortalidad, concretamente para saturación de oxígeno y temperatura al ingreso, que fueron introducidos en el modelo de uno en uno.⁷ El análisis se realizó primero para toda la muestra y luego para mujeres y hombres por separado. Se realizó un análisis de sensibilidad con la fecha del ingreso categorizada en periodos de cuatro meses, lo que aumenta el número de individuos y eventos por categoría. Para todos los análisis se utilizó el programa Stata 11.

Resultados

Se incluyeron 7974 pacientes con COVID-19, de los cuales 3234 (40.56 %) eran mujeres, la edad media fue 65.26 ± 17.34 , la saturación de oxígeno al ingreso fue 93.15 ± 5.49 y la temperatura, 36.69 ± 0.77 . Durante el ingreso murieron 928 pacientes (11.60 %). La mayor tasa de mortalidad fue 15.73 % y se registró en el periodo marzo-mayo de 2020 (Tabla 1).

El modelo completamente ajustado mostró una tendencia decreciente significativa en la mortalidad por fecha de ingreso para todo el periodo de estudio, con una razón de momios (RM) = 0.91 (0.87-0.95), $p < 0.001$. Cuando el análisis se realizó por categorías de sexo por separado, no se observó una tendencia significativa en la mortalidad de las mujeres: RM = 0.96 (0.90-1.03), $p = 0.239$; mientras que se observó una tendencia decreciente significativa en los hombres: RM = 0.87 (0.82-0.92), $p < 0.001$ (Tabla 2). Estas tendencias fueron consistentes con las estimadas cuando los análisis se realizaron con la fecha del ingreso categorizada en periodos de cuatro meses.

Discusión

Se observó una tendencia decreciente significativa de la mortalidad en los pacientes ingresados por COVID-19 en los dos primeros años de la pandemia. Sin embargo, esta disminución fue significativa en los hombres pero no en las mujeres. Las políticas sanitarias puestas en marcha, junto con el desarrollo de intervenciones clínicas y de salud pública, con base en evidencias que se han fortalecido, pueden explicar esta tendencia decreciente de la mortalidad, aunque los pacientes de este estudio no fueron aleatorizados y las diferencias en la mortalidad también podrían explicarse por otros factores.

Cabe señalar que un ensayo aleatorio para investigar los efectos de la política de salud, la salud pública

Tabla 1. Descripción de los pacientes ingresados durante el estudio

	Toda la muestra		Mujeres		Hombres	
Saturación de oxígeno (%)	6608		2596		4012	
n	93.15 ± 5.49		93.48 ± 5.43		92.94 ± 5.53	
Media ± DE						
Temperatura	6549		2598		3951	
n	36.69 ± 0.77		36.61 ± 0.69		36.75 ± 0.81	
Media ± DE						
Edad en años	7970		3232		4738	
n	65.26 ± 17.34		66.79 ± 18.61		64.22 ± 16.34	
Media ± DE						
	n	%	n	%	n	%
Muestra completa	7974		3234		4740	
Mortalidad	927	11.63	330	10.20	597	12.59
Fecha del ingreso						
Marzo-mayo 2020	3116		1223		1893	
Mortalidad	490	15.73	158	12.92	332	17.54
Junio-agosto 2020	184		78		106	
Mortalidad	20	10.87	6	7.69	14	13.21
Sep.-nov. 2020	1060		407		653	
Mortalidad	103	9.72	34	8.35	69	10.57
Dic. 2020-feb. 2021	1669		667		1002	
Mortalidad	168	10.07	67	10.04	101	10.08
Marzo-mayo 2021	756		300		456	
Mortalidad	52	6.88	21	7.00	31	6.80
Junio-agosto 2021	355		158		197	
Mortalidad	22	6.20	9	5.70	13	6.60
Sep.-nov. 2021	118		53		65	
Mortalidad	17	14.41	9	16.98	8	12.31
Dic. 2021-feb. 2022	716		348		368	
Mortalidad	55	7.68	26	7.47	29	7.88

Tabla 2. Asociación entre fecha de ingreso y mortalidad por categorías de sexo por separado

Modelo	Toda la muestra			Mujeres			Hombres		
	RM	IC 95 %	p	RM	IC 95 %	p	RM	IC 95 %	p
Modelo 1 Análisis univariable	0.86	0.84-0.90	< 0.001	0.91	0.86-0.96	0.001	0.84	0.80-0.87	< 0.001
Modelo 2 Ajustado para edad y sexo*	0.87	0.84-0.90	< 0.001	0.93	0.88-0.98	0.005	0.83	0.79-0.87	< 0.001
Modelo 3 Ajustado para edad, sexo y saturación de oxígeno*	0.90	0.86-0.94	< 0.001	0.95	0.89-1.01	0.100	0.86	0.81-0.91	< 0.001
Modelo 4 Ajustado para edad, sexo, saturación de oxígeno y temperatura*	0.91	0.87-0.95	< 0.001	0.96	0.90-1.02	0.239	0.87	0.82-0.92	< 0.001

*Cuando las estimaciones se presentan por separado para las categorías de sexo, el ajuste fue solo por edad en el modelo 2, por edad y saturación de oxígeno en el modelo 3, y por edad, saturación de oxígeno y temperatura en el modelo 4.

y las intervenciones médicas en diferentes meses hubiera sido inviable.

Los tratamientos que abordan principalmente la respuesta inmune a la infección implicada en la mayor

mortalidad de los hombres, pueden explicar por qué la tasa de mortalidad en las mujeres no mejora.^{1,8} Factores de comportamiento, incluido un contacto más cercano con los casos de COVID-19 en profesiones en las

cuales las mujeres son mayoría, un enfoque diferente en el uso de medidas preventivas o clínicas, una mayor implicación que los hombres en el cuidado de niños o ancianos, pueden haber mantenido a las mujeres en mayor riesgo.^{9,10}

También es posible que el menor número de pacientes mujeres incluidas en el estudio no hizo observar una tendencia decreciente en la mortalidad. El sesgo del colisionador también pudo afectar el resultado de este estudio. Debido a que los pacientes hospitalizados difieren de la población general, y las condiciones médicas preexistentes y las características socioeconómicas están asociadas a la hospitalización y la mortalidad, las asociaciones e inferencias estimadas son propensas a sesgos, que pueden variar según el sexo.

La observación de un gran número de pacientes, todos los ingresados a 21 hospitales, el ajuste de los modelos estadísticos para los predictores de mortalidad⁷ y la consistencia de los resultados con los obtenidos en el análisis de sensibilidad son fortalezas de esta investigación.

Conclusión

Este estudio brinda resultados alentadores para que los responsables de formular políticas, las autoridades de salud pública, los médicos de hospitales y los investigadores continúen con su trabajo. Sin embargo, se requieren más análisis epidemiológicos con bases de datos más grandes que analicen las tendencias de mortalidad en pacientes con diferentes perfiles socio-demográficos y clínicos. La tasa de mortalidad de los pacientes ingresados con COVID-19 sigue siendo alta y también se necesitan más estudios para mejorar los resultados clínicos. La investigación futura puede abordar la seguridad y la eficacia de diferentes intervenciones específicamente en pacientes del sexo femenino.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los clínicos y administrativos de Hospitales HM y Sanitas, España, en cuyos datos está basado este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Los autores declaran que el estudio fue financiado por el National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre de Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust y King's College London. Los puntos de vista expresados por los autores no son necesariamente los de esas instituciones o el Departamento de Salud del Reino Unido.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que 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 datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Zeraatkar D, Kum E, Qasim A, Diaz-Martínez JP, et al. Update to living systematic review on drug treatments for covid-19. *BMJ*. 2022;378:o1717.
2. Horwitz LI, Jones SA, Cerfolio RJ, Francois F, Greco J, Rudy B, Petrilli CM. Trends in COVID-19 risk-adjusted mortality rates. *J Hosp Med*. 2021;16:90-2.
3. Mason N, Palsler T, Swift S, Petrilli CM, Horwitz LI. Trends in risk-adjusted 28-day mortality rates for patients hospitalized with COVID-19 in England. *J Hosp Med*. 2021;16:290-3.
4. Roth GA, Emmons-Bell S, Alger HM, Bradley SM, Das SR, de Lemos JA, et al. Trends in patient characteristics and COVID-19 in-hospital mortality in the United States During the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e218828.
5. Seligman B, Charest B, Gagnon DR, Orkaby AR. Trends in 30-day mortality from COVID-19 among older adults in the Veterans Affairs system. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69:1448-50.
6. García-Vidal C, Cózar-Llistó A, Meira F, Dueñas G, Puerta-Alcalde P, Cilloniz C, et al. Trends in mortality of hospitalised COVID-19 patients: a single centre observational cohort study from Spain. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;3:100041.
7. Tharakan S, Nomoto K, Miyashita S, Ishikawa K. Body temperature correlates with mortality in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:298.
8. Wray S, Arrowsmith S. The physiological mechanisms of the sex-based difference in outcomes of COVID-19 infection. *Front Physiol*. 2021;12:627260.
9. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:442-7.
10. Griffith GJ, Morris TT, Tudball MJ, Herbert A, Mancano G, Pike L, et al. Collider bias undermines our understanding of COVID-19 disease risk and severity. *Nat Commun*. 2020;11:5749.

La experiencia adquirida a 34 años del primer trasplante de corazón en México

Guillermo Careaga-Reyna

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

El 21 de julio de 1988, en México se realizó con éxito el primer trasplante de corazón; 34 años después, diversos centros hospitalarios del país efectúan este procedimiento. Aquí se presenta información y comentarios de los resultados obtenidos en este periodo en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se han llevado a cabo 234 trasplantes (uno de cada tres efectuados en el país), con una supervivencia a corto y mediano plazo equiparable a la reportada en el resto del mundo. Ese hospital es el único centro que realiza trasplante simultáneo de corazón-riñón y trasplante cardiaco electivo, con resultados favorables.

PALABRAS CLAVE: Donación de órganos. Falla cardiaca. Procuración. Trasplante corazón-riñón. Trasplante de corazón.

Experience acquired after 34 years of the first heart transplantation in Mexico

Abstract

On July 21, 1988, a successful heart transplant was carried out for the first time in Mexico; 34 years later, several hospitals in the country have performed this procedure. We present information and comments on the results obtained within this period at Mexican Social Security Institute La Raza National Medical Center "Dr. Gaudencio González Garza" General Hospital, where 234 transplants have been performed (one out of every three carried out throughout the country), with a short- and mid-term survival comparable to that reported in the rest of the world. This hospital is the only center that performs simultaneous heart-kidney transplantation and elective heart re-transplantation, with favorable results.

KEYWORDS: Organ donation. Heart failure. Harvesting. Heart-kidney transplantation. Heart transplantation.

El daño a los órganos ocasionado por diversas enfermedades puede avanzar progresivamente hasta una etapa en la cual la función de estos se afecta severamente sin que pueda corregirse con tratamiento farmacológico, quirúrgico o dispositivos de soporte. En este momento, después de una cuidadosa evaluación, la opción es el reemplazo de ese órgano irreversiblemente dañado mediante el trasplante.^{1,2} Eso mismo

puede ocurrir con el corazón. Una falla cardiaca secundaria a lesiones estructurales congénitas o adquiridas puede evolucionar desfavorablemente sin respuesta a las opciones terapéuticas actuales. Con el desarrollo de los oxigenadores y la bomba de circulación extracorpórea, que permiten sustituir temporalmente la función de corazón y pulmones, así como de soluciones para la protección miocárdica, que mantienen el

Correspondencia:

Guillermo Careaga-Reyna
E-mail: gcareaga3@gmail.com

Fecha de recepción: 23-08-2022

Fecha de aceptación: 01-09-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000282

Gac Med Mex. 2023;159:70-74

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/>).

corazón sin latir y en condiciones viables, se puede realizar la cirugía cardíaca y el trasplante de corazón.³⁻⁵

Con los recursos tecnológicos disponibles en esa época, al igual que la terapia inmunosupresora incipiente, en diciembre de 1967, Christian Barnard realizó en Sudáfrica el primer trasplante de corazón en el mundo.⁶

La evolución en el conocimiento médico, tecnología, desarrollo de nuevos medicamentos inmunosupresores y mejores soluciones para preservar el corazón permitió que se incrementara la realización del trasplante de corazón en todo el mundo. México no fue la excepción. El 21 de julio de 1988, el doctor Rubén Argüero Sánchez y su equipo realizó con éxito, en el Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el primer trasplante de corazón en el país.⁷

Posteriormente, surgieron otros grupos que llevaron a cabo trasplantes de corazón en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE e Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”; en 2001, se inició el trasplante de corazón en pacientes pediátricos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. Además, se integraron programas en Jalisco y Nuevo León, tanto en el IMSS como en hospitales privados, así como en el Hospital General de Culiacán, Sinaloa, entre otros. Con casuística y resultados heterogéneos, pero una coincidencia limitante: la falta de donantes.^{8,9}

Son escasos los trasplantes de corazón para las necesidades actuales. De acuerdo con la información que aparece en la página electrónica del Centro Nacional de Trasplantes (Cenatra), de la Secretaría de Salud de México, en el primer semestre de 2022 había 57 pacientes en lista de espera para recibir un trasplante de corazón y tres para corazón-riñón. Hasta 2010, el promedio de trasplantes realizados por centro era de tres, con máximo de cinco a seis por año. En 2014, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, del Centro Médico Nacional La Raza, se realizaron 23 trasplantes, cifra sin precedente que no se ha vuelto a alcanzar. Existen campañas de difusión para fomentar la donación de órganos y el Cenatra, mediante diplomados, forma coordinadores hospitalarios de donación, para lograr una mayor detección de potenciales donantes, facilitar la obtención del consentimiento para la donación y llevar a cabo con eficiencia y seguridad el proceso de procuración y traslado de órganos en el menor tiempo posible.¹⁰

En el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” permanentemente se actualizan los criterios para la selección y cuidado de los potenciales donantes y receptores de trasplante de corazón, además de llevar a cabo supervisión y refuerzo de las técnicas de procuración, traslado e implante de órganos torácicos. Desde 2011 se incrementó el número de trasplantes realizados a un promedio de 15 por año, con un rango de 10 a 23, lo que cataloga al hospital como centro de productividad media a nivel internacional,¹¹ único en México con este número de trasplantes de corazón efectuados. La supervivencia al año y a los cinco años postrasplante es equiparable a la reportada en la literatura médica internacional: 90 y 85 %, respectivamente (Careaga Reyna y Zetina Tun, observaciones no publicadas).

Por otro lado, en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, 90 % de las procuraciones de corazón proviene de hospitales ubicados fuera de la Ciudad de México, por lo que se ha diseñado un proceso para optimizar el tiempo de traslado y asegurar que la viabilidad del corazón sea apropiada y no se afecte por el periodo de isquemia. Afortunadamente, además de una estricta coordinación, en la mayoría de las ocasiones se dispone de la colaboración, comprensión, paciencia de las unidades médicas en donde se encuentra el donante, de las autoridades de seguridad que aportan personal para facilitar el traslado, de otros equipos de trasplante en donaciones multiorgánicas con quienes mutuamente existe apoyo y de las autoridades institucionales que facilitan los recursos logísticos necesarios.¹²

En 2020, en México, como en el resto del mundo, debido a la pandemia de COVID-19 se limitó temporalmente la realización de trasplantes de corazón. Posteriormente, en el reinicio de actividades, ha sido fundamental el apego a los procedimientos ya definidos para el cuidado y selección del potencial donante de órganos, así como a los procedimientos quirúrgicos y cuidado perioperatorio de los receptores; además de la inclusión obligatoria en la evaluación del donante, del interrogatorio intencionado para descartar contacto o, incluso, el hecho de que haya padecido COVID-19, además de realizar PCR para detectar la presencia de SARS-CoV-2 y tomografía torácica para tener certeza diagnóstica.^{13,14}

Como complemento a este esfuerzo coordinado y debido a la distancia y tiempo de isquemia estimado, en los donantes se utiliza rutinariamente la terapia de “rescate hormonal”, para asegurar una mayor viabilidad del corazón.^{10,15,16}

La técnica quirúrgica efectuada por Lower y Shumway ha sido modificada, como en otros centros hospitalarios en el mundo, con la modalidad bicaval, que favorece un mejor funcionamiento del corazón trasplantado y una recuperación más temprana de los pacientes. Cuando aparecen variaciones anatómicas en el receptor, se adapta la técnica, por ejemplo, en atresia de vena cava superior¹⁷ o, en un caso similar, cuando no hay ausencia total de la vena cava superior, pero sí hipoplasia importante con drenaje parcial del retorno venoso sistémico al seno coronario (Careaga Reyna *et al.*, observaciones no publicadas).

El antecedente de cirugía cardíaca incrementa el riesgo de accidentes transoperatorios. En nuestro grupo de trabajo hemos efectuado el trasplante de corazón en este tipo de pacientes, con evolución posoperatoria satisfactoria.¹⁸

Con la experiencia adquirida en los 234 trasplantes realizados con resultados alentadores y ante la falla irreversible y simultánea del corazón y otros órganos, en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” se ha incursionado en el trasplante combinado de corazón y otros órganos. Por frecuencia, se inició con el trasplante corazón-riñón para pacientes con falla cardíaca terminal, quienes, además, presentan insuficiencia renal irreversible por lesión estructural documentada. Este procedimiento se lleva a cabo en dos tiempos, con apoyo de una máquina para perfusión renal *ex vivo* que permite mantener viables a los riñones hasta por 96 horas. Se trabaja en coordinación con el grupo de trasplante de órganos abdominales del hospital y hasta el momento se han realizado siete trasplantes corazón-riñón con resultados, igual que en los rubros anteriores, equiparables a los de otros grupos en el mundo. El hospital es el único que realiza este tipo de procedimientos en México.¹⁹

El paciente con trasplante de corazón en las condiciones actuales puede llevar una vida prácticamente normal. La mejoría en la calidad de vida y la supervivencia a mediano y largo plazo de los pacientes con trasplante de corazón ha permitido, al menos a 65 % de ellos, reintegrarse a la actividad laboral o estudiantil e, incluso, llevar a buen término un embarazo (una paciente que con un estrictos cuidados evolucionó sin complicaciones).²⁰

En el seguimiento posoperatorio en caso de situaciones imprevistas, se insiste al paciente con trasplante de corazón que acuda de inmediato a los centros hospitalarios, donde debe ser revisado cuidadosamente para detectar y tratar cualquier condición que ponga en riesgo el trasplante. Con estos cuidados y

recomendaciones se han detectado y tratado oportunamente pacientes con neumonitis por inmunosupresores,²¹ con vasculopatía del injerto —manifestación de rechazo crónico que se trata con intervencionismo coronario percutáneo (Careaga Reyna *et al.*, observaciones no publicadas) —, o bien, situaciones en las que puede ser necesario el retrasplante de corazón, las cuales deben ser cuidadosamente analizadas y planeadas para definir el momento propicio para asegurar el éxito del procedimiento y evitar realizarlo en condiciones de urgencia con muy alto riesgo. Así, en 2017, por primera vez en México se realizó con éxito un retrasplante electivo de corazón, en un paciente que en 2009 había recibido un trasplante como urgencia nacional por falla cardíaca refractaria debida a cardiomiopatía dilatada idiopática, quien después de mantenerse en buenas condiciones por siete años presentó datos de rechazo sin respuesta al tratamiento.⁹

Respecto al seguimiento a mediano y largo plazo, existe un informe de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón de 108 034 trasplantes de corazón realizados en el mundo entre 1992 y 2018. Se destaca que la edad promedio de los receptores en Estados Unidos se incrementó de 53 a 57 años y se mantiene constante en Europa y otras áreas del mundo (54 y 51 años, respectivamente). También se observa incremento del peso promedio: de 75.7 a 80.0 kg; del porcentaje de mujeres receptoras de trasplante de corazón (19.3 % a 25.6 %), al igual que de pacientes sensibilizados con panel reactivo de anticuerpos: en más de 20 % se incrementó de 5.2 % a 17.9 %; así como la presencia de diabetes, que de 16.7 % pasó a 27.0 %. En el informe se comenta que el impacto de esas modificaciones epidemiológicas en la supervivencia al año postrasplante no ha sido importante, pero que a cinco años la diabetes y la desproporción donante-receptor sí afectan. Se observó, además, incremento del número de pacientes sometidos a trasplante combinado corazón-riñón.²² Sabatino *et al.*,²³ en una revisión de más de 50 receptores de trasplante de corazón entre 1989 y 2017, registraron mejoría en la supervivencia a seis meses en 89.8 %; además, encontraron incremento en el número de pacientes con diabetes de 16.3 a 29.4 %, ejemplo del incremento en pacientes con factores de riesgo.

En nuestra experiencia de 181 trasplantes realizados, entre octubre de 2010 y abril de 2020, 29 pacientes (19.2 %) tenían diabetes mellitus, con 10.27 ± 5.92 años de evolución (rango de 1 a 21 años), lo que condicionó en este grupo mayor mortalidad a largo plazo, similar a lo ya mencionado.^{22,23}

A las complicaciones que pueden presentarse en el seguimiento a largo plazo de los pacientes trasplantados de corazón, es importante agregar el riesgo de contagio de COVID-19, como ocurrió en las etapas de alta transmisibilidad (“olas”) de 2020 y 2021 a ocho pacientes de nuestra serie, cinco con COVID-19 leve y dos con cuadro moderado, quienes recibieron tratamiento ambulatorio; así como un paciente en condiciones críticas que fue hospitalizado con apoyo mecánico ventilatorio en terapia intensiva y quien desafortunadamente falleció por la severidad del cuadro.²⁴ Con estos resultados se confirma la necesidad del cuidado continuo de los pacientes trasplantados, además de la detección y tratamiento oportunos de las complicaciones.

Aunque en la actualidad hay más de 50 pacientes registrados en la base de datos del Cenatra en espera de trasplante de corazón, es probable que este número no refleje la realidad para un país de más de 110 millones de habitantes. Por ello es necesario hacer evidentes los beneficios del trasplante de corazón exitoso, y la necesidad de que el médico envíe a los pacientes con falla cardiaca terminal a evaluación, para que todos los grupos etarios puedan beneficiarse de esta modalidad terapéutica.

Ciertamente la productividad, experiencia y resultados del trasplante de corazón son aún heterogéneos en México, pues existen centros que utilizan sistemas de apoyo mecánico circulatorio como puente a trasplante, tal ocurre en Monterrey o en la Ciudad de México, e, incluso, los sistemas denominados corazones artificiales, que se emplean a manera de terapia de destino, tal como sucede en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, el cual constituye el único centro del país con dos sistemas colocados entre 2017 y 2018,²⁵ lo que demuestra que en México se dispone de recursos, tecnología de vanguardia y experiencia para tratar a los pacientes con cardiopatías complejas con base en una selección e indicación precisa de las alternativas terapéuticas existentes.

Como parte del escenario mundial, a 34 años de haberse iniciado los programas de trasplante de corazón, persisten actividades y procesos que influyen en el desenlace de la donación y trasplante de órganos torácicos: los pacientes con muerte encefálica se han llegado a considerar de baja prioridad, lo que retrasa la evaluación, las pruebas especiales y la disponibilidad de salas de cirugía; el personal de los hospitales donde se encuentran los potenciales donantes se encarga del proceso y cuidado de estos, además de

que los equipos de procuración van a unidades que si bien disponen de personal interesado, este no tiene la preparación para la procuración, además de que debe coordinarse con otros grupos de trasplante en las donaciones multiorgánicas, en cuyo desarrollo el exceso de líneas de decisión complica el proceso y aumenta los riesgos de pérdida de órganos e incrementa los tiempos de isquemia. Con base en estas observaciones, otros países han propuesto la creación de centros especializados en el cuidado de potenciales donantes de órganos, con el objetivo de optimizar el cuidado de estos.^{26,27}

Además, se conoce que no en todos los casos en los cuales existe la donación, los órganos son apropiados para ser trasplantados. Por esta razón, es esencial contar con los estudios para la evaluación integral del donante y aceptar que en una evaluación terciaria intraoperatoria se puede determinar que un corazón no es apropiado para ser trasplantado.²⁸ Esta situación no debe ser motivo de insatisfacción o desmotivación para la donación. En cambio, se requiere analizar estos casos para que los coordinadores hospitalarios de donación tomen acciones correctivas y preventivas que permitan un mayor éxito en las donaciones multiorgánicas futuras.

No puede dejar de mencionarse que el único programa de trasplante de corazón exclusivamente pediátrico en México se lleva a cabo en el Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”, en el cual desde 2001 se ha realizado más de 20 trasplantes exitosos, a pesar de la falta de donantes en este grupo poblacional.⁸

A 34 años de haberse iniciado el trasplante de corazón en México, como en el resto del mundo, los retos persisten. Los resultados de la experiencia del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, la más amplia en México, son equiparables a los de otros centros en el mundo.

El trasplante de corazón es de impacto, y debe tomarse con seriedad y responsabilidad para evitar favorecer el oportunismo político, el protagonismo mediático, la duplicidad y la ineficiencia.

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 realizó 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. Argüero-Sánchez R. Trasplante de corazón. *Rev Invest Clin.* 2005;57:333-7.
2. Argüero R, Castaño R, Careaga G, Garrido M. Limitaciones en la donación de órganos. Análisis de 5 años. *Rev Med Inst Mex Seg Soc.* 1995;33:207-11.
3. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. *Kirklin/Barrat-Boyes cardiac surgery.* Tercera edición. Estados Unidos: Churchill Livingstone; 2003.
4. Careaga G, Argüero R, Chávez-Negrete A, Valero G, Portilla E, García RM, et al. Control of myocardial reperfusion injury with hypertonic-hypotonic solution in isolated rabbit heart. *Eur Surg Res.* 1995;27:269-76.
5. Careaga G, Salazar D, Téllez S, Sánchez O, Borrayo G, Argüero R. Clinical impact of HTK cardioplegic solution on perioperative evolution in open heart surgery patients. *Arch Med Res.* 2001;32:296-9.
6. Barnard CN. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1967;41:1271-4.
7. Argüero R, Castaño R, Portilla E, Sánchez O, Molinar F. Primer caso de trasplante de corazón en México. *Rev Med Inst Mex Seg Soc.* 1989; 26:109.
8. Argüero-Sánchez R. Historia de los trasplantes de corazón en México. En: Careaga-Reyna G, Zetina-Tun HJ, editores. *Trasplante de órganos torácicos en México.* México: El Manual Moderno; 2014.
9. Careaga-Reyna G, Zetina-Tun H. Retrasplante cardíaco electivo. Primer caso en México. *Gac Med Mex.* 2018;154:617-9.
10. Careaga-Reyna G, Zetina-Tun H, Lezama-Urtecho CA. Programa de trasplante cardíaco de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional "La Raza". *Rev Invest Clin.* 2011;63: 85-90.
11. Khush KK, Cherkh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr, Kucheravaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult heart transplantation report-2018; focus theme: multiorgan transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37:1155-68.
12. Careaga-Reyna G, Zetina-Tun H, Villaseñor-Colín C, Álvarez-Sánchez LM, Urías-Báez R, De la Cerda-Belmont GA. Procuración a distancia de corazón con fines de trasplante. *Cir Ciruj.* 2012;80:424-8.
13. Galván NTN, Moreno NF, Garza JE, Bourgeois S, Hemmersbach-Miller M, Murthy B, et al. Donor and transplant candidate selection for solid organ transplantation during the COVID-19 pandemic. *Am J Transplant.* 2020;20:3113-22.
14. Dash D, Mody R, Ahmed N, Reddy S. Heart transplantation in the time of COVID-19 pandemic *Trends Transplant.* 2020;13:1-4.
15. Pasque MK. Standardizing thoracic organ procurement for transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:13-7.
16. Zetina-Tun H, Lezama-Urtecho C, Careaga-Reyna G. Terapia hormonal de rutina en el donador para trasplante cardíaco. *Cir Ciruj.* 2016;84:230-4.
17. Argüero R, Careaga G, Castaño R, Garrido M, Sánchez O. Orthotopic heart transplantation for dilated cardiomyopathy in a patient with persistent left superior vena cava and atresia of right superior vena cava. *J Cardiovasc Surg.* 1997;38:403-5.
18. Careaga-Reyna G, Zetina-Tun HJ, Lezama-Urtecho CA, Arellano-Juárez L, Álvarez-Sánchez LM. Trasplante de corazón en pacientes con cirugía cardíaca previa. *Cir Cardiovasc.* 2017;24:22-5.
19. Careaga-Reyna G, Zetina-Tun HJ, Lezama-Urtecho CA, Hernández-Domínguez JM, Santos-Caballero M. Trasplante combinado de corazón-ríñon en México. *Gac Med Mex.* 2016;152:783-8.
20. Zetina-Tun HJ, Pedraza-Grijalva R, Careaga-Reyna G, Lezama-Urtecho C, Galván-Díaz J. Pregnancy and heart transplantation. First Case in Mexico. *Cardiov Thorac Surg.* 2018;3:1-5.
21. Zetina-Tun HJ, Careaga-Reyna G, Lezama-Urtecho CA, Galván-Díaz J, De la Cerda-Belmont GA. Neumonitis secundaria a sirolimus en pacientes trasplantados de corazón. Reporte de dos casos. *Neumol Cir Torax.* 2012;71:240-3.
22. Khush KK, Hsich E, Potena L, Cherkh WS, Chambers DC, Harhay MO, et al. The international thoracic organ transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-eight adult heart transplantation report-2021; focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40:1035-49.
23. Sabatino ME, Williams ML, Okwosa IS, Akhabue E, Kim JH, Russo MJ, et al. Thirty-year trends in graft survival after heart transplant: modeled analyses of a transplant registry. *Ann Thorac Surg.* 2022;113:1436-44.
24. Zetina-Tun HJ, Careaga-Reyna G. Infección por SARS-CoV-2 en pacientes trasplantados de corazón. Experiencia en México. *Cir Cardiovasc.* 2022;29:21-4.
25. Careaga-Reyna G, Zetina-Tun HJ, Galván-Díaz J, Álvarez-Sánchez LM. Dispositivos de asistencia ventricular como tratamiento de destino. A propósito de un caso. *Gac Med Mex.* 2019;155:196-8.
26. Bollinger RR, Heinrichs DR, Rosendale JD, Johnson KS. UNOS council for organ availability. United Network Organ Sharing, Organ Procurement Organization (OPO) best practices. *Clin Transplant.* 2001;15:16-21.
27. Bery A, Marklin G, Itoh A, Kreisel D, Takahashi T, Meyers BF, et al. Specialized donor care facility model and advances in management of thoracic organ donors. *An Thorac Surg.* 2022;113:1778-86.
28. Careaga G, Ramírez-Castañeda S, Ramírez-Castañeda A. Importancia de la evaluación terciaria del potencial donador en trasplante de corazón. *Rev Mex Cardiol.* 2008;19:149-51.

Directrices en torno a las epidemias en México. Perspectiva histórica

Martha E. Rodríguez-Pérez,^{1*} Jorge A. Ramírez-Hernández² y Enrique Ruelas-Barajas³

¹Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; ²División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; ³Instituto Internacional de Futuros de la Salud. Ciudad de México, México

Resumen

Se ofrece una perspectiva de las epidemias y pandemias en México en tres periodos: fines del siglo XVIII y siglos XX y XXI, con el fin de analizar cómo las autoridades sanitarias y gubernamentales abordaron estos problemas, así como los desafíos que han representado. Se consultaron fuentes históricas documentales y, en los casos actuales, la participación en ellos. Se combinó metodología epidemiológica e histórica social. La presencia de las epidemias en México es una constante, lo cual evidencia la necesidad de actualizar el sistema de vigilancia epidemiológica, de estar preparados para enfrentar una epidemia y de elaborar un plan de contingencia.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Epidemias. Influenza A H1N1. México. Paludismo. Viruela.

Guidelines on epidemics in Mexico. Historical perspective

Abstract

A perspective of epidemics and pandemics in Mexico is offered, focusing on three time periods, namely, end of the 18th century, the 20th century, and the 21st century, in order to analyze how they were approached by health and government authorities, as well as the challenges they have represented. Historical documentary sources were consulted and, in current cases, participation in them was analyzed. Epidemiological and social historical methodologies were combined. The presence of epidemics in Mexico is a constant on its evolution, which highlights the need for the epidemiological surveillance system to be updated, the importance of being prepared to face an epidemic and to develop a contingency plan.

KEYWORDS: COVID-19. Epidemics. A H1N1 influenza. Mexico. Malaria. Smallpox.

Introducción

El presente artículo analiza tres periodos del devenir mexicano. Martha Eugenia Rodríguez se enfoca en la epidemia de viruela de 1797 en la Ciudad de México, enmarcada en la etapa premicrobiana, y la excelente respuesta por parte del gobierno para

frenar el contagio. Jorge A. Ramírez Hernández examina el siglo XX, del cual advierte el constante surgimiento de enfermedades infecciosas, que, tras un intenso trabajo sanitario, parecían cerrar un capítulo en la historia, hasta que, poco antes de finalizar la centuria, aparecieron 30 nuevos males virales. Se centra en dos casos: el de influenza en 1918 y el de paludismo; en este último, aborda el consecuente

*Correspondencia:

Martha E. Rodríguez-Pérez

E-mail: martha.eugenia.rp@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 12-09-2022

Fecha de aceptación: 20-09-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000305

Gac Med Mex. 2023;159:75-82

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

dilema del uso del DDT para su control a partir de la década de 1940. Enrique Ruelas Barajas, enfocado en el siglo XXI, analiza dos pandemias: la de influenza A H1N1, que se inició en 2009, y la de COVID-19, que se introdujo a México a principios de 2020. Dada la actualidad de estos dos últimos casos y la dificultad para analizarlos con perspectiva histórica, se reflexiona sobre la posibilidad de anticipar estos fenómenos a fin de estar preparados.

La viruela en el siglo XVIII

Martha E. Rodríguez-Pérez

La Nueva España del siglo XVIII, caracterizada por la filosofía ilustrada que fomentó el progreso en diversos campos del saber, enfrentó problemas de salud con la presencia de una serie de epidemias, entre ellas las de sarampión, tifo, varicela y viruela. Aquí se centrará la atención en esta última enfermedad, de la cual surgieron cinco epidemias en el siglo mencionado. La más devastadora aconteció en 1779 y dejó 44 000 enfermos en la capital novohispana, con una letalidad de 20 %; como referencia, el censo de población de 1790 reportó 104 750 habitantes en la Ciudad de México. Sin embargo, la que es objeto de nuestro estudio es la epidemia de viruela de 1797, en la que de 44 516 enfermos, el porcentaje de fallecidos se redujo a 8 % debido a la aceptación de la práctica de la inoculación.¹

Los organismos responsables de combatir las epidemias fueron diversos: el virrey en turno, el Ayuntamiento, el Tribunal del Protomedicato, la Audiencia, la Iglesia, las Juntas de Sanidad y la comunidad epistémica. En conjunto implementaron programas preventivos y terapéuticos acordes con la época, enmarcada en la era premicrobiana. Se dio cobertura al aspecto espiritual y a la asistencia médica propiamente dicha, a la medicación con recursos naturales, a las cuarentenas, acordonamientos y saneamiento del medio.

Particularmente, interesa resaltar la respuesta del sistema de salud ante la epidemia de 1797. Al surgir una epidemia, las autoridades gubernamentales emitían avisos en los que hacían énfasis en la importancia del autocuidado: “que cada uno mire por sí, al mismo tiempo que la vigilancia del Gobierno, y el zelo de la nobilísima Ciudad, mira por todos”.² Para ese autocuidado, se prohibía empeñar la ropa de los familiares que hubieran fallecido por alguna enfermedad contagiosa, además de insistir en la importancia del aseo personal y del entorno.

Con base en experiencias anteriores, el quincuagésimo tercer virrey de Nueva España, el marqués de Branciforte (1794-1798), reimprimió un documento elaborado por el profesor universitario José Ignacio Bartolache (1739-1790) y publicado en 1779, sobre una instrucción para curar viruelas, donde explicaba qué eran las viruelas y el tratamiento sugerido.³ El documento, por demás interesante, refleja el vínculo Estado-ciencia, o poder-saber, donde el gobierno escuchaba al actor epistémico, valoraba su conocimiento, su observación de la realidad, reflexiones y propuestas de solución.

Así, en 1797 seguía vigente el documento escrito 18 años antes que reflejaba la validez del modelo médico humoralista. Bartolache, al referirse a la etiología de la enfermedad, señalaba que era una diligencia de la naturaleza para purgar los malos humores. Afirmaba que la viruela se comunicaba de persona a persona y por la disposición de los aires. Respecto al tratamiento, explicaba cómo se curaban bien y mal las viruelas. En el primer caso, recomendaba ingerir atoles y agua hervida con amapola, así como la realización de friegas corporales con aceite para bajar la fiebre y gárgaras de agua y vinagre como medida antiséptica. Por su parte, las viruelas se curaban mal cuando el tratamiento era discontinuo, al cambiar los remedios sin darles tiempo para alcanzar su efectividad.

El combate a la epidemia que nos ocupa culminó con el edicto emitido por el marqués de Branciforte el 28 de febrero de 1797, integrado por 13 incisos,⁴ que se resumen en seguida:

- Que en todas las poblaciones se tuviera prevista una casa para alojar a los contagiados, contrapuesta al viento reinante, para que ahí se curaran los enfermos, aislados del resto de la población.
- Localización de enfermos. Médicos, párrocos y jueces debían avisar al Protomedicato de los enfermos que detectaran y canalizarlos a la casa especializada.
- División de la ciudad en ocho cuarteles. En cada uno, su regidor debía buscar a los enfermos y persuadirlos de la utilidad del aislamiento, procurando que se prestaran a ello sin violencia.
- Prohibición de la comunicación en parajes entre contaminados y sanos, para lo cual se colocaban guardias en las garitas.
- Las personas que hubieran salido de un lugar infestado debían guardar cuarentena.
- Las garitas de las ciudades infestadas debían colocar hogueras con troncos y arbustos aromáticos con el fin de purificar el aire.

- Las cartas que se despachaban de lugares contagiados se sahumaban con azufre y los carteros debían vestir batas de lienzo que debían retirarse antes de ingresar a sitios todavía ilesos de la epidemia.
- La inoculación constituía un recurso más para frenar la epidemia, siempre y cuando no hubieran funcionado los puntos anteriores. Su aplicación, que inició en la Nueva España en 1779, debía ser voluntaria.
- Formación de sociedades de caridad en cada manzana con el fin de allegarse de limosnas aplicables a los contagiados.
- Las inhumaciones no debían realizarse en el interior de las iglesias, sino en cementerios garita afuera.
- Rogativas a Dios, santos y a la madre santísima.
- Obtención de recursos para afrontar la epidemia.
- Invitación del virrey a sugerir medidas para detener la epidemia.

Como cierre para este primer momento de estudio, enmarcado en la era premicrobiana, señalamos que se desconocía la causa real de la enfermedad, aunque estaba presente el concepto de contagio. Existía una excelente organización para combatir la epidemia, en la que participaban el virrey, el Protomedicato, el Ayuntamiento, la Iglesia y hasta las juntas de caridad. En ese intento por combatir la epidemia de viruela, se advierte un trabajo bien coordinado, en el que el gobierno valora y reconoce el saber y experiencia de los hombres de ciencia, como se confirma en el edicto citado. En el periodo virreinal, cuando la viruela significaba todo un desafío para las autoridades sanitarias, la epidemia se llegó a controlar, en gran medida, cuando arribó la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, encabezada por el cirujano Francisco Xavier Balmis, quien, por iniciativa del monarca Carlos IV, trajo el descubrimiento de Jenner y estableció las casas de vacunación a partir de 1804.

El siglo XX: panorama epidemiológico en México

Jorge A. Ramírez-Hernández

El siglo XX heredó el método de John Snow de mediados del siglo XIX para el estudio de las epidemias con base en tres elementos: la descripción del tiempo, el espacio y la población, para caracterizar estos eventos como fenómenos colectivos de salud, enfermedad y muerte.

A principios del siglo XX, nuevas teorías científicas y nuevas tecnologías modificarían la visión de la naturaleza y la sociedad en contraste con la del siglo anterior. Lo anterior se manifestará en los tres factores mencionados y en la forma de responder para prevenir y controlar las epidemias. Aquí se resumen los principales conocimientos:

- Teoría de la evolución (Darwin), que postula los cambios de los seres vivos en el tiempo.
- Teoría microbiana (Pasteur, Koch), que señala a los gérmenes como factores etiológicos de las enfermedades.
- Cambios del paradigma cartesiano-newtoniano, con los que se termina la noción de espacio y tiempo absolutos, y la formulación de la segunda ley de la termodinámica (entropía).
- Teoría de probabilidades en la física (Joseph Gibbs).
- Física cuántica (Max Planck) y física relativista (Albert Einstein).
- Diferentes teorías de sistemas (cibernética, teoría de la comunicación, noción de sistema abierto).

Respecto a la forma de estudiar a la población se desarrollaron la sociología, la antropología, la psicología, el psicoanálisis, la lingüística y la semiótica, entre otras.⁵⁻⁷

La tecnología del siglo XX también transformó las comunicaciones y, con ellas, la noción de espacio y tiempo. Aparecieron los vehículos automotores y el primer vuelo breve en 1903 abrió las puertas a la aeronáutica y astronáutica; además, se desarrollaron la radio y la televisión.

Breve panorama epidemiológico

En el prólogo que el doctor Jesús Kumate escribió al libro *Endemias y epidemias de México en el siglo XX*, de los doctores Fernández de Castro, se describe en pocos renglones los problemas endemoepidémicos de México:⁸

Las enfermedades infectocontagiosas han sido las protagonistas indiscutidas de la morbi-letalidad en México durante $\frac{3}{4}$ partes del siglo XX. Sobre un fondo endémico o hiperendémico de paludismo, viruela, tuberculosis, diarrea, neumonía, sarampión, varicela, tosferina, difteria, tétanos, el tifo mexicano y la fiebre tifoidea, se agregan enfermedades geográficas: la oncocercosis en Chiapas y Oaxaca, la leishmaniasis en la península yucateca, la lepra en el noroeste y centro, el mal del pinto en la cuenca de Balsas, la brucelosis en La Laguna, y la coccidiodomicosis en Sonora, entre otras.

A esa carga de enfermedades se agregaron: la peste bubónica en 1903 en Mazatlán, la pandemia de influenza de 1919-1920, la aparición de la poliomielitis paralizante en los años cuarenta; la fiebre amarilla selvática en el sureste en 1966; la disentería por *Shigella dysenteriae* en 1960-1970; la fiebre tifoidea resistente a cloranfenicol en 1972-1973 y, poco después un brote de encefalitis viral venezolana y el dengue en los ochenta. El sida aparece en México en el año 1983 y el cólera en 1991.

Las tablas de mortalidad del cuarto de siglo restante mencionado por Kumate estuvieron dominadas por las enfermedades del corazón, los accidentes, los tumores malignos y la emergente diabetes, que hoy en día continúan.

En el mismo libro se citan 27 padecimientos centrales durante el siglo. Más que presentar tablas de morbilidad y mortalidad, se transcribe la lista de los desafíos del siglo XX: viruela, fiebre amarilla, dengue, paludismo, peste, tifo, leishmaniasis, oncocercosis, lepra, maldel pinto, tuberculosis, sífilis, sida, diarrea-cólera, amebiasis, fiebre tifoidea, hepatitis virales, tenia-cisticercosis, brucelosis, rabia, enfermedades respiratorias, poliomielitis, sarampión, rubéola, difteria, tétanos y tosferina.⁸

Es importante recordar el lugar central que para el estudio de las epidemias de tipo infeccioso ha tenido el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, antes Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales (1938-1990). No solamente es un edificio, sino la cabeza de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública.⁹

La pandemia de influenza en México en 1918

Esta pandemia fue detectada por primera vez el 6 de octubre de 1918 y terminó a fines de 1919. Se calculan de 300 a 500 mil decesos, en un México con una población de casi 15 millones de habitantes. En cuanto a las características de la pandemia, se desconocía el agente etiológico causal y los virus en general. En la Constitución de 1917 (artículo 73) se estableció el Consejo de Salubridad General y el Departamento de Salubridad Pública como autoridades sanitarias. Su propósito era responder en casos de emergencias sanitarias nacionales; el médico y general José María Rodríguez quedó a cargo del Consejo y como jefe del Departamento. (Se consultaron los documentos de esas instituciones, sobre todo telegramas en el archivo histórico de la Secretaría

de Salud,¹⁰ de los cuales se extrajeron las políticas que establecieron ambas dependencias.)

Los telegramas que se recibían eran respondidos en gran medida por José María Rodríguez, en un lapso no mayor de tres días de llegada la petición. “Se dispuso la interrupción del tráfico de pasajeros” de tren entre zonas que tenían enfermos y zonas sin casos. Dos días después, el presidente de la República revirtió la medida ya que no la consideró viable. Se vigilaba a las personas procedentes de lugares infectados. En los puertos se dictó la cuarentena para barcos con personas enfermas (por ejemplo, el barco “Alfonso XIII”). Se enviaron médicos pasantes a los estados afectados para llevar medicamentos (quinina, aspirina, polvos de Dower, gránulos de estriquina); se integraron “juntas de socorro” con médicos dependientes de la autoridad pública, para asignar tratamientos y conseguir recursos; pacientes de la “clase menesterosa” fueron ingresados a hospitales civiles; se instruyó que los enfermos con más recursos permanecieran en sus domicilios y que las casas de “los atacados” por la enfermedad fueran desinfectadas con azufre. Si se proponían tratamientos contra la influenza, se solicitaba al Hospital General que los probara clínicamente.

En resumen, durante la pandemia de influenza de 1918 intervinieron el Consejo de Salubridad General y el Departamento de Salud Pública. Desde ahí se implementaron medidas de respuesta directa a los estados afectados, con las limitaciones de conocimiento y tecnología de la época.

Con enfoque de lingüística cognitiva se analizaron las metáforas empleadas en los periódicos de la época para designar a la epidemia. Se puede afirmar que en general las metáforas utilizadas fueron de tipo militar, lo cual no sorprende. En esa época estaba terminando la Primera Guerra Mundial.

El dilema del DDT

La síntesis del DDT (dicloro difenil tricloroetano) se efectuó en 1874 y su descubrimiento como agente plaguicida, en 1939. Voces de alerta (acerca de daños al ambiente y resistencia) se emitieron desde los años cuarenta. El Programa de Erradicación Mundial del Paludismo de 1958-1963 no logró sus metas.¹¹

El primer empleo del DDT en México contra el paludismo se llevó a cabo en 1955. En la firma de acuerdos sobre medioambiente, paralelos al Tratado de Libre Comercio de 1994, México se comprometió a eliminar el DDT del programa de prevención y control

del paludismo. Ya existían acuerdos internacionales para reducir el uso de compuestos orgánicos persistentes (POPs, *persistent organic pollutants*). La Organización Mundial de la Salud (OMS) sostuvo conferencias desde 1971 para revisar el papel del DDT en el control vectorial. En 1993 se comenzó a considerar alternativas no químicas y que el DDT no era el insecticida preferente. El Fondo Mundial de la Naturaleza y una ONG (RAPAM) consiguieron un financiamiento en 1996 para desarrollar un proyecto de exploración de alternativas al empleo de DDT, con participación comunitaria. Como resultado se integró un equipo internacional con expertos en entomología en salud pública para revisar las propuestas en diversas zonas: control de tripanosomiasis en el delta de Okavango, Botswana; control de oncocercosis en África occidental; uso de cortinas de cama en Bagamoyo, Tanzania; Programa Nacional de Control de Paludismo en Filipinas; control ecológico del paludismo en el distrito de Kheda, Gujarat, India; y la transición hacia el control del paludismo sin DDT en México (Reunión de World Wildlife Fund Inc, Washington).¹²

En México se efectuaron encuestas de campo a lo largo de la costa de Oaxaca para conocer la percepción comunitaria respecto al control del paludismo sin DDT; se revisó la estrategia del Programa de Acciones Integradas Simultáneas (PAIS). Los resultados se compartieron con la secretarías de salud y de ecología; se encontró que las comunidades poseían un adecuado conocimiento de la enfermedad y estaban dispuestas a participar en el control de la transmisión vectorial. Finalmente, en 1999, el Programa de Paludismo de México eliminó el DDT de su estrategia de control.

Anomalías para el fin del siglo XX

Cuando se iba a “cerrar el capítulo” de las enfermedades infecciosas, el siglo XX terminó con 30 nuevas enfermedades virales. No se produjo una disminución de las desigualdades en salud debido a la presencia de un sistema público, universal y gratuito (Black Report). Los países industriales poseen los mejores indicadores de salud del mundo, aun cuando comunidades no industriales también los lograron (como Kerala, en la India, y Costa Rica). La medicina científica occidental sustituyó a las medicinas tradicionales, si bien la medicina tradicional china fue aceptada y se expandió por todo el mundo. Para terminar, resta decir que es muy importante actualizar el sistema de

vigilancia epidemiológica con base en los avances del siglo XX.

Las pandemias del siglo XXI

Enrique Ruelas-Barajas

Es muy difícil considerar un fenómeno sin la suficiente perspectiva histórica, como ocurre ahora al intentar analizar las dos pandemias más notables que se han presentado en los primeros veinte años del siglo XXI: la pandemia de influenza A H1N1, que se inició en 2009, y la aún presente pandemia de COVID-19, que comenzó al final de 2019 y continúa a mediados de 2022. Por ello, es más prudente enfocar este texto no tanto en el análisis de todo lo ocurrido en el primer caso y en lo que todavía está ocurriendo en el segundo, sino en la reflexión sobre la posibilidad de anticipar estos fenómenos para argumentar la necesidad de estar preparados, pues parecería que esta preparación ocurrió solo en el primero.

Abril de 2009: la amenaza se había previsto y se cumplió

En los últimos días de abril de 2009, el subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud de la Secretaría de Salud Federal, el doctor Mauricio Hernández Ávila, fue informado de la presencia de casos de influenza en la Ciudad de México que presentaban manifestaciones clínicas atípicas. En mi carácter de secretario del Consejo de Salubridad General aquel año, recibí su llamada en la que me solicitaba que alertara a los hospitales privados de la ciudad por si fuese necesario contar con ellos. Así lo hice y la respuesta fue favorable. Cuatro días después, el jueves 23, el doctor José Ángel Córdova Villalobos, secretario de salud, convocó a una reunión urgente, la cual se inició a las cinco de la tarde. En la sala de juntas se encontraba el pleno del gabinete del secretario, epidemiólogos e infectólogos del más alto nivel del país, y yo, como secretario del Consejo. Para ese momento, ya se habían enviado muestras del virus a los Centers for Disease Control (CDC) de Atlanta y Canadá, debido a que en México no había sido posible tipificarlo. En conexión telefónica, se preguntó a la directora de influenza de los CDC de Atlanta qué se había encontrado. La respuesta fue contundentemente helada: “No lo sabemos. Es un virus desconocido. Tomen todas las medidas necesarias”.

En menos de 24 horas, todos los miembros del Consejo de Salubridad General fueron convocados a

una sesión urgente para tomar las decisiones pertinentes a una situación que amenazaba seriamente la salud de la población, y de la cual no existía precedentes en el mundo hasta ese momento. A las cinco de la tarde del 24 de abril, se inició la sesión extraordinaria. Por primera vez en los casi 170 años de historia del Consejo, este fue encabezado por el presidente de la República, en su carácter de jefe de Estado. Después de deliberar amplia y profundamente acerca de diferentes alternativas, se declaró a esa influenza como “enfermedad grave de atención prioritaria”, por consiguiente, como emergencia epidemiológica, de acuerdo con la atribución constitucional del Consejo de Salubridad General. Ese mismo día se avisó a la OMS. México se había convertido en el epicentro de lo que unas semanas después llegaría a ser la primera gran pandemia del siglo XXI.

México estaba preparado. Varios acontecimientos habían permitido anticipar lo que podría venir. En 2001, como resultado del ataque terrorista a los Estados Unidos, se desencadenaron advertencias de una posible guerra bacteriológica con ántrax. Lo anterior sirvió para alertar al sistema de salud mexicano en el caso de que la amenaza se materializara, lo cual no ocurrió. Hacia 2005, se presentaron casos de influenza aviaria en varios países asiáticos, lo que también obligó a México a estar atento y a prepararse. El entonces secretario de salud, Julio Frenk, tomó varias decisiones: realizar una compra de reserva de ozeltamivir; instruir, en su carácter de presidente del Consejo de Salubridad General, a que esa instancia, entonces bajo el liderazgo de la doctora Mercedes Juan, elaborara un plan de contingencia; y la realización de un simulacro de todo el sector salud ante una posible pandemia, cuya organización estuvo a cargo del subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud, el doctor Roberto Tapia Conyer.

Entre 2003 y 2005, como subsecretario de Innovación y Calidad de la Secretaría de Salud, inicié con el doctor Antonio Alonso Concheiro el proyecto “Los Futuros de la Salud en México 2050”, con la finalidad de orientar las políticas de la Secretaría de Salud hacia la innovación. En este ejercicio participaron más de 900 profesionales de la salud de todo el país, de los sectores público, social y privado, y de múltiples tipos de organizaciones y disciplinas. El propósito fue identificar tendencias, situaciones que pudiesen alterarlas y configurar posibles escenarios entre 2005 y 2050. Entonces comenzó a vislumbrarse la posibilidad de una epidemia de gran magnitud que podría convertirse en pandemia.

Como una ratificación de lo anterior, aunque con un propósito diferente, el doctor Octavio Gómez Dantés, entonces director general de Evaluación del Desempeño de la Subsecretaría de Innovación y Calidad de la Secretaría de Salud, responsable de *Salud México 2001-2006. Información para la rendición de cuentas*, publicado en julio de 2006, en el capítulo “México ante la posible pandemia de influenza”, afirmó que el país estaba preparado para una situación de esta naturaleza, lo cual ocurrió tres años después.

No obstante, todavía eran necesarias algunas medidas y México se siguió preparando. El 1 de diciembre de 2006 cambió el gobierno. Fui nombrado secretario del Consejo de Salubridad General por el presidente Calderón. En febrero de 2007, propuse al presidente del Consejo y al presidente de la República, que el Consejo fuese fortalecido, ya que en su membresía no se encontraban dependencias ni organizaciones indispensables. El argumento fue que en el Consejo debían estar las autoridades de todos los sectores y de las diferentes regiones del país que asumirían alguna responsabilidad en la toma de decisiones inmediatas ante una emergencia epidemiológica.

Así, en abril de 2007, dos años antes de que se detonara la pandemia en México y obviamente sin tener la certeza de que ello ocurriría, en una sesión solemne el presidente de la República dio la bienvenida a un número importante de nuevos miembros, entre los que se encontraban, por ejemplo, los secretarios de Educación Pública y Hacienda y Crédito Público, los presidentes de la Cámara Nacional de la Industria de Transformación y del Colegio Nacional de Licenciados en Enfermería, así como cinco secretarios de salud de estados que representaban a cinco regiones del país, los cuales se sumaron a la membresía previa. Dos años después, en la sesión extraordinaria del 24 de abril de 2009, cuando se convocó a los miembros del Consejo a sesión extraordinaria por una emergencia epidemiológica, esta modificación dio frutos: con el presidente de la República se encontraban reunidos todos los funcionarios y representantes de los sectores público, social y privado que tendrían alguna responsabilidad y experiencia en el manejo de emergencias, como sucedió en las primeras semanas de la pandemia de influenza A H1N1. México estuvo preparado. El mérito podría considerarse mayor si se toma en cuenta que, como Wuhan poco más de 10 años después, México fue el epicentro. A diferencia de lo ocurrido en China, la información se dio a

conocer al mundo desde el principio, el país estaba preparado y se tomaron medidas oportunas.

Es imposible emitir aún un juicio objetivo sobre las acciones emprendidas y sus resultados en el largo plazo. Es posible, sin embargo, afirmar que no se perdió tiempo, que en las decisiones participaron quienes debían hacerlo y que se hizo con pleno reconocimiento del valor de las aportaciones de cada uno de los miembros del Consejo de Salubridad General, independientemente de su origen en los sectores público, social o privado. El seguimiento cuidadoso de hechos que podrían ser amenazantes se hizo desde años atrás, el país se fue preparando y la reacción fue inmediata.

Febrero de 2020 en México: ¿la amenaza se atendió oportunamente?

Los primeros casos detectados en Wuhan fueron reportados por China a la OMS el 31 de diciembre de 2019. De ahí, la epidemia se fue extendiendo hacia Europa y luego hacia los Estados Unidos. La OMS declaró la enfermedad como emergencia de salud pública el 30 de enero de 2020 y el 11 de marzo, oficialmente como pandemia. El primer caso identificado oficialmente en México se registró el 27 de febrero. El 23 de marzo, en el *Diario Oficial de la Federación* se publicó el acuerdo del Consejo de Salubridad General por el que se declaró a COVID-19 como “enfermedad grave de atención prioritaria”, prácticamente dos semanas después de la declaración de pandemia por la OMS, casi un mes después del primer caso registrado en México y mes y medio después de que la enfermedad fuese declarada emergencia de salud pública por la OMS.

Es importante señalar, y llama la atención, que durante todo el tiempo transcurrido desde el 30 de enero, cuando la OMS declaró la emergencia de salud pública, hasta la declaratoria de “enfermedad grave de atención prioritaria”, el 23 de marzo, el Consejo de Salubridad General no fue convocado por su presidente a sesionar, como se esperaba desde semanas atrás. Además, también fue desconcertante que el acuerdo del Consejo haya sido anunciado públicamente por el secretario de Relaciones Exteriores de México, quien no era miembro del Consejo, y no por el presidente de este o por el secretario de Salud, presente durante el anuncio. Finalmente, por testimonios directos de miembros del Consejo que asistieron a esa sesión, no se dio a todos la oportunidad de opinar a pesar de haberlo solicitado.

Independientemente de que la naturaleza de los virus, de las enfermedades que causan y de que sus tratamientos han sido muy diferentes, sin necesidad de juicio alguno resulta evidente el contraste de los tiempos transcurridos, de los personajes involucrados en la conducción de la emergencia en su etapa inicial en México y de la dinámica de aquella primera sesión, con lo ocurrido en la pandemia de influenza A H1N1. Sin duda, la perspectiva histórica permitirá, con la mayor objetividad posible, valorar las consecuencias de lo que se hizo en ambos casos.

Finalmente, es interesante mencionar que en uno de los escenarios propuestos en el proyecto de prospectiva aludido anteriormente y publicado en 2010 es posible leer el siguiente párrafo:¹³

Por otro lado, hacia el año 2020 se introduce en México un nuevo virus de alta letalidad para el que no existe cura conocida. A pesar de las restricciones en su transmisión (muy corta vida en condiciones ambientales normales), se estima que a causa de él fallece cerca de medio millón de personas.

Ante esto, conviene citar a Daniel Innerarity:¹⁴

En civilizaciones dinámicas y volátiles la sabiduría debida a la experiencia no tiene más remedio que ser progresivamente sustituida por operaciones que podrían caracterizarse como aprender del futuro: previsión, prevención, anticipación, precaución...

Conclusiones

Las enfermedades infectocontagiosas que se analizan, así como los espacios y tiempos en que surgen, requieren de análisis y reflexión. En ese devenir se advierten múltiples similitudes: ignorancia respecto a los microorganismos causantes, pérdidas humanas, efectos socioeconómicos, estigmas hacia el enfermo y, en ocasiones, también hacia el personal de salud; vías de comunicación y globalización favorecedoras del contagio, participación de instituciones gubernamentales con planes de salud propios, eficientes en ocasiones y controvertidos en otras; interés por encontrar un tratamiento eficiente y la presencia de retos por vencer.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Academia Nacional de Medicina de México el haber permitido presentar este simposio en el marco del programa académico 2022.

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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Humboldt A. Ensayo político sobre el reino de la Nueva España. Libro 2°. México: Porrúa; 1965.
2. Varias providencias. 1779. Conservado en: Archivo Histórico de la Ciudad de México, Ciudad de México; Ramo Policía Salubridad Epidemias Viruela, vol. 3674, leg. 1.
3. Bartolache, JI. Instrucción que puede servir para que se cure a los enfermos de las viruelas epidémicas que ahora se padecen en México, México: Imprenta Matritense de don Felipe de Zúñiga y Ontiveros; 1779.
4. Medidas para evitar se propague la epidemia de la viruela. 1797. Conservado en: Archivo Histórico de la Ciudad de México, Ciudad de México; Ramo Policía Salubridad Epidemias Viruela, vol. 3674, leg. 1.
5. Wiener N. Cibernética y sociedad. Argentina: Sudamericana; 1958.
6. Lilienfeld R. Teoría de sistema. México: Trillas; 1984.
7. Braudel F. La historia y las ciencias sociales. Sexta edición. España: Alianza; 1982.
8. Fernández-de Castro J, Fernández-de Castro H. Endemias y epidemias de México en el siglo XX. Mexico: Edición de autor; 2015.
9. Ramírez JA, Guzmán MC, Díaz JA. Del ISET al InDRE I. Gac Med Mex. 2019;155: 322-327.
10. Documentos del Consejo de Salubridad General. 1918. Conservado en: Archivo Histórico de la Secretaría de Salud, Ciudad de México.
11. Carson Rachel. Silent Spring. Estados Unidos: Houghton Mifflin Company; 1962.
12. Soluciones al dilema del DDT: protección de la biodiversidad y de la salud humana. Canadá/Estados Unidos: World Wildlife Fund; 1998.
13. Ruelas E, Alonso A. Los futuros de la salud en México 2050. México: Consejo de Salubridad General; 2010.
14. Innerarity D. Pandemocracia. Una filosofía de la crisis del coronavirus. España: Galaxia Gutenberg; 2020.

Bienvenida a la Academia Nacional de Medicina de México al Dr. José Alejandro Madrigal Fernández como académico honorario

Welcome to the National Academy of Medicine of Mexico to Dr. José Alejandro Madrigal Fernández as Honorary Academician

Manuel H. Ruiz-de Chávez

Academia Nacional de Medicina de México, Ciudad de México, México

La categoría de académico honorario se concede a profesionales con trayectoria sobresaliente en la labor de avanzar el conocimiento, retribuir a la sociedad, servir a la Academia y colaborar en el ámbito internacional con reputación científica.

Agradezco la distinción del doctor José Halabe para pronunciar las palabras de bienvenida en la ceremonia de ingreso de nuevos académicos del 30 de junio de 2021.

Propuesto por los académicos Luciano Domínguez, Juan Ramón de la Fuente, Enrique Graue, Miguel Cruz, David Kershenobich, Manuel Ruiz de Chávez, José Narro, Fabio Salamanca, Gloria Soberón, Enrique Wolpert, y dictaminado por el comité de admisión, hoy atestiguamos la entrega del diploma como académico honorario del doctor Alejandro Madrigal Fernández, de quien el doctor Luciano Domínguez Soto señalara: “cuando se tiene la oportunidad de analizar el currículum de Alejandro Madrigal, surge de inmediato la imagen de un hombre fuera de serie, dedicado por completo a la medicina y a la investigación científica”.

Forjado en su país —con las oportunidades que brinda la educación pública en México— y en escenarios internacionales de alta competitividad, el doctor Alejandro Madrigal Fernández representa un médico íntegro con una vocación científica, cultural y social innata, que lo ha proyectado como ejemplo

para la juventud médica y de los científicos mexicanos. En su formación ha transitado por instituciones del más alto prestigio: la Universidad Nacional Autónoma de México, Harvard, Stanford y el University College London (UCL). Es profesor de hematología en el UCL, consultante del Royal Free Hospital, fundador y primer director científico del Instituto de Investigación Anthony Nolan por 25 años, y director médico y de investigación del Anthony Nolan Cell Therapy Centre en el Reino Unido. Sus hallazgos han contribuido a cambiar el curso de la terapia de células inmunes y del trasplante de células madre. Ha impulsado a crear registros de donantes y bancos de cordón umbilical en todo el mundo, en particular en México.

Alejandro Madrigal Fernández recibió la Medalla de Oro del Sistema Nacional de Salud Inglés. Sus aportaciones no se limitan a la medicina científica; también posee una gran capacidad de concertación, colaboración y liderazgo, reflejada en su gestión como presidente de la Sociedad Europea de Trasplantes de Médula Ósea. Dictó, entre muchas otras, la Conferencia “Ciril Rozman”, un reconocimiento a los médicos y científicos extranjeros que han contribuido a la Medicina en España. Cuenta con numerosos reconocimientos de prestigias universidades y academias del mundo. Autor de más de 500

Correspondencia:

Manuel H. Ruiz-de Chávez

E-mail: manuelruizdechavez@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 03-11-2022

Fecha de aceptación: 04-11-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000358

Gac Med Mex. 2023;159:83-84

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

artículos publicados en revistas científicas de renombre, ha sido citado más de 13 mil veces; además, en su haber se incluyen dos patentes. Bajo su supervisión se han formado 68 estudiantes, entre los que destacan 34 de doctorado, 13 de ellos mexicanos; 27 de sus estudiantes de México y Latinoamérica han recibido premios competitivos.

El doctor Madrigal cuenta con la membresía de la Academia de Ciencias Médicas del Reino Unido, reconocimiento a quienes han marcado el curso de la ciencia; además, es miembro distinguido del Royal College of Physicians en Londres.

Desde 2009, se impulsaron los vínculos entre las academias médicas de México e Inglaterra en torno el alcance de la educación médica y el desarrollo científico en el fortalecimiento de los sistemas nacionales de salud de estos países. En marzo de este año, inspirados por la convicción de Alfred Nobel de celebrar los logros que aportan “el mayor beneficio para la humanidad”, la Academia Mexicana de Cirugía, la Academia Nacional de Medicina de México y el Royal College of Physicians se abocaron al estudio de la contribución de la ciencia para abordar el conocimiento de la pandemia de COVID-19: en una sesión conjunta se abordaron los temas vacunas, terapias avanzadas, secuenciación y genómica del virus COVID-19, talento en investigación y medicina con

cooperación multilateral para las ciencias en beneficio de la salud y bienestar de la humanidad; los ponentes fueron Alejandro Madrigal, David Kershenobich, Fabio Salamanca, Martha Delgado, Manuel H Ruiz de Chávez. Las mesas directivas brindaron su apoyo para retomar este enfoque original, refrendando su compromiso con la investigación en la ciencia médica y el impulso al talento en áreas críticas para la salud de los mexicanos.

Alejandro Madrigal Fernández desde su niñez supo enfrentar circunstancias socioeconómicas adversas. Con empeño y trabajo ha llegado a cosechar los copiosos logros que hoy se le reconocen en nuestra corporación. Es un hombre que se ha constituido, por su éxito personal y académico, en un referente de la “cultura del esfuerzo de los mexicanos”. Veamos en Alejandro Madrigal una trayectoria de vida singularmente ejemplar.

Nota del editor

El 2 de junio de 2022, el doctor José Alejandro Madrigal Fernández fue honrado como oficial de la Orden del Imperio Británico por la reina Isabel II.

El discurso original de bienvenida se redujo y adaptó al formato de esta sección.

Estrategias de solución de síntomas de depresión en niños y adolescentes

Solution strategies for depressive symptoms in children and adolescents

Liliana R. Carlos-Gutiérrez,^{1*} Andrés A. Evangelista-Carlos,² Carmen A. Salazar-Deza³ y Melecio B. Carlos-Reyes⁴

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada "San Juan Bautista" Filial Chorrillos, Lima; ²Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Enfermería, Universidad Peruana Los Andes, Huancayo; ³Facultad de Ingeniería Industrial y de Sistemas, Escuela Profesional de Ingeniería de Sistemas, Universidad Nacional "Federico Villarreal", Lima; ⁴Facultad de Educación, Escuela Profesional de Educación Secundaria, Universidad Nacional "Federico Villarreal", Lima. Perú

Con mucho interés hemos leído la investigación de Sánchez *et al.*¹ acerca de la depresión en niños y adolescentes. Por ello, el objetivo de esta investigación es compartir estrategias para solucionar los síntomas de depresión en esos grupos de la población:

- Apoyo social: González Lugo *et al.* estudiaron a 113 adolescentes de bajos recursos en México. Aplicaron un conjunto de escalas validadas tipo Likert. Respecto a los resultados, identificaron que los sucesos de vida causaron desequilibrio mental en los adolescentes, problemática que se solucionó mediante la intervención de grupos de apoyo. Finalmente, concluyeron que la incorporación de programas de apoyo social permite contrarrestar la depresión en numerosos adolescentes.²
- Terapia cognitiva conductual: Hamedi *et al.* efectuaron una investigación para analizar la efectividad de la terapia cognitiva conductual convencional e informatizada para reducir la depresión en 15 niños con cáncer, quienes se dividieron en cinco grupos: tres grupos recibieron tratamientos

médicos convencionales y dos, intervenciones psicológicas. Respecto a los resultados, ambas intervenciones redujeron la depresión en los niños. Al finalizar, se demostró que la terapia cognitiva conductual informatizada puede ser de utilidad si no se dispone de otra intervención psicológica.³

En conclusión, se ha demostrado que los programas de apoyo psicológico y la terapia cognitiva conductual son efectivos para combatir la depresión en niños y adolescentes.

Bibliografía

1. Sánchez-Rojas AA, García-Galicia A, Vázquez-Cruz E, Montiel-Jarquín AJ, Aréchiga-Santamaría A. Autoimagen, autoestima y depresión en escolares y adolescentes con y sin obesidad. *Gac Med Mex.* 2022; 158:124-129.
2. González-Lugo S, Pineda-Domínguez A, Gaxiola-Romero JC. Depresión adolescente: factores de riesgo y apoyo social como factor protector. *Univ Psychol.* 2018;17:1-11.
3. Hamedi V, Hamid N, Beshlideh K, Marashi SA, Shabani SEHS. Effectiveness of Conventional cognitive-behavioral therapy and its computerized version on reduction in pain intensity, depression, anger, and anxiety in children with cancer: a randomized, controlled trial. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2020;14:e83110.

*Correspondencia:

Liliana R. Carlos-Gutiérrez

E-mail: liliana.carlos@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: 02-09-2022

Fecha de aceptación: 20-09-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000293

Gac Med Mex. 2023;158:85

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com