



Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

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

En este número:

- Telemedicina, un nuevo frente en la pandemia por COVID-19
- Determinantes socioeconómicos de salud y COVID-19 en México
- Hallazgos anatomopatológicos cerebrales en neonatos con cardiopatía congénita
- Infecciones bacterianas desatendidas en pacientes con COVID-19



Gaceta Médica de México

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

Volumen 158 - N.º 1

Enero-Febrero 2022

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

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

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

PRESIDENTE / PRESIDENT

José Halabe Cherem

VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT

Germán E. Fajardo Dolci

**SECRETARIO GENERAL /
GENERAL SECRETARY**

Mayela de Jesús
Rodríguez Violante

**TESORERO /
TREASURER**

Juan Miguel
Abdo Francis

**SECRETARIO ADJUNTO /
ASSISTANT SECRETARY**

José de Jesús
Flores Rivera

PRESIDENTES DE DEPARTAMENTO

Biología Médica

Alberto Manuel Ángeles Castellanos

Cirugía

Ovidio Alberto García Villarreal

Medicina

Enrique Wolpert Barraza

Salud Pública y Sociología Médica

Ana Carolina Sepúlveda Vildosola

EDITOR / EDITOR IN CHIEF

Alejandro Treviño Becerra

**COEDITORES /
ASSOCIATE EDITORS**

Raúl Carrillo Esper
Miguel Cruz López

**EDITORES EMÉRITOS /
HONORARY EDITORS**

Luis Benítez Bribiesca[†]
Silvestre Frenk[†]

CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

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

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

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

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



Gaceta Médica de México

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

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Sara Gloria
Aguilar Navarro
Geriatría

Carlos Alberto
Aguilar Salinas
Endocrinología

María Asunción
Álvarez del Río
Bioética

Ingebord Dorothea
Becker Fauser
Parasitología

Jaime Berumen Campos
Genética

Jesús Carlos
Briones Garduño
Ginecología y Obstetricia

Jorge Arturo
Cardona Pérez
Pediatría

José Damián
Carrillo Ruiz
Cirugía Neurológica

Jorge Alberto
Castañón González
Medicina Crítica

Patricia Elena
Clark Peralta
Reumatología

Teresita
Corona Vázquez
Neurología

José Luis
Criales Cortés
Radiología e Imagen

Oscar Decanini Terán
Cirugía General

Margarita
Dehesa Violante
Gastroenterología

Luis Gerardo
Domínguez Carrillo
Medicina de Rehabilitación

Judith Guadalupe
Domínguez Cherit
Dermatología

Carolina
Escobar Briones
Anatomía

María Teresa
Estrada García
Microbiología

Néstor Fabián
Díaz Martínez
Embriología

David Erasmo
García Díaz
Biofísica

María del Carmen
García Peña
Medicina Familiar

Juan
Garza Ramos
Medicina Veterinaria

Miguel Ángel
González Block
Salud Pública

Antonio
González Chávez
Medicina Interna

Quintín Héctor
González Contreras
Enfermedades del Colon
y del Recto

Alicia
Graef Sánchez
Medicina Nuclear

Alicia
Hamui Sutton
Enseñanza de la Medicina

Rogelio Enrique
Hernández Pando
Patología Clínica

Carlos Arturo
Hinojosa Becerril
Angiología y Cirugía
Vascular

José Clemente
Ibarra Ponce de León
Ortopedia y Traumatología

Martin
Iglesias Morales
Cirugía Plástica, Estética y
Reconstructiva

Kathrine
Jauregui Renaud
Fisiología

Takao
Kimura Fujikami
Estomatología

Malaquías
López Cervantes
Ecología Médica

Magdalena
Madero Rovalo
Nefrología

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

**Carlos
Martínez Murillo**
Hematología

**Marco Antonio
Martínez Ríos**
Cardiología

**Juan Manuel
Mejía Aranguré**
Epidemiología

**Fernando
Meneses González**
Medicina del Trabajo

**Laura María
Moreno Altamirano**
Medicina Social

**José Humberto
Nicolini Sánchez**
Psiquiatría

**Jaime
Nieto Zermeño**
Cirugía Pediátrica

**José Rogelio
Pérez Padilla**
Neumología

**Ricardo
Plancarte Sánchez**
Anestesiología

**María Adela
Poitevin Chacón**
Oncología

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

**Hugo
Quiroz Mercado**
Oftalmología

**Cecilia
Ridaura Sanz**
Anatomía Patológica

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

**José Manuel
Arturo Ruano Aguilar**
Oncología

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

**Mauricio
Salcedo Vargas**
Biotecnología

Daniel San Juan Orta
Neurofisiología Clínica

**Patricio
Santillán Doherty**
Cirugía del Tórax

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

**Manuel
Urbina Fuentes**
Demografía Médica

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

**Gilberto
Vargas Alarcón**
Inmunología

**Luis Alberto
Vargas Guadarrama**
Antropología

**Marco Antonio
Velasco Velázquez**
Farmacología

**Patricia Amalia
Volkow Hernández**
Infectología

**Elías
Zonana Farca**
Urología

Coordinación Permanente Ciudad de México: Elizabeth Gallardo Iturbe

Cuidado de la Edición: Gabriela Ramírez Parra

Asistente de Editores: Alma Rosa Morales Villalobos

Traducción al inglés: Víctor Torrecillas Torres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer

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

Permanyer México

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



www.permanyer.com



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.: 6963AX211

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

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

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



Gaceta Médica de México

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

Volumen 158 - N. 1

| Enero-Febrero 2022

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

Editorial

Telemedicina, un nuevo frente en la pandemia por COVID-19

1

Gilberto F. Vázquez-de Anda

Artículos originales

Determinantes socioeconómicos de salud y COVID-19 en México

4

Luis A. Chávez-Almazán, Lorena Díaz-González y Mauricio Rosales-Rivera

Comparación de la evaluación clínica y por ultrasonido de la artropatía hemofílica en pacientes pediátricos

12

Guadalupe Ortiz, Edith Andrade, Álvaro Vargas, Bernardo Ramírez, Berenice Sánchez y Octavio Martínez

Atribución de síntomas en pacientes con síntomas médicamente inexplicables. Un estudio de validación y desarrollo de la escala

17

José M. Ramírez-Aranda, Mónica Morales-Ramírez, Verónica L. Frías-Gómez, Marco V. Gómez-Meza, Oralia del Castillo-Guzmán y Cinthia D. López-Mata

Hallazgos anatomopatológicos cerebrales en neonatos con cardiopatía congénita

24

Feria L. Carina-Kaiser, Luis M. Lorenzo-Hernández, Héctor J. González-Cabello, Amanda A. Segura-Esquivel y Alicia Rodríguez-Velasco

Evaluación de la utilidad de la vitamina D como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19

32

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

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

38

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

Asociación del consumo de fibra dietética con la actividad de la colitis ulcerosa crónica idiopática. Estudio exploratorio en población mexicana

43

Cinthya J. Meza-Ortiz, Sophia E. Martínez-Vázquez y Jesús K. Yamamoto-Furusho

Valores de referencia personalizados para el índice de pulsatilidad medio de la arteria uterina durante el embarazo según paridad, medición transvaginal y presión arterial

50

Héctor Oviedo-Cruz, Erika R. Carrasco-Blancas y Marco A. Cortés-Martínez

Desempeño de biomarcadores de las imágenes con tensor de difusión en regiones tumorales del glioblastoma. Análisis exploratorio de datos mediante gráficos de zombie y pruebas de diagnóstico

57

Ernesto Roldán-Valadez, Sofía Anaya-Sánchez, Nathaly Rivera-Sotelo y Sergio Moreno-Jiménez

Cartas al editor

Infecciones bacterianas desatendidas en pacientes con COVID-19

66

Adrián Martínez-Meléndez, Elvira Garza-González, Rayo Morfín-Otero y Flora Cruz-López



Gaceta Médica de México

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

Volume 158 - N. 1

| January-February 2022

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

Editorial

Telemedicine, a new front in the COVID-19 pandemic

1

Gilberto F. Vázquez-de Anda

Original articles

Socioeconomic determinants of health and COVID-19 in Mexico

4

Luis A. Chávez-Almazán, Lorena Díaz-González, and Mauricio Rosales-Rivera

Comparison of the clinical and ultrasound evaluation of haemophilic arthropathy in children

12

Guadalupe Ortiz, Edith Andrade, Álvaro Vargas, Bernardo Ramírez, Berenice Sánchez, and Octavio Martínez

Symptom attribution in patients with medically unexplained symptoms. A scale development and validation study

17

José M. Ramírez-Aranda, Mónica Morales-Ramírez, Verónica L. Frías-Gómez, Marco V. Gómez-Meza, Oralia del Castillo-Guzmán, and Cinthia D. López-Mata

Brain anatomopathological findings in neonates with congenital heart disease

24

Feria L. Carina-Kaiser, Luis M. Lorenzo-Hernández, Héctor J. González-Cabello, Amanda A. Segura-Esquivel, and Alicia Rodríguez-Velasco

Evaluation of the usefulness of vitamin D as a predictor of mortality in patients with COVID-19

32

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

Chest tomography for COVID-19 screening in head and neck cancer elective surgery. Is it enough?

38

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

Association of dietary fiber consumption with disease activity in ulcerative colitis. An exploratory study in the Mexican population

43

Cinthya J. Meza-Ortiz, Sophia E. Martínez-Vázquez, and Jesús K. Yamamoto-Furusho

Reference values for uterine artery mean pulsatility index throughout pregnancy customized by parity, transvaginal measurement and blood pressure

50

Héctor Oviedo-Cruz, Erika R. Carrasco-Blancas, and Marco A. Cortés-Martínez

Diffusion tensor imaging-derived biomarkers performance in glioblastoma tumor regions: exploratory data analysis using zombie plots and diagnostic tests

57

Ernesto Roldán-Valadez, Sofía Anaya-Sánchez, Nathaly Rivera-Sotelo, and Sergio Moreno-Jiménez

Letters to the editor

Neglected bacterial infections in COVID-19 patients

66

Adrián Martínez-Meléndez, Elvira Garza-González, Rayo Morfín-Otero, and Flora Cruz-López

Telemedicina, un nuevo frente en la pandemia por COVID-19

Telemedicine, a new front in the COVID-19 pandemic

Gilberto F. Vázquez-de Anda*

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Estado de México, México

Nunca en la historia de la medicina se había contado con un recurso que revolucionaría la atención médica de la forma en que la telemedicina lo ha hecho en año y medio de pandemia de COVID-19. En ella convergen tecnología simplificada de telecomunicaciones que incluye audio y video en tiempo real, el internet de banda ancha, las plataformas de teleconferencia de acceso domiciliario, los teléfonos con cámara fotográfica con la posibilidad de proporcionar fotografías de pantalla, el almacenamiento de documentos, material fotográfico, video y audio; las redes de comunicación social y las plataformas comerciales de expediente electrónico al alcance de los médicos.

Todo ello permitió que desde el inicio de la pandemia, el sector salud y la población comprendieran la importancia de hacer uso de la telemedicina y enfrentar la pandemia de COVID-19. Al principio de la pandemia, el uso de la telemedicina se dio de forma instintiva, práctica y, podría decirse, hasta natural. Visto en la línea del tiempo y en el contexto histórico de la práctica médica, la telemedicina finalmente alcanzó su nivel de paradigma de la atención médica del siglo XXI. La clave del éxito radicó no en la conciencia colectiva del progreso de la medicina o la tecnología, sino en el distanciamiento social, el confinamiento y la disminución de la movilidad recomendados por la salud pública ante la virulencia y letalidad de un virus, el SARS-CoV-2.

La telemedicina no es un término nuevo, se fue desarrollando a finales del siglo XIX y a lo largo del siglo XX. La aparición del telégrafo y el teléfono a principios del siglo XX permitió la transmisión de datos

clínicos entre dos médicos o comunidades distantes uno del otro, propiciada, por un lado, por la falta de médicos y, por el otro, la distancia geográfica y la falta de vías de comunicación.

En el primer tercio del siglo anterior se dispuso, además, de las ondas de radio y, posteriormente, de las señales de televisión. Un punto angular para el desarrollo de la telemedicina lo constituyó la carrera espacial, ya con el uso de las señales satelitales se consolidó la telemetría, la cual fue ampliamente utilizada en países del hemisferio norte en los sistemas de atención prehospitalaria.

La escasez de personal médico en zonas distantes ha sido la motivación principal para el desarrollo de programas de telemedicina como la conocemos hoy en día. La aparición de la computadora permitió la digitalización de imágenes y la aparición del internet hizo posible la trasmisión de documentos digitalizados. El avance vertiginoso de las telecomunicaciones y la aparición de los teléfonos celulares con audio y video, así como la aparición de las redes sociales y la robótica aplicada a la medicina, han posibilitado la trasmisión de datos clínicos en tiempo real y la comunicación entre equipos médicos distantes unos de otros, lo que ha dado lugar a los términos telesalud, telemedicina y telepresencia robótica en salud.

La prioridad de dar atención médica de acuerdo con las necesidades de cada paciente ha promovido ampliamente el uso de la telemedicina, con la cual se ha logrado más rápido acceso de los pacientes al sistema de salud, por lo que ha sido considerada por algunos como la primera opción de orientación y consulta médica. La experiencia en México con el uso de

Correspondencia:

*Gilberto F. Vázquez-de Anda
E-mail: gf_vazquez@hotmail.com

Fecha de recepción: 09-11-2021

Fecha de aceptación: 11-11-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000740

Gac Med Mex. 2022;158:1-3

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

telemedicina en la pandemia de influenza AH1N1 fue con un programa de telepresencia robótica, con el cual se observó el beneficio de disponer de asistencia experimentada en cuidados críticos a distancia en el Estado de México.

A mediados de diciembre de 2019 se documentaron casos de una nueva enfermedad respiratoria en Wuhan, provincia de China, la cual se declaró en alerta sanitaria el 31 de diciembre; para el 11 de marzo de 2020 se declaró la pandemia. El causante de la pandemia es el virus SARS-CoV-2, cuyo cuadro clínico predominante es de infección en el aparato respiratorio, que en sus formas graves desarrolla neumonía, a la cual se le denominó COVID-19. La rapidez del contagio y el número creciente de pacientes infectados fue motivo de preocupación mundial respecto a la capacidad hospitalaria (camas de cuidados intensivos y ventiladores mecánicos) y de recursos humanos (médicos y enfermeras intensivistas y personal de inhaloterapia) de los sistemas de salud, por lo que se dio paso a la planeación de convertir áreas de hospitalización en áreas de atención especial para pacientes con COVID-19. Se adquirió equipo de monitoreo y atención respiratoria, así como para protección del personal de salud; se entrenó al personal no experto en cuidados intensivos y se estableció un tratamiento base para los pacientes en los diferentes estadios de la enfermedad.

La aparición de SARS-CoV-2 y su rápida expansión en el mundo con sus letales consecuencias constituyó el factor primordial para implementar o incrementar el número de servicios de telemedicina en los sistemas de salud y acercar la atención médica a pacientes con sospecha de COVID-19, manteniendo el distanciamiento social y evitando la propagación de la enfermedad.

En México, el número de pacientes se incrementó rápidamente, por lo que se observó un intercambio cotidiano de datos clínicos de pacientes con COVID-19, ya fuera a través de teléfonos celulares o internet. El uso de plataformas de videoconferencias dio por hecho la practicidad y efectividad de la telemedicina para proporcionar orientación y atención médica a distancia. Se desconoce el número de consultas otorgadas mediante telemedicina, pero se puede asegurar que la mayoría de los médicos ha llegado a practicarla en algún momento durante la pandemia de COVID-19.

La teleconsulta se dio continua y cotidianamente en sus diferentes formas a lo largo de la pandemia, ya fuera con el intercambio de datos clínicos y de laboratorio mediante imagen de manera asincrónica, o de pacientes a personal de salud o entre dos equipos de salud de manera sincrónica. En esta pandemia se observó claramente los beneficios de la telemedicina: elimina la distancia y las circunstancias geográficas y hace posible la ubicuidad, estar presente en más de dos sitios al mismo tiempo.

Entre los servicios que se implementaron con telemedicina se encuentran el triaje domiciliario, seguimiento de contactos en cuarentena, consulta y seguimiento domiciliario, transferencia de pacientes que desarrollaron hipoxemia y “hospitalización en casa”, en los casos en los que se enfrentó saturación de camas de hospitalización o en los que se decidió por voluntad propia no asistir al hospital. También se otorgó asistencia y orientación a equipos hospitalarios sin experiencia en la atención de pacientes críticos con COVID-19 para la toma de decisiones.

Entre los beneficios observados con esta práctica médica a distancia se encuentra la expansión del número operativo de médicos, expansión del número de camas destinadas a la atención de pacientes con COVID-19, optimización de recursos hospitalarios al tener un servicio de triaje domiciliario, referencia oportuna de pacientes a un hospital o centro COVID cuando presentaron deterioro respiratorio, cuidado domiciliario de contactos y pacientes con enfermedad leve, disminución del contagio por portadores de SARS-CoV-2, disminución del riesgo de contagio por parte del personal de salud, atención domiciliaria y seguimiento de pacientes con enfermedades crónicas que se encuentran en distanciamiento social y disminución de los costos de atención.

Entre las limitaciones de la telemedicina se identifica la dependencia de la tecnología, como tener adecuada señal de internet, dispositivos de teleconferencia adecuados (teléfonos celulares de los llamados de alta gama, computadoras con audio y video) y acceso a plataformas de teleconferencia y a los sistemas de PAC para la interpretación de imágenes y laboratorio clínico, así como a plataformas de expediente electrónico para resguardo de la información personal. También se encuentran las limitaciones de la prope-
deútica clínica propia de la práctica de telemedicina: incapacidad para apreciar las alteraciones del color de la piel y para realizar exploración física en general,

palpación y auscultación. La mayor parte de la consulta y tomas de decisiones se basan en el interrogatorio y la observación del paciente, así como en el uso de recursos subrogados domiciliarios como el oxímetro de pulso, termómetro digital o baumanómetro electrónico.

En la actual pandemia de COVID-19 se dio por sentado el beneficio potencial de la telemedicina, ya que los recursos tecnológicos en telecomunicación son suficientes para otorgar orientación y atención médica

de bajo costo sin limitación física o geográfica, lo que demarca un nuevo paradigma en la atención médica en el que se evoluciona de la medicina presencial a la medicina virtual. Con base en lo anterior, se puede decir que la telemedicina constituyó un frente de atención de COVID-19 intangible, pero efectivo al potencializar el número de médicos y personal de salud a lo largo del territorio nacional. Nuevas formas de exploración física subrogada y una nueva propedéutica clínica virtual aún deberán ser desarrolladas.

Determinantes socioeconómicos de salud y COVID-19 en México

Luis A. Chávez-Almazán,¹ Lorena Díaz-González^{2*} y Mauricio Rosales-Rivera²

¹Banco de Sangre Regional Zona Centro, Secretaría de Salud de Guerrero, Guerrero; ²Centro de Investigación en Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos. México

Resumen

Introducción: La población en situación de pobreza presenta una carga patológica mayor que los estratos sociales con mejores posibilidades económicas. **Objetivo:** Determinar la influencia de los factores socioeconómicos y demográficos en la morbilidad, mortalidad y letalidad de COVID-19 en municipios y estados de México. **Métodos:** Se analizó la morbilidad, mortalidad y letalidad asociadas a COVID-19 conforme el índice de desarrollo humano y sus indicadores, así como el tipo de población. Se realizaron análisis estadísticos descriptivos, de correlación entre variables de desarrollo versus morbilidad, mortalidad y letalidad, pruebas de asociación y agrupaciones jerárquicas. **Resultados:** Se observaron correlaciones positivas entre la morbilidad y mortalidad y el índice de desarrollo humano; la letalidad por COVID-19 aumentó conforme disminuyó dicho índice. Existió riesgo significativamente superior de alta letalidad en las localidades con moderado y bajo desarrollo, así como en aquellas con menos de 49 999 habitantes. Los principales factores asociados a la letalidad fueron la falta de acceso a los servicios de salud, la vulnerabilidad por ingreso y la carencia social. **Conclusiones:** La evidencia generada debe llevar a decisiones tendientes al mejoramiento de la calidad de vida de la población con carencias y vulnerabilidades sociales, que necesita ser protegida contra las consecuencias de la actual pandemia de COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Marginación. SARS-CoV-2. México. Cobertura de salud. COVID-19.

Socioeconomic determinants of health and COVID-19 in Mexico

Abstract

Introduction: The population living in conditions of poorness has a heavier pathological burden than social strata with better economic possibilities. **Objective:** To determine the influence of socioeconomic and demographic factors on COVID-19 morbidity, mortality and lethality in municipalities and states of Mexico. **Methods:** Morbidity, mortality and lethality associated with COVID-19 were analyzed according to the human development index and its indicators, and type of population. Descriptive statistical analyses, correlations between developmental variables and morbidity, mortality and lethality, association tests and hierarchical groupings were conducted. **Results:** Positive correlations were observed between morbidity and mortality and the human development index; COVID-19 fatality increased as the values of said index decreased. There was a significantly higher risk of elevated mortality in localities with moderate and low development, and in those with less than 49,999 inhabitants. The main factors associated with fatality were lack of access to health services, income vulnerability and social deprivation. **Conclusions:** The evidence generated should lead to decisions aimed at improving the quality of life of the population with social deprivations and vulnerabilities, which needs to be protected against the consequences of current COVID-19 pandemic.

KEYWORDS: Marginalization. SARS-CoV-2. Mexico. Health coverage. COVID-19.

Correspondencia:

*Lorena Díaz-González

E-mail: ldg@uaem.mx

Fecha de recepción: 17-05-2021

Fecha de aceptación: 27-05-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000302

Gac Med Mex. 2022;158:4-11

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Introducción

Los determinantes sociales de la salud están definidos por la Organización Mundial de la Salud como el conjunto de factores socioeconómicos, políticos y estructurales que confluyen en una sociedad determinada. Sumados a las características de los individuos, la susceptibilidad o resistencia a las enfermedades y la accesibilidad a la atención médica de calidad, dichos determinantes producen diferentes resultados en la salud. En México, en 2018, de acuerdo con cifras del Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (Coneval), 41.9 % de la población se encontraba en situación de pobreza, es decir, aproximadamente 52.4 millones de personas. Ese amplio sector de la población carece de la posibilidad de acceder a un nivel de bienestar aceptable, lo que le confiere vulnerabilidad y riesgo ante enfermedades y desastres naturales, entre otros.

La actual pandemia de COVID-19 significa un reto para los sistemas de salud, el cual implica dar cobertura a todos los ciudadanos que necesiten atención médica y brindarles los medios adecuados para superar la enfermedad y evitar el fallecimiento. Sin embargo, en México existen barreras importantes que impiden lograr este reto, como la marginación, la pobreza y la falta de acceso a los servicios de salud. Los efectos de la pandemia pueden evidenciar las carencias y necesidades básicas de la población, tales como la alimentación, ingreso igual o apenas superior a la línea de bienestar y vivienda digna. La población en situación de pobreza presenta una carga patológica mayor que los estratos de la sociedad con mejores posibilidades económicas.¹ En este sentido, la pobreza y la salud deficiente están interrelacionadas, es decir, mientras exista la pobreza se obtendrán peores resultados de salud y, a su vez, la salud deficiente generará más pobreza.²

Además, la población de México enfrenta condiciones adversas, como la alta prevalencia de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, precariedad laboral, problemas de acceso al agua y hacinamiento, que impiden la adopción generalizada de medidas preventivas y múltiples brechas de acceso a derechos sociales como la salud, la alimentación, la educación, la vivienda y la seguridad social.³⁻⁶ Se ha reportado que la alta prevalencia de la pobreza, aunada a las altas tasas de enfermedades crónicas como la diabetes y la obesidad, significó que las muertes no se limitaran a la población anciana de alto riesgo.⁷

En ese contexto, se ha concluido que los países en desarrollo, como México, la pobreza y la desigualdad generalizadas han alimentado la pandemia de COVID-19 y es probable que empeoren como consecuencia.⁸ Además, se ha mencionado que esta crisis sanitaria afectará gravemente a los grupos de población más vulnerables y puede revertir los avances en materia de desarrollo social de la última década y comprometer la capacidad de recuperación económica de los hogares.⁶

Por lo anterior, es necesario que se genere evidencia sobre el grado de afectación de COVID-19 a la gente más pobre y vulnerable. Esta información podría ser de utilidad para los tomadores de decisiones en el desarrollo de estrategias tendentes a la protección de la salud de estos sectores sociales.

En este trabajo transversal se determinará la influencia de los factores socioeconómicos sobre la morbilidad, mortalidad y letalidad de COVID-19 en municipios, estados o regiones de la República Mexicana.

Métodos

Se obtuvieron los datos abiertos de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud (<https://datos.covid-19.conacyt.mx/>) sobre casos confirmados y muertes asociadas a COVID-19. El procesamiento de la información se realizó en Python^{9,10} de la siguiente forma:

- Se calcularon las proporciones de morbilidad, mortalidad y letalidad municipales y estatales.

$$\text{Morbilidad} = (\text{casos confirmados} / \text{tamaño de población}) \times 100000$$

$$\text{Mortalidad} = (\text{fallecidos} / \text{tamaño de población}) \times 100000$$

$$\text{Letalidad} = (\text{fallecidos} / \text{casos confirmados}) \times 100$$

- A cada municipio fue añadido el índice de desarrollo humano (IDH) y los porcentajes de los 16 indicadores socioeconómicos desarrollados por el Coneval (https://www.coneval.org.mx/Medicion/Paginas/Programas_BD_municipal.aspx):¹¹
 1. Pobreza
 2. Pobreza extrema.
 3. Pobreza moderada.
 4. Vulnerabilidad por carencia social.
 5. Vulnerabilidad por ingreso.
 6. No pobre y no vulnerable.
 7. Rezago educativo.
 8. Carencia por acceso a los servicios de salud.
 9. Carencia por acceso a la seguridad social.
 10. Carencia por calidad y espacios de la vivienda.

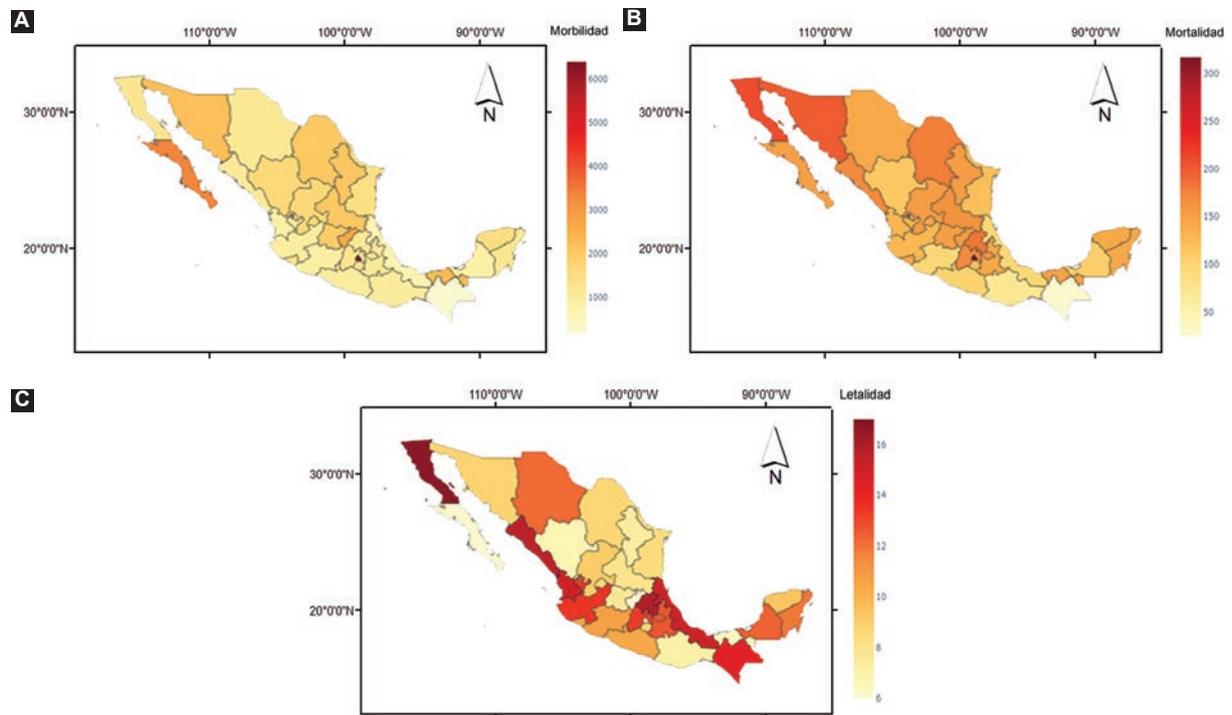


Figura 1. Mapas de morbilidad, mortalidad y letalidad de COVID-19 en los estados de México, con información actualizada el 10 de marzo de 2021.

11. Carencia por acceso a los servicios básicos en la vivienda.
12. Carencia por acceso a la alimentación.
13. Población con al menos una carencia social.
14. Población con tres o más carencias sociales.
15. Población con ingreso inferior a la línea de bienestar.
16. Población con ingreso inferior a la línea de bienestar mínimo.

A nivel municipal se crearon las variables categóricas de nivel de IDH muy alto (0.800-1.000), alto (0.700-0.799), moderado (0.551-0.699) y bajo (< 0.550). Por su parte, las localidades fueron categorizadas de acuerdo con su número de habitantes:¹²

- Zonas metropolitanas grandes (1 000 000 o más habitantes).
- Ciudades medianas (250 000-999 999 habitantes).
- Ciudades pequeñas (50 000-249 999 habitantes).
- Localidades semiurbanas (10 000-49 999 habitantes).
- Poblaciones semirurales (2500-9999 habitantes).
- Poblaciones rurales (menos de 2500 habitantes).

Análisis estadístico

- Regresión lineal ordinaria para explorar relaciones bivariadas¹³ del IDH con la morbilidad, mortalidad y letalidad.

- Razón de momios (RM) para determinar el riesgo de los municipios de presentar alta morbilidad, mortalidad y letalidad (proporciones menores y mayores que la media nacional), con base en el IDH (muy alto y alto *versus* moderado y bajo) y el tamaño de su población (< 2500-49 999 habitantes *versus* 50 000 a > 1 000 000 habitantes).
- Análisis de conglomerados jerárquico,^{14,15} con el empleo de la distancia euclidiana máxima para explorar en forma multivariada las siguientes variables: tasas de morbilidad, mortalidad y letalidad y los 16 indicadores socioeconómicos.
- Algoritmo t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE) a través del programa Orange,¹⁶ para la visualización de los datos. Se usaron las siguientes variables: tasas de morbilidad, mortalidad y letalidad, así como IDH y medidas de pobreza multidimensional.

Resultados

Al 10 de marzo de 2021, en el mundo se reportaron 118 095 307 casos (Figura 1A) y 2 620 776 defunciones (Figura 1B) por COVID-19, con una tasa de letalidad de 2.2 %. Los países que concentraron la mayor cantidad de casos confirmados

Tabla 1. Países con mayor cantidad de casos confirmados y defunciones por COVID-19

Posición mundial	País	Casos confirmados	Casos defunciones	Letalidad
1	Estados Unidos	29 224 389	530 173	1.81
2	India	11 285 561	158 189	1.40
3	Brasil	11 202 305	270 656	2.42
4	Rusia	4302 726	88 773	2.06
5	Inglaterra	4247 879	125 222	2.95
6	Francia	4022 429	89 707	2.23
7	España	3172 101	71 961	2.27
8	Italia	3123 368	100 811	3.23
9	Turquía	2821 943	29 227	1.04
10	Alemania	2541 781	72 858	2.87
11	Colombia	2285 960	60 773	2.66
12	Argentina	2169 694	53 359	2.46
13	México	2144 486	192 491	8.98
14	Polonia	1828 313	45 997	2.52

(71.4 % del total global), se describen en la Tabla 1. México ocupó la posición 13 con 2144 486 casos confirmados y la número tres en defunciones (192 491 casos), con una letalidad de 8.98 % (Figura 1C).¹⁷

Análisis de COVID-19 en los estados de la República Mexicana

La Ciudad de México, Baja California Sur y Querétaro presentaron proporciones de casos confirmados muy altas: 6392, 3354 y 2623 casos/100 000 habitantes, respectivamente. Por otro lado, algunos estados no rebasaron los 1000 casos/100 000 habitantes, como Guerrero, Jalisco, Michoacán, Campeche, Nayarit, Veracruz y Chiapas. La proporción de mortalidad también fue alta en la Ciudad de México (317 muertes/100 000 habitantes), Baja California y Sonora, con 210 y 199 defunciones/100 000 habitantes, respectivamente. Chiapas presentó la menor proporción de mortalidad, con 25 defunciones/100 000 habitantes, así como Oaxaca, Michoacán y Veracruz, con < 100/100 000 habitantes (Figura 1).

Correlación entre indicadores epidemiológicos y el índice de desarrollo humano

Se observaron correlaciones positivas entre las proporciones de morbilidad ($r = 0.536$) y mortalidad ($r = 0.538$) respecto al IDH de los municipios (Figuras 2A-C). Dichas correlaciones fueron más altas a nivel estatal: $r = 0.741$ en morbilidad y $r = 0.812$ en mortalidad (Figuras 2D-E). Por el contrario, la letalidad mostró una tendencia negativa, la cual fue más acentuada en los estados ($r = -0.289$) que en los municipios ($r = -0.095$) (Figuras 2C-F).

Razón de momios (Tabla 2)

- Índice de desarrollo humano.** Los municipios con mejor IDH (muy alto y alto) presentaron mayor riesgo de morbilidad (RM = 6.58, IC = 5.02-8.62) y mortalidad (RM = 7.82, IC = 6.05-10.13) por arriba de la media nacional. En contraste, los municipios con moderado y bajo IDH tuvieron una importante protección hacia estos indicadores epidemiológicos (RM = 0.15, IC = 0.12-0.19 en morbilidad y RM = 0.13, IC = 0.09-0.17 en mortalidad). Los municipios con alto y muy alto IDH tuvieron protección de presentar letalidad por arriba de la media nacional (RM = 0.79, IC = 0.64-0.98), mientras que los municipios con bajo y moderado IDH presentaron riesgo de alta letalidad (RM = 1.26, IC = 1.02-1.56).
- Tamaño de población.** Se encontró que las localidades menores a 49 999 habitantes presentaron, por un lado, protección para tener baja morbilidad y mortalidad por COVID-19 y, por el otro, aumento del riesgo significativamente para la letalidad (RM = 1.54, IC = 1.22-1.94). Las localidades mayores a 50 000 habitantes presentaron menor riesgo de alta letalidad (RM = 0.65, IC = 0.51-0.82).
- Densidad poblacional.** Se observó asociación entre la densidad poblacional y la morbilidad y mortalidad por COVID-19: existió alto riesgo para estos indicadores epidemiológicos en las poblaciones con alta densidad (morbilidad, RM = 4.20, IC = 3.09-5.69; mortalidad, RM = 5.98, IC = 4.28-8.36) y con densidad menor que la media nacional se observó protección estadísticamente significativa para morbilidad (RM = 0.24, IC = 0.18-0.32) y mortalidad (RM = 0.17, IC = 0.12-0.23).

Tabla 2. Resultados de la razón de momios de las localidades agrupadas por su IDH, número de habitantes y densidad poblacional contra las proporciones de morbilidad, mortalidad y letalidad

Localidades	Morbilidad	Mortalidad	Letalidad
Agrupadas por IDH			
Muy alto y alto	6.58 (5.02-8.62)	7.82 (6.05-10.13)	0.79 (0.64-0.98)
Moderado y bajo	0.15 (0.12-0.19)	0.13 (0.09-0.17)	1.26 (1.02-1.56)
Agrupadas por tamaño de población			
50 000 a 1000 000 habitantes	3.24 (2.56-4.10)	2.56 (2.04-3.22)	0.65 (0.51-0.82)
< 2500-49 999 habitantes	0.31 (0.24-0.39)	0.39 (0.31-0.49)	1.54 (1.22-1.94)
Agrupadas por densidad poblacional			
Mayor que media nacional	4.20 (3.09-5.69)	5.98 (4.28-8.36)	0.94 (0.70-1.26)
Menor que media nacional	0.24 (0.18-0.32)	0.17 (0.12-0.23)	1.06 (0.79-1.43)

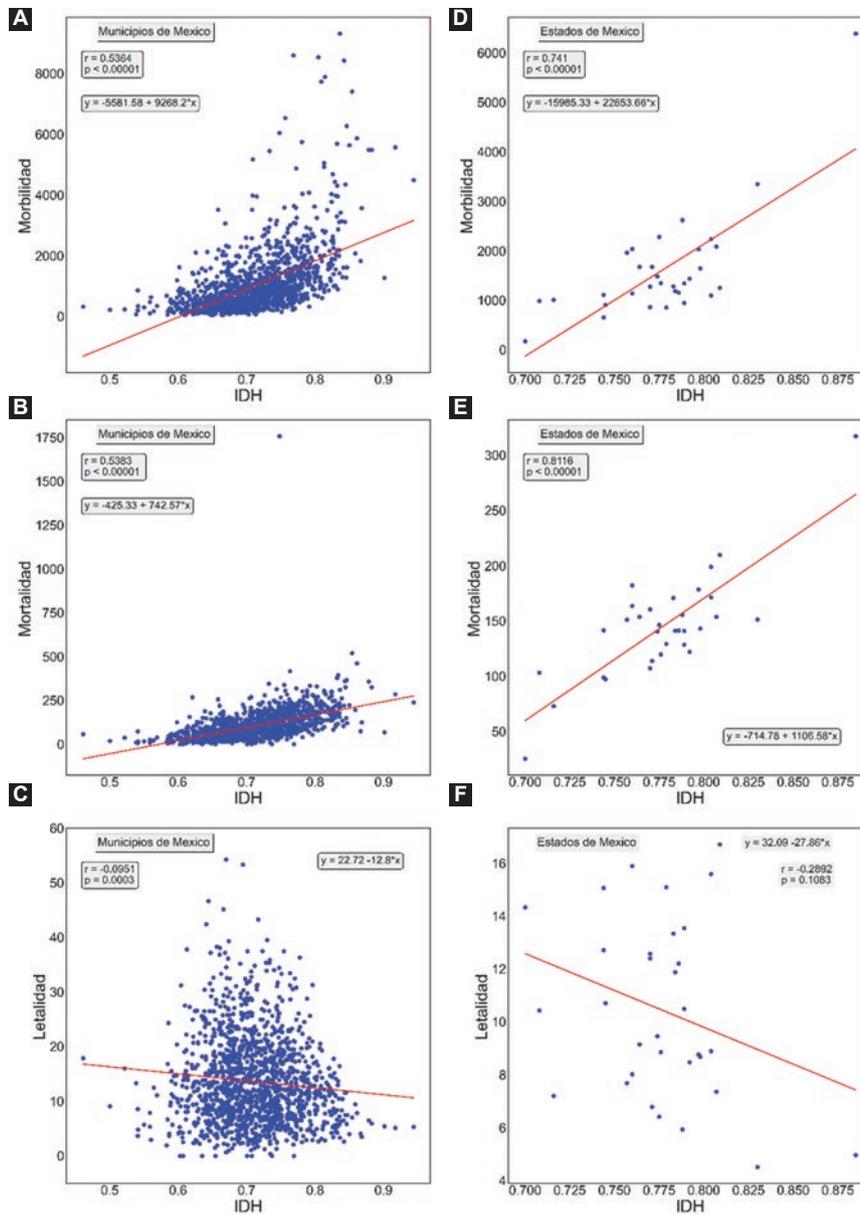


Figura 2. Relación de la morbilidad, mortalidad y letalidad con el índice de desarrollo humano (IDH) en los municipios (A-C) y estados (D-F) de México.

Agrupación jerárquica

En las Figuras 3 y 4 se muestran los diagramas jerárquicos de las tasas de morbilidad, mortalidad, letalidad y las 16 medidas de pobreza multidimensional. Las relaciones más relevantes se observan en las ramas más internas del árbol, es decir, aquellas con las distancias euclidianas más cortas (eje X).

Visualización bidimensional de los datos en el algoritmo t-SNE

El resultado del algoritmo t-SNE para la reducción de dimensiones y visualización bidimensional se presenta en la Figura 5. Los municipios se agruparon de acuerdo con sus niveles de IDH. El tamaño de los símbolos se determinó por la letalidad; se observan símbolos muy grandes en el conjunto de municipios con IDH moderado y alto, no así en los municipios con IDH muy alto.

Discusión

Hasta la fecha de corte de este estudio, en 95.9 % de los municipios del país se registró al menos un caso positivo de COVID-19. Los 100 municipios sin casos registrados se ubican en regiones montañosas, con baja densidad poblacional y con más de la mitad de su población con accesibilidad muy baja o baja a carretera pavimentada.

En este estudio, la morbilidad y mortalidad estuvieron relacionadas positivamente con el IDH de los municipios y estados de México. No obstante, la letalidad fue mayor en los municipios con más bajo desarrollo humano, lo que permite establecer que la enfermedad tiene efectos más severos en los estratos más desprotegidos de la población. Los análisis de riesgo fueron consistentes con lo anterior. En los municipios con alto y muy alto IDH se encontraron riesgos de morbilidad y mortalidad de seis hasta casi ocho veces mayores, pero esta condición socioeconómica brindó, a su vez, protección contra tener una letalidad por arriba de la media nacional. En contraste, los municipios con bajo y moderado IDH presentaron riesgo importante de letalidad superior a la media nacional. Esta tendencia se mantuvo cuando se analizaron los municipios de acuerdo con su tamaño de población: a menor tamaño aumentó significativamente el riesgo de alta letalidad.

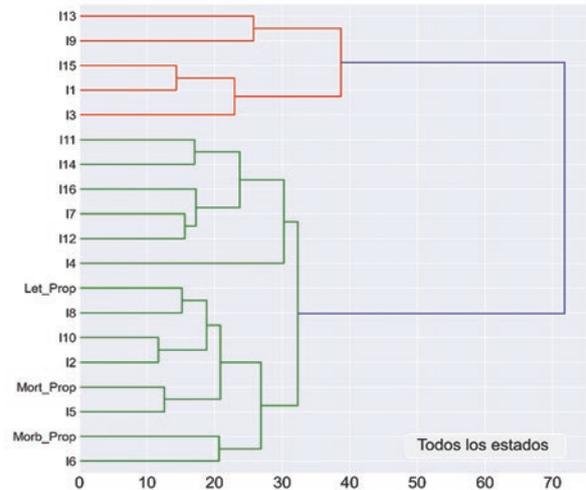


Figura 3. Análisis de clúster jerárquico de 19 variables (morbilidad, mortalidad, letalidad y 16 mediciones de pobreza multidimensional: I1 a I16), con el empleo de distancia euclidiana en todos los estados de México.

Del mismo modo, la densidad poblacional, definida como el número de habitantes por kilómetro cuadrado, desempeñó un papel determinante en el riesgo de presentar alta morbilidad y mortalidad. En el análisis de agrupación jerárquica, la tasa de morbilidad se relacionó directamente con la población no pobre y no vulnerable, mientras que la mortalidad se relacionó principalmente con la vulnerabilidad por ingresos. Este hallazgo resulta por demás revelador dado que la infección por SARS-CoV-2 puede tener mayor presencia en la población con mejor estatus socioeconómico, sin que necesariamente resulte en alta mortalidad, como sucede en las personas vulnerables por ingresos. La tasa de letalidad también se asoció predominantemente a la falta de servicios de salud y, a su vez, estas variables se relacionaron con otras como pobreza extrema, falta de calidad y espacio en la vivienda.

En la lucha contra COVID-19, el acceso a los servicios de salud es fundamental para el abordaje diagnóstico y terapéutico. El principal enfoque de las autoridades de salud debe ser extender la cobertura de los servicios de salud de primer nivel a las comunidades con mayor precariedad social, y aumentar el número de hospitales específicamente dedicados a la atención de los enfermos (hospitales COVID). Asimismo, en el corto o mediano plazo se deben mejorar las vías de comunicación de las comunidades para un traslado rápido y seguro a los centros de salud. Cabe señalar que actualmente, la atención a

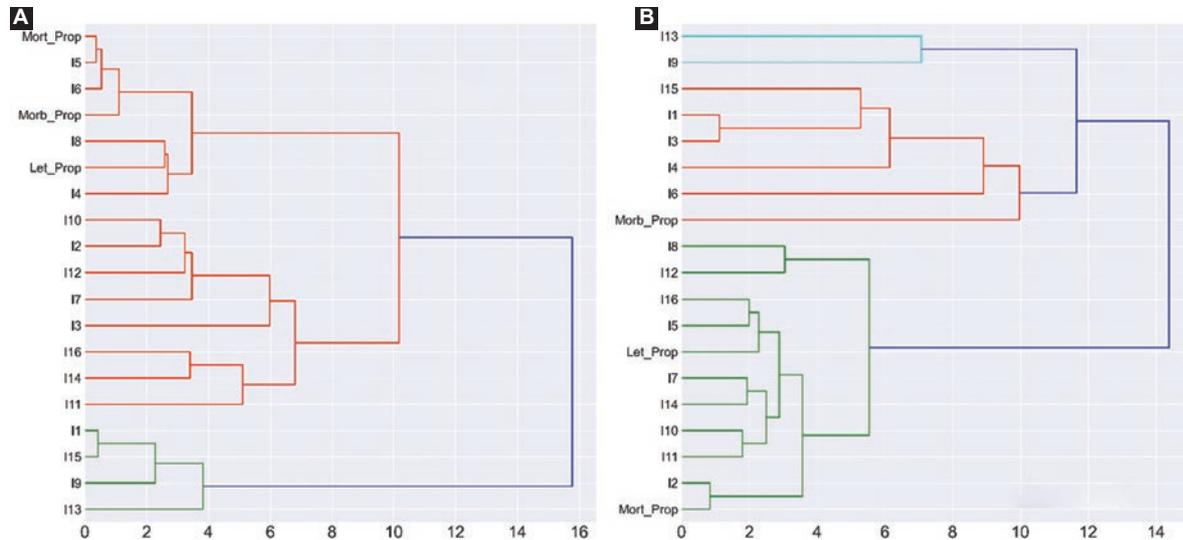


Figura 4. Análisis de clúster jerárquico para todos los municipios de México de diversos estados con los valores del índice de desarrollo humano fijo. **A:** percentil 5 de IDH, en el cual se ubican los municipios más pobres o con menor desarrollo. **B:** percentil 95 de IDH, en el cual se ubican los municipios con mayor desarrollo.

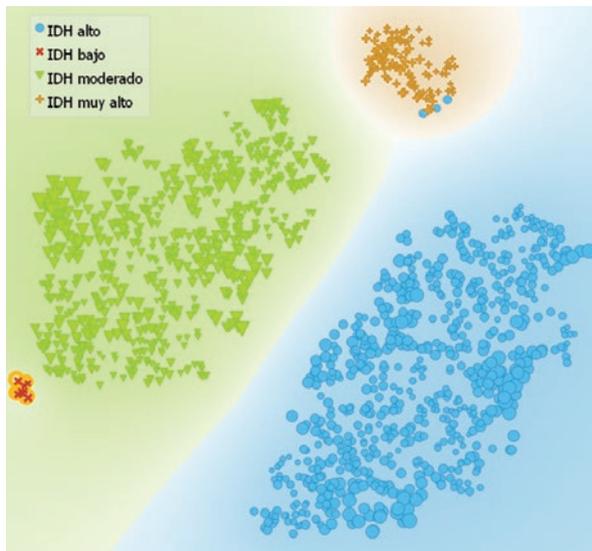


Figura 5. Visualización de los municipios mediante el método t-SNE conforme las tasas de morbilidad, mortalidad, letalidad, IDH y las 16 medidas de pobreza multidimensional. Los municipios se agrupan de acuerdo con sus niveles de IDH. Los puntos resaltados en amarillo corresponden a municipios rurales.

los sospechosos de COVID-19 es gratuita y no está restringida a quienes no tienen acceso a la seguridad social; sin embargo, es probable que los pacientes sin seguro médico no acudan a la atención privada por falta de recursos económicos, lo cual retrasa el diagnóstico y traslado a hospitales COVID, donde finalmente llegan con enfermedad avanzada y efectos irreversibles potencialmente mortales.

En los municipios con IDH más bajos de México, es decir del percentil 5 (Figura 4A), es posible identificar la relación directa entre la mortalidad y la vulnerabilidad por ingreso y, en segundo término, con la población no pobre y no vulnerable, la cual se conecta con la tasa de morbilidad. La letalidad está relacionada con la falta de acceso a servicios de salud y la vulnerabilidad por carencia social. En los municipios del percentil 95 (Figura 4B), la tasa de mortalidad está relacionada directamente con la proporción de pobreza extrema, y la morbilidad con las relaciones entre pobreza, pobreza moderada, vulnerabilidad por carencia social, ingreso inferior a la línea de bienestar y carencia por acceso a los servicios de salud. Finalmente, la letalidad está relacionada con la población con ingreso inferior a la línea de bienestar mínimo y las vulnerables por ingreso.

Con el algoritmo t-SNE se observó que la mayoría de las grandes zonas metropolitanas con IDH muy alto presentaron diversos niveles de letalidad, por ejemplo, los municipios fronterizos con los Estados Unidos de América, tales como Tijuana y Mexicali presentaron letalidad alta (16 a 20 %). Existen municipios con IDH moderado-alto y con letalidades superiores a 30 % y de hasta 54 %, los cuales corresponden principalmente a ciudades medianas, pequeñas y algunas semirurales.

Conclusiones

El presente estudio proporciona evidencia que sugiere que COVID-19 tiene efectos sobre la población

con algún grado de vulnerabilidad y pobreza en México. La mayor transmisión ocurre en las zonas con alto y muy alto desarrollo económico, mientras que aquellas donde existen más pobreza y carencias sociales resultan más afectadas por la letalidad de la enfermedad. El principal indicador socioeconómico asociado a la letalidad es la falta de acceso a los servicios de salud, por lo que estos temas deben ser atendidos prioritaria y urgentemente por el Estado mexicano, para mitigar no solo la severidad de la actual pandemia sino para mejorar el estado general de salud de la población.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses financieros o relaciones personales que pudieran haber influido en el trabajo reportado en este artículo.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Pérez-Tamayo R. Patología de la pobreza. México: El Colegio Nacional; 2016.
2. Wagstaff A. Pobreza y desigualdades en el sector de la salud. *Rev Panam Salud Publica.* 2002;11:316-326.
3. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:dga346.
4. Denova-Gutiérrez E, López-Gatell H, Alomia-Zegarra JL, López-Ridauro R, Zaragoza-Jimenez CA, Dyer-Leal DD, et al. The association of obesity, type 2 diabetes, and hypertension with severe coronavirus disease 2019 on admission among Mexican patients. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28:1826-1832.
5. Kammar-García A, Vidal-Mayo JJ, Vera-Zertuche JM, Lazcano-Hernández M, Vera-López O, Segura-Badilla O, et al. Impact of comorbidities in Mexican SARS-Cov-2-positive patients: a retrospective analysis in a national cohort. *Rev Invest Clin.* 2020;72:151-158.
6. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. La política social en el contexto de la pandemia por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) en México. Ciudad de México: Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social; 2020.
7. Bello-Chavolla OY, González-Díaz A, Antonio-Villa NE, Fermín-Martínez CA, Márquez-Salinas A, Vargas-Vázquez A, et al. Unequal impact of structural health determinants and comorbidity on COVID-19 severity and lethality in older Mexican adults: looking beyond chronological aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76:e52-e59.
8. Pablos-Méndez A, Vega J, Aranguren FP, Tabish H, Raviglione MC. Covid-19 in Latin America. *BMJ.* 2020;370:m2939.
9. About Python [Internet]. EE. UU: Python Software Foundation; 2020.
10. Your data science toolkit [Internet]. EE. UU: Anaconda Inc.; 2020.
11. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Informe de pobreza en los municipios de México 2015. México: Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social; 2018.
12. Peters DJ. Community susceptibility and resiliency to COVID-19 across the rural/urban continuum in the United States. *J Rural Health.* 2020;36:446-456.
13. Rosales-Rivera M, Díaz-González L, Verma SP. A new online computer program (BiDASys) for ordinary and uncertainty weighted least-squares linear regressions: case studies from food chemistry. *Rev Mex Ing Quim.* 2018;17:507-522.
14. Saha P. Decision support system to develop evidence-based policies for inequity reduction in maternal and child health care. *J Health Manag.* 2019;21:53-84.
15. Christiansen I. Health and development challenges: a nested typology of 123 developing countries. *Int Crit Thought.* 2019;9:297-313.
16. Demsar J, Curk T, Erjavec A, Gorup C, Hocevar T, Milutinovic M, et al. Orange: data mining toolbox in Python. *J Machine Learning Res.* 2013;14:2349-2353.
17. Secretaría de Salud/Gobierno de México [Internet]. México: Informe técnico diario COVID-19. 2020 Sep 05.

Comparación de la evaluación clínica y por ultrasonido de la artropatía hemofílica en pacientes pediátricos

Guadalupe Ortiz*, Edith Andrade, Álvaro Vargas, Bernardo Ramírez, Berenice Sánchez y Octavio Martínez

Servicio de Hematología, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La exploración articular por ultrasonido mediante el método HEAD-US en la detección de la artropatía temprana ha sido poco estudiada en nuestro país. **Objetivo:** Comparar la evaluación clínica y por ultrasonido de las articulaciones en niños con hemofilia. **Métodos:** Estudio longitudinal, prospectivo y descriptivo con pacientes pediátricos con hemofilia A y B valorados con la escala HJHS 2.1 y ultrasonido con transductor lineal de 8 a 12 MHz. Se evaluaron las articulaciones de codos, rodillas y tobillos de forma bilateral, con el método HEAD-US. **Resultados:** Se incluyeron 69 pacientes; de ellos, 48 con hemofilia A grave (peso: 40.1 kg). En la escala HJHS se observó mayor afectación en la rodilla izquierda (0.49) y menor en el tobillo derecho (0.05). Con la escala HEAD-US, la más afectada fue la rodilla derecha (0.78). Existe una relación significativa en la afectación de la rodilla derecha evaluada con la escala HEAD-US en presencia de inhibidor. **Conclusiones:** El peso superior al percentil 50 es un factor de riesgo independiente de complicaciones por sangrado articular, mientras que la edad y el tipo de hemofilia no parecen relacionados. El método HEAD-US es una herramienta útil y accesible para la detección temprana de artropatía y hemartrosis.

PALABRAS CLAVE: Hemofilia. Artropatía. HEAD-US. Ultrasonido. Articulación.

Comparison of the clinical and ultrasound evaluation of haemophilic arthropathy in children

Abstract

Background: Joint ultrasound examination using the HEAD-US method in the detection of early arthropathy is poorly studied in our country. **Objective:** To compare the clinical and ultrasound evaluation of the joints in haemophilia. **Methods:** Longitudinal, prospective and descriptive study with paediatric patients with haemophilia A and B evaluated with the HJHS 2.1 scale and ultrasound with a linear transducer of 8 to 12 MHz. Elbows, knees and ankles joints were evaluated bilaterally, with HEAD-US protocol. **Results:** 69 paediatric patients were included of which 48 with severe haemophilia A (weight: 40.1 kg). On the HJHS scale, a greater involvement was observed in the left knee (0.49), and less in the right ankle (0.05). With the HEAD-US scale, the most affected was the right knee (0.78). There is a significant relationship in the involvement of the right knee evaluated with the HEAD-US scale in the presence of inhibitor. **Conclusions:** Weight above the 50th percentile is an independent risk factor for joint bleeding complications, while age and type of haemophilia do not appear to be related. The HEAD-US method is a useful and accessible tool for early detection of arthropathy and hemarthrosis.

KEYWORDS: Haemophilia. Arthropathy. HEAD-US. Ultrasound. Joint.

Correspondencia:

*Guadalupe Ortiz

E-mail: dcortizt@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 28-05-2021

Fecha de aceptación: 03-08-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000326

Gac Med Mex. 2022;158:12-16

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Introducción

La hemartrosis es la manifestación hemorrágica más frecuente y de mayor morbilidad del paciente hemofílico, con una prevalencia del 80%. Se presenta con sinovitis y daño articular progresivo e irreversible, ocasionando dolor crónico, incapacidad funcional y discapacidad permanente.^{1,2} Las articulaciones mayormente afectadas son las de rodillas, codos y tobillos.¹ Se manifiesta por dolor, rigidez, rubor y distensión articular, con limitación y contractura muscular hasta la flexión permanente.³

La valoración de la hemartrosis mediante imagen puede realizarse por distintos métodos. La radiografía muestra erosión ósea, quistes subcondrales y disminución del espacio articular. La resonancia magnética aporta excelente resolución tisular, puede identificar el origen del sangrado y detecta alteraciones precoces en pacientes con pocos episodios de sangrado; sin embargo, es un método con un alto costo, poca disponibilidad y en pacientes pequeños requiere sedación.⁴ La exploración articular por ultrasonido mediante el método HEAD-US (*Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound*)⁵ es de gran valor en los pacientes con hemofilia, por ser una herramienta extensamente disponible, de fácil manejo, no invasiva, que no requiere sedación, de bajo costo y efectiva para la identificación de sinovitis crónica y aguda, daño subcondral y artropatía crónica. También es de utilidad en el seguimiento y para realizar ajustes de tratamiento, y una excelente guía en los procedimientos de artrocentesis.^{6,7}

Presentamos los resultados de un estudio realizado en la clínica de hemofilia del Centro Médico Nacional La Raza para comparar los resultados de la evaluación clínica con los de la evaluación por ultrasonografía con el método HEAD-US en pacientes pediátricos con hemofilia de los tipos A y B.

Métodos

Estudio longitudinal, prospectivo, analítico y descriptivo. Se incluyeron pacientes varones con edades comprendidas entre 1 y 16 años, con diagnóstico de hemofilia tipo A o B clasificada como grave, moderada o leve. Se realizó un análisis descriptivo para comparar las características clínicas y ultrasonográficas de las articulaciones de codos, rodillas y tobillos. El estudio se realizó en el Servicio de

Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido del 1 de agosto de 2018 al 1 de diciembre de 2018. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con número de registro R-2019-3502-098. Se respetaron los principios éticos según los estándares internacionales para investigación en seres humanos (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud).

Exploración articular

Se realizó a cada paciente una evaluación clínica con la escala HJHS 2.1 (*Hemophilia Joint Health Score*) por médicos hematólogos pediatras y a la par se realizó valoración articular por ultrasonido con transductor lineal de 8 a 12 MHz, modelo R7 de la marca Samsung, por médicos radiólogos y hematólogos pediatras previamente adiestrados. Se evaluaron las articulaciones de codos, rodillas y tobillos de forma bilateral, siguiendo el método HEAD-US.⁵

Análisis estadístico

Las variables cualitativas binomiales se analizaron con prueba de ji al cuadrado o prueba exacta de Fisher, y las cuantitativas sin distribución normal se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal-Wallis. Se utilizaron los programas Excel y SPSS versión 20.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 69 pacientes con una edad media de 10 años; el tipo de hemofilia más frecuente fue el tipo A grave. Los pacientes fueron distribuidos por edades en tres grupos: 1-5 años, 6-10 años y 11-15 años. La media de peso fue de 16.4 para el grupo de 1-5 años, 25.3 kg para el grupo de 6-10 años y 40.6 kg para el grupo de 11-15 años. En el momento de la evaluación, 40 pacientes se encontraban bajo profilaxis secundaria y solo 5 estaban en tratamiento oportuno a demanda. Al evaluar la presencia de inhibidor se constató positividad en 7 (14%) pacientes con hemofilia tipo A grave y 2 (13%) con hemofilia tipo B grave (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada

Edad	1-5 años	6-10 años	11-15 años	
Peso (media)	9.8-23 kg (16.4) 23-57 kg (23.5) 36-88 kg (40.6)			
Tipo de hemofilia y gravedad			A	B
	Leve		4	1
	Moderada		2	3
Grave		48	11	
Tipo de tratamiento	Profilaxis primaria	Profilaxis secundaria	Profilaxis terciaria	Oportuno a demanda
	23	40	1	5
Presencia de inhibidor y tipo de hemofilia	A		B	
	7		2	

Evaluación clínica de acuerdo con la escala HJHS 2.1

La articulación con mayor afectación por las complicaciones de la enfermedad fue la rodilla izquierda, con un puntaje promedio obtenido en la muestra de 69 niños de 0.49 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0-11), seguida por la rodilla derecha, el codo izquierdo y el codo derecho. La articulación menos comprometida fue el tobillo derecho, con un puntaje promedio de 0.05 (IC 95%: 0-2).

Evaluación por ultrasonido de acuerdo con la escala HEAD-US

La articulación más afectada fue la rodilla derecha, con un puntaje medio de 0.78 (IC 95%: 0-5), seguida por la rodilla izquierda y el tobillo derecho.

Al comparar la correlación de la escala clínica cuando existe daño articular con la escala por ultrasonido se observó una elevada probabilidad de presencia de artropatía (Tabla 2).

Al evaluar la artropatía en la hemofilia tipo A grave se obtuvieron los puntajes más bajos en ambas escalas. Únicamente se observó una relación estadísticamente significativa en la afección de la rodilla derecha ($p = 0.017$) y del tobillo izquierdo ($p = 0.002$) cuando se valoró con la escala clínica (Tabla 3).

Tomando en consideración la presencia de inhibidor, al evaluar la artropatía por ambas escalas se observó una relación estadísticamente significativa ($p = 0.019$) en la afectación de la rodilla derecha al evaluar con la escala HEAD-US (Tabla 4).

Tabla 2. Evaluación de acuerdo con la escala clínica y por ultrasonido

Articulaciones	Clínica HJHS 2.1	HEAD-US	p (U de Mann-Whitney)
Derechas			
Codo	0.3043 (± 0.9)	0.4058 (± 1.2)	0.0002
Rodilla	0.4493 (± 1.2)	0.7826 (± 1.7)	0.0007
Tobillo	0.0580 (± 0.2)	0.2899 (± 0.8)	0.0001
Izquierdas			
Codo	0.3333 (± 0.9)	0.5072 (± 1.2)	0.0002
Rodilla	0.4928 (± 1.4)	0.7536 (± 1.4)	0.0001
Tobillo	0.2029 (± 0.4)	0.3623 (± 0.6)	0.0007

HEAD-US: Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound; HJHS: Hemophilia Joint Health Score.

Tabla 3. Hemofilia tipo A grave y relación entre las dos escalas

Sitio afectado	HJHS 2.1	HEAD-US
	p	p
Codo derecho	0.997	1.00
Codo izquierdo	0.949	1.00
Rodilla derecha	0.017	0.177
Rodilla izquierda	0.966	0.979
Tobillo derecho	0.999	0.999
Tobillo izquierdo	0.002	0.516

HEAD-US: Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound; HJHS: Hemophilia Joint Health Score.

Al valorar la artropatía con ambas escalas en función de la edad se observó que el grupo de 6-10 años fue el que presentó puntajes más bajos, seguido del grupo de 11-15 años. La rodilla izquierda fue la que mostró mayor afección ($p = 0.007$) al evaluarla con la escala clínica (Tabla 5).

Discusión

El presente trabajo de investigación fue diseñado para definir si el ultrasonido articular con método de exploración HEAD-US en pacientes con hemofilia A y B es una herramienta útil para detectar la artropatía temprana cuando la exploración con la escala clínica HJHS 2.1 es negativa, y de esa forma prevenir la evolución de la enfermedad a etapas avanzadas.

En nuestro estudio se utilizó el método HEAD-US, diseñado como herramienta rápida accesible para evaluación articular, por los antecedentes de estudios

Tabla 4. Presencia de inhibidor y relación entre las dos escalas

Sitio afectado	HJS	HEAD-US
	p	p
Codo derecho	0.673	0.896
Codo izquierdo	0.687	0.110
Rodilla derecha	0.765	0.019
Rodilla izquierda	0.314	0.329
Tobillo derecho	0.838	0.802
Tobillo izquierdo	0.889	0.840

HEAD-US: Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound; HJHS: Hemophilia Joint Health Score.

Tabla 5. Relación entre las escalas HJHS 2.1 y HEAD-US

Sitio afectado	HJHS 2.1	HEAD-US
	p	p
Codo derecho	0.578	0.556
Codo izquierdo	0.232	0.272
Rodilla derecha	0.508	0.227
Rodilla izquierda	0.007	0.519
Tobillo derecho	0.504	0.154
Tobillo izquierdo	0.639	0.371

HEAD-US: Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound; HJHS: Hemophilia Joint Health Score.

previos como el publicado por De la Corte-Rodríguez, *et al.*^{1,2} en el que se observó un amplio porcentaje de pacientes sin historia de sangrado articular documentada que en la escala HJHS 2.1 presentaban una puntuación de 0, y al practicarles una exploración ultrasonográfica con el método HEAD-US presentaron cambios tempranos de daño articular y hemartrosis, indicando la idoneidad de este método para la detección precoz de signos de daño articular. Nuestros resultados están en concordancia con sus hallazgos.

Respecto a la afectación articular, los resultados de nuestro estudio indican que las rodillas son la articulación más afectada y con manifestaciones más graves. Además, se observó que existe una estrecha correlación entre los sangrados articulares recurrentes y las complicaciones de hemartrosis en los pacientes sin profilaxis primaria con inhibidor, mientras que los pacientes que recibían profilaxis fueron

los que mostraron menor correlación. De manera adicional, observamos que en nuestra población con hemofilia hay tendencia al sobrepeso (por arriba del percentil 50). Esto implica que en la edad pediátrica aún no logramos incidir en los adecuados cambios de alimentación y estilo de vida, lo que a su vez repercutirá en una mayor incidencia de artropatía en la etapa de adulto.

De acuerdo con las estadísticas europeas y americanas, se ha observado una incidencia de desarrollo de inhibidor del 25-40% para la hemofilia A y del 1-5% para la hemofilia B.^{8,9} Comparado con los datos reportados en todo el mundo, en nuestro medio esta incidencia es menor (10.1%). Esto concuerda con reportes latinoamericanos y nacionales⁸ en los que se ha remarcado mucho la menor presencia de inhibidor, lo cual se vuelve a comprobar en nuestros pacientes, sin encontrar una causa racial específica, sino solo una asociación al uso de factores de la coagulación derivados plasmáticos como principal tratamiento en profilaxis.

En cuanto a la profilaxis como estándar de tratamiento, el objetivo es que todos los pacientes se encuentren en profilaxis primaria para evitar o demorar la aparición de daño articular. Cuando se instauró este régimen de tratamiento se redujeron los sangrados articulares de un 30-40% a un 0-6% por año.¹⁰ En México, de acuerdo con las estadísticas de 2015, solo el 15% de la población con hemofilia estaba en profilaxis, y de estos, la mayoría están siendo tratados en el IMSS. Se han hecho avances en cuanto a profilaxis que han permitido un incremento del consumo per cápita de factor VIII de 4 unidades, que es el ideal, aunque en la actualidad se barajan cifras de 2.1 unidades per cápita.⁸

Conclusiones

El método de evaluación por ultrasonido HEAD-US es una herramienta útil en la consulta de hematología pediátrica, adicional a las escalas clínicas que suelen ser subjetivas y cambiantes si hay sangrados agudos. La valoración por ultrasonido da un enfoque más objetivo al plasmar en imagen los cambios tempranos en la sinovial, el cartílago articular y el hueso subcondral. Al ser un estudio económico, asequible y disponible en la mayoría de los centros, debemos concientizar a nuestras autoridades de la importancia de implementarlo en la consulta del paciente con hemofilia. En nuestro servicio forma parte de la

evaluación semestral del paciente, y aunque no tuvimos limitaciones con el equipo, es de recordar que el ultrasonido lleva una curva de aprendizaje. Los hematólogos estamos siendo entrenados por los radiólogos que a su vez se capacitaron en llevar este método, así que el principal problema al que nos enfrentamos inicialmente fue llevar a cabo las capacitaciones y que el radiólogo a su vez nos tomara bajo tutela y revisara nuestra forma de abordar al paciente. Esto implica al inicio un tiempo que de por sí en nuestras instituciones es reducido, pero a la larga rendirá frutos en los pacientes, ya que el personal capacitado estará adiestrado para realizar esta evaluación en aproximadamente 5 minutos.

Por otra parte, de acuerdo con nuestros resultados, el peso por arriba del percentil 50 es un factor de riesgo independiente de desarrollar complicaciones por sangrado articular, mientras que la edad y el tipo de hemofilia no parecen relacionados con la aparición de hemartrosis.

El ultrasonido articular realizado con método HEAD-US es una herramienta útil, eficaz, certera y accesible para la detección temprana de artropatía y hemartrosis, corroborando la enfermedad diagnosticada mediante exploración clínica e incluso cuando la clínica es negativa.

Financiamiento

La realización de este trabajo fue auspiciada por un donativo no restringido al grupo de trabajo por parte de Novo Nordisk México.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Bakeer N. A new wave in the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2017;23:491-3.
2. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*. 2018;24 (Suppl 6):44-9.
3. Berges García A, García Chávez J, Sánchez Jara B, Ortiz Torres MG, Garcidueñas Lozano M. Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Hereditaria en < de 16 Años. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, Instituto Mexicano del Seguro Social; 2018. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>.
4. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, Babyn P, Manco-Johnson MJ, David JA, et al.; participants of the International Symposium on Outcome Measures in Hemophilic Arthropathy. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23:11-24.
5. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109:1170-9.
6. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC, Álvarez-Román MT, Martín-Salces M, Martinoli C, Jiménez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11:253-61.
7. De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC, Jiménez-Yuste V. Point-of-care ultrasonography in orthopedic management of hemophilia: multiple uses of an effective tool. *HSS J*. 2018;14:307-13.
8. Izquierdo Zarco M. Reporte sobre hemofilia en México. Federación de Hemofilia de la República Mexicana A. C. (Fecha de acceso 17-07-2018). Disponible en: <http://docplayer.es/30186351-Reporte-sobre-hemofilia-en-mexico.html>
9. Carcao M, Goudemand J. Inhibitors in hemophilia: a primer. Online treatment of hemophilia. (Fecha de acceso: 26-07-2018). Disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1122.pdf>
10. Abraham A, Apte S, Sunder A, Subramaniam A, Korula A, Joshi A, et al. Meaningful reduction of annual bleeding rate with lower dose prophylaxis in minimally treated children with hemophilia in India. *Blood*. 2017;130 (Suppl 1):1079.

Atribución de síntomas en pacientes con síntomas médicamente inexplicables. Un estudio de validación y desarrollo de la escala

José M. Ramírez-Aranda,^{1*} Mónica Morales-Ramírez,² Verónica L. Frías-Gómez,² Marco V. Gómez-Meza,³ Oralia del Castillo-Guzmán⁴ y Cinthia D. López-Mata¹

¹Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León; ²Unidad de Medicina Familiar 5, Instituto Mexicano del Seguro Social; ³Facultad de Economía, Universidad Autónoma de Nuevo León; ⁴Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México

Resumen

Introducción: En la atención de pacientes con síntomas físicos médicamente no explicables (SFMNE) es importante lo que el paciente piensa de sus síntomas. **Objetivo:** Validar propiedades psicométricas de una escala de atribución del síntoma en pacientes con SFMNE y verificar su confiabilidad. **Métodos:** Se entrevistó a una muestra no probabilística de 400 pacientes adultos, hombres y mujeres, en la consulta de un hospital con medicina familiar, 200 con SFMNE y 200 con patología orgánica concreta. Se diagnosticó a cada grupo con criterios definidos y se aplicó una escala con validez de contenido y de constructo por medio de análisis de componentes principales con rotación varimax. **Resultados:** La escala quedó integrada por 12 reactivos con dos factores, uno de atribución psicosocial y otro de atribución orgánica del síntoma. El factor de origen psicosocial tuvo una varianza de 49.7 %. La prueba de bondad de ajuste mostró que la matriz de correlaciones fue adecuada y la prueba de esfericidad de Bartlett indicó significación estadística ($p < 0.0001$); el alfa de Cronbach fue de 0.841. **Conclusión.** La escala mostró una validez de constructo aceptable y buena confiabilidad y estabilidad. Se discuten las implicaciones de estos resultados para la investigación de mediciones futuras.

PALABRAS CLAVE: Síntomas médicamente inexplicables. Estilo de atribución. Psicosocial. Escala.

Symptom attribution in patients with medically unexplained symptoms. A scale development and validation study

Abstract

Introduction: In the care of patients with medically unexplained physical symptoms (MUPS) it is important what they think about their symptoms. **Objective:** To validate the psychometric properties of a symptom attribution scale in patients with MUPS and to verify its reliability. **Methods:** A non-probabilistic sample of 400 male and female adult patients were interviewed in the outpatient services of a family medicine hospital, 200 with MUPS and 200 with a defined organic pathology. Each group was diagnosed with defined criteria, and a scale with content and construct validity was applied by means of principal component analysis with varimax rotation. **Results:** The scale was made up of 12 items with two factors, one of symptom psychosocial attribution and others with organic attribution. The psychosocial-origin factor showed a variance of 49.7%. The goodness-of-fit test demonstrated that the correlation matrix was adequate, and Bartlett's sphericity test indicated statistical significance ($p < 0.0001$); Cronbach's alpha was 0.841. **Conclusion.** The scale showed acceptable construct validity and good reliability and stability. The implications of these results for future measurement research are discussed.

KEYWORDS: Medically unexplained symptoms. Attribution style. Psychosocial. Scale.

Correspondencia:

*José M. Ramírez-Aranda
E-mail: sersabe2010@gmail.com

Fecha de recepción: 01-06-2021

Fecha de aceptación: 24-06-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000336

Gac Med Mex. 2022;158:17-23

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Introducción

La somatización tiene una larga historia desde la época de Hipócrates;¹ también se denomina síntomas físicos médicamente no explicados (SFMNE).² Representa un desafío para los médicos debido a su manejo y enfoque.^{3,4}

Los pacientes con SFMNE son aquellos cuyos síntomas se caracterizan por quejas somáticas persistentes y en quienes los exámenes y esfuerzos por llegar a un diagnóstico no revelan una patología orgánica. Los síntomas inespecíficos sin explicación médica como motivo de consulta son comunes en atención primaria; su prevalencia oscila entre 40.2 y 49.0 %.⁵

No hay consenso sobre cómo diagnosticar a los pacientes con SFMNE. Entre los distintos criterios para hacerlo están los de Reid, que comprenden la evidencia de estudios clínicos negativos, además de la correlación del síntoma inespecífico con un problema psicosocial identificable o el diagnóstico de un síndrome sin etiología orgánica objetiva (fibromialgia, síndrome del intestino irritable o algún otro),⁶ el cual generalmente se observa en la consulta de especialidades como reumatología, medicina interna o gastroenterología.⁶

Los pacientes con SFMNE generan altos costos para los sistemas de salud debido al gran uso de recursos y consultas médicas de segundo y tercer nivel.⁷ En atención primaria, el médico de familia realiza un abordaje integral considerando el entorno psicosocial para detectar situaciones estresantes o “crisis” relacionadas con SFMNE. La asociación entre el estrés y la presencia de síntomas inespecíficos ya ha sido establecida.⁸ Aún más, se ha demostrado la efectividad de métodos como la técnica de resolución de problemas.⁹⁻¹¹ La terapia cognitiva conductual parece ser un enfoque psicosocial práctico; sin embargo, pocos médicos de atención primaria tienen la formación necesaria para ayudar a los pacientes y sus familias.^{12,13}

Por otro lado, la causa de los síntomas inespecíficos se ha estudiado durante mucho tiempo.¹⁴ En 1991, Robbins propuso tres estilos de atribución de los síntomas: física, psicológica y normalizadora o ambiental, aunque los pacientes pueden presentar síntomas en torno a solo dos ejes: el somático y el psicológico.¹⁴

Medir la atribución de los síntomas no es fácil, además de que hay pocas herramientas para hacerlo, una de ellas es el Symptom Interpretation Questionnaire (SIQ), validado por Aronson en 2006,¹⁵ quien trabajó

con las tres subescalas del SIQ (psicológica, somática y normalizadora) sugeridas por Robbins. Estos resultados indican que el SIQ tiene un pequeño grado de validez convergente, pero poca validez discriminante.

La literatura muestra que los pacientes con SFMNE tienden a atribuir sus síntomas a disfunciones o enfermedades orgánicas,¹⁶ debido a que la concepción mecanicista del cuerpo humano se entiende más fácil. En la práctica, un porcentaje considerable de pacientes no reconoce la asociación entre estrés y presencia de síntomas inespecíficos, lo que dificulta cualquier intervención psicoeducativa. Al trabajar exclusivamente con el modelo biomédico, el diagnóstico de SFMNE es un largo proceso de exclusión de una enfermedad orgánica, lo que resulta costoso y frustrante para los médicos y peligroso para los pacientes.¹²

Una intervención del médico puede estar influida por las habilidades de este, pero también por la atribución de los síntomas por parte del paciente, quien dificulta la detección de la depresión y la ansiedad y es más resistente al manejo psicosocial al pensar que el origen del síntoma es orgánico o al tener un estilo de atribución normalizador.¹⁷

Los pacientes con SFMNE tratados en medicina familiar con una intervención no farmacológica son “pacientes sanos preocupados”, quienes, según Smith *et al.*, representan 80 % de los casos,¹⁸ y que podrían beneficiarse de una intervención psicoeducativa en medicina familiar.

El propósito de esta investigación fue validar un instrumento que mide la percepción del paciente sobre su síntoma y ayuda a facilitar la conexión entre el evento estresante y el síntoma inespecífico, el cual ayudaría al médico de familia a definir y establecer un enfoque más apropiado para el paciente.

Métodos

Estudio analítico transversal comparativo efectuado en un hospital de tercer nivel con clínica ambulatoria en Monterrey, México. El instrumento para identificar la atribución de síntomas funcionales en pacientes con SFMNE fue desarrollado y validado en español. Un comité de investigación ética aprobó el proyecto en el centro universitario. La escala se diseñó en tres etapas: construcción de los reactivos, pilotaje y validación.

Paso 1, construcción de los reactivos

Se diseñó una encuesta semiestructurada con base en la respuesta de 50 pacientes, 25 de la clínica

psiquiátrica y 25 de las clínicas de ortopedia y otras especialidades de “atención de problemas orgánicos”. Los pacientes respondieron dos preguntas que guiaron la construcción de la escala: ¿diría usted que sus síntomas son físicos o psicológicos (emocionales)?, seguida de la pregunta abierta ¿por qué piensa esto?

Un panel de expertos de siete especialistas clínicos en psiquiatría, psicología y medicina familiar seleccionaron por consenso, mediante técnica de grupo nominal vía correo electrónico, 20 reactivos potenciales para la escala. Las respuestas se codificaron como datos dicotómicos “sí” o “no” según la claridad de la declaración.

Se eliminaron dos declaraciones después de dos rondas de revisión, por lo que el instrumento quedó integrado por 18 reactivos en formato de preguntas, para cuya respuestas se utilizó una escala tipo Likert (por ejemplo, “no”, “no sé”, “sí”). La escala se inició con una declaración general que define cuándo pensar en un origen orgánico o físico del síntoma.

Paso 2, pilotaje

La escala de 18 ítems se probó con 25 pacientes en consulta externa de diferentes especialidades para verificar la comprensión de los reactivos. No hubo cambios durante esta etapa.

Paso 3, validación de la escala

De abril de 2012 a mayo de 2013, se realizó un estudio de validación con una muestra de conveniencia de 400 pacientes. Se inscribieron e incluyeron en el estudio pacientes de 18 años o más, de uno y otro sexo, con diagnóstico de SFMNE (grupo 1 = 200) o una enfermedad orgánica verificada médicamente (grupo 2 = 200). Los pacientes SFMNE fueron reclutados en una clínica de medicina familiar y en un servicio de psiquiatría de enlace del mismo hospital, donde fueron derivados de clínicas especializadas como traumatología y ortopedia, medicina interna, urología y otorrinolaringología, porque no se habían beneficiado de tratamientos anteriores y cumplían los criterios de Reid.⁶ El diagnóstico psiquiátrico previo o actual y haber recibido terapia familiar constituyeron los criterios de exclusión.

Los investigadores recopilaron datos demográficos y de características de los síntomas, previo consentimiento informado. La aplicación del instrumento fue realizada por uno de los investigadores y tuvo una duración aproximada de 10 minutos.

Se analizaron los datos en SPSS versión 23 para Windows. Se utilizó estadística descriptiva para determinar la frecuencias de las variables sociodemográficas y otras variables categóricas. Se utilizó la prueba *t* de Student en las variables continuas con distribución normal, con significación estadística de $p < 0.05$.

La validez de constructo fue explorada mediante el análisis de componentes principales para el instrumento de 18, 15 y 12 reactivos por separado, para determinar los valores de varianza explicada, consistencia interna y número de factores generados. Se usó el índice de Kaiser-Meyer-Olkin para el ajuste del análisis de componentes principales y la esfericidad de Bartlett. También se utilizó la rotación varimax (ortogonal) para optimizar la varianza.

Consideramos los siguientes criterios para la selección de factores:

- Autovalores superiores a 1 según la regla de Kaiser.
- Elementos con carga factorial superior a 0.40 para ser considerados significativos.

Resultados

No hubo datos perdidos como resultado de entrevistas directas. Las principales características sociodemográficas se muestran en la Tabla 1. Se encontraron diferencias significativas en el sexo (predominio del sexo femenino en el grupo SFMNE) y estado civil (mayor número de divorciados y en unión libre en el grupo no SFMNE), así como mayor proporción de desempleados en el grupo no SFMNE (Tabla 1).

En el grupo SFMNE predominaron los síntomas gastrointestinales, respiratorios y circulatorios con 26.5, 12.5 y 11.5 % *versus* 18.0, 3.5 y 1.5 % en el grupo con enfermedad orgánica ($p < 0.001$), en el cual la sintomatología general urinaria y del músculo esquelético fueron las más frecuentes ($p < 0.001$).

En el rango de respuestas, la respuesta “no sé” tuvo una frecuencia de 9 a 15 %; en la mayoría se trató de variables dicotómicas (sí/no).

Análisis de componentes principales

El valor observado en el índice de Kaiser-Meyer-Olkin fue 0.899, por lo tanto se consideró aconsejable realizar un análisis factorial de este conjunto de datos. El contraste de la esfericidad de Bartlett también fue altamente significativa ($\chi^2 = 1720.4$, $gl = 66$, $p < 0.001$), lo que indica la presencia de correlaciones distintas de cero.

Tabla 1. Características de la muestra

Variable	SFMNE		No SFMNE		Total		p
	%	n	%	n	%	n	
Sexo							
Hombre	52	26.0	69	34.0	121	30.3	0.041
Mujer	148	74.0	131	65.5	279	69.7	
Estado civil							
Soltero	54	27.0	57	28.5	111	27.8	0.009
Casado	82	41.0	108	54.0	190	47.5	
Viudo	14	7.0	11	5.5	35	6.3	
Divorciado	23	11.5	9	4.5	32	8.0	
Unión libre	27	13.5	15	7.5	42	10.5	
Ocupación							
Empleado	67	33.5	83	41.5	150	37.5	0.011
Ama de casa	93	46.5	87	42.5	180	45.0	
Desempleado	27	13.5	10	5.0	37	9.3	
Estudiante	13	6.5	20	10.0	33	8.3	
Escolaridad							
Primaria o menor	61	30.5	62	31.0	123	30.8	0.90
Preparatoria	64	32	60	30.0	124	31.0	
Licenciatura o mayor	75	37.5	78	39.0	153	38.3	
	Media	DE	Media	DE			
Edad (años)	41.2	16.1	42.4	15.6			0.466

DE: desviación estándar.

La varianza total explicada fue mayor en la escala de 12 reactivos (55 %); el análisis de componentes principales sugirió dos componentes con factores de carga superiores a 0.4, con autovalores superiores a 1 (Tabla 2). En el factor 1 (atribución psicológica), de nueve reactivos, todas las cargas estuvieron entre 6 y 7; lo mismo ocurrió en el factor 2 (atribución orgánica), de tres reactivos. Se invirtió el valor de los tres reactivos orgánicos para realizar correlación entre reactivos y rotación, ya que se pretendía privilegiar la escala psicológica en lugar de la física.

La confiabilidad se analizó mediante alfa de Cronbach con base en ítems estandarizados. En general, el alfa de Cronbach fue de 0.853 para la escala de 12 ítems y para la escala psicológica (9) y orgánica (9) por separado fue de 0.886 y 0.682, respectivamente, lo que corrobora una consistencia interna muy alta (Tabla 3). El factor 1 explicó 38.84 de la varianza y el factor 2, 16.21; ambos en total explicaron 55.06.

La matriz de correlación de las 12 variables muestra que 48 de las 66 correlaciones (72.7 %) fueron estadísticamente significativas ($p < 0.01$), lo que traduce que están altamente correlacionadas (Tabla 4).

Tabla 2. Estructura factorial con rotación varimax de la escala de atribución de síntomas médicamente no explicados

Variable	Análisis factorial con 12 -reactivos	
	Factor 1	Factor 2
X01Psi	0.754	- 0.099
X02Psi	0.756	- 0.061
X03Psi	0.768	- 0.012
X05Psi	0.678	- 0.095
X06Psi	0.676	- 0.143
X07Psi	0.673	- 0.205
X09Psi	0.712	- 0.093
X10Psi	0.751	- 0.093
X11Psi	0.673	- 0.205
X04Org*	0.298	0.679
X08Org*	0.281	0.796
X12Org*	0.301	0.720
Porcentaje acumulado de varianza explicada	40.665	55.068

*Estos elementos fueron invertidos en su codificación.
Org: orgánico; Psy: psicológico.

En resumen, la escala Atribución del Síntomas en Pacientes con MUS (*Medically Unexplained Symptoms*) de 12 ítems parece ser fuerte y con buenas propiedades psicométricas, con el mayor porcentaje de la varianza total entre las diversas combinaciones de reactivos considerados.

Discusión

El predominio de SFMNE en el sexo femenino coincidió con lo reportado en la literatura.¹⁹ En el grupo SFMNE predominaron los síntomas gastrointestinales, respiratorios y circulatorios, a diferencia de lo reportado por Lee en 2016, quien encontró predominio de problemas neurológicos o respiratorios.⁷

La mayor proporción de desempleados en el grupo SFMNE se explica por los problemas económicos derivados de la atención médica a largo plazo de estos pacientes,²⁰ además del efecto negativo por las ausencias laborales debido a las enfermedades de larga duración.²¹

Se ha reiterado la importancia de desarrollar intervenciones terapéuticas factibles, sencillas y efectivas para SFMNE. El modelo de atribución para identificar

Tabla 3. Varianza total explicada de ítems y factores en la escala de atribución de síntomas médicamente no explicados. Método de extracción: análisis de componentes principales

Componente	Autovalores iniciales		Suma de las saturaciones de la extracción al cuadrado			Suma de saturaciones de la rotación al cuadrado		
	Total	% de varianza	% acumulado	Total	% de varianza	Total	% de varianza	% acumulado
1	4.880	40.665	40.665	4.880	40.665	4.662	38.849	38.849
2	1.728	14.403	55.068	1.728	14.403	1.946	16.219	55.068
3	0.820	6.835	61.903					
4	0.669	5.576	67.479					
5	0.631	5.259	72.738					
6	0.607	5.056	77.794					
7	0.545	4.540	82.334					
8	0.519	4.329	86.662					
9	0.431	3.592	90.254					
10	0.418	3.484	93.738					
11	0.396	3.303	97.041					
12	0.355	2.959	100.000					

Tabla 4. Matriz de correlación de Pearson de una muestra de 400 participantes. Escala de 12 reactivos

	X01 Psi	X02 Psi	X03 Psi	X05 Psi	X06 Psi	X07 Psi	X09 Psi	X10 Psi	X11 Psi	X04 Org	X08 Org	X12 Org
X01Psi	0.9286											
X02Psi	0.001	0.8739										
X03Psi	0.001	0.001	0.8354									
X05Psi	0.001	0.001	0.001	0.8106								
X06Psi	0.001	0.001	0.001	0.001	0.7979							
X07Psi	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.8161						
X09Psi	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.8675					
X10Psi	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.9195				
X11Psi	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.9069			
X04Org*	0.001	0.001	0.001	0.010	0.048	0.053	0.005	0.002	0.023	0.8519		
X08Org*	0.044	0.001	0.001	0.015	0.022	0.459	0.011	0.029	0.015	0.001	0.8941	
X12Org*	0.001	0.005	0.001	0.012	0.021	0.045	0.003	0.001	0.031	0.001	0.001	0.8871
Media	1.783	1.615	1.563	1.568	1.505	1.575	1.620	1.768	1.723	1.605	1.740	1.700

*Estos elementos fueron invertidos en su codificación.
Org: orgánico; Psi: psicológico.

si el origen del síntoma es psicológico tiene resultados mixtos e, incluso, se ha considerado innecesario; sin embargo, falta una estrategia metodológica para aplicarlo.²² Se ha demostrado su utilidad cuando lo

emplean profesionales sin experiencia psiquiátrica en medicina de atención primaria.²³

Por ello, los médicos de familia necesitan una herramienta para facilitar el tratamiento de estos pacientes

con SFMNE. La relevancia radica en ayudarlos a comprender el origen de sus síntomas. La literatura revela que cuando a los pacientes se les pregunta directamente sobre la causa, la mayoría opta por atribuciones “normalizadoras”, que tienden a minimizar la importancia de los síntomas y vincularlos con causas ambientales o contextuales como comer en exceso o hacer ejercicio en exceso, entre otras.¹⁷ Esta respuesta neutral podría corresponder a lo que obtuvimos en nuestro estudio como la respuesta “no sé”; sin embargo, el porcentaje más alto fue una respuesta dicotómica de sí/no a la atribución psicosocial.

Esta es la primera escala reportada en la literatura que mide la atribución del paciente de síntomas inespecíficos; constituye una herramienta rápida y estructurada que podría ayudar a establecer un vínculo entre incidentes y experiencias personales, emociones o estresores psicosociales de los pacientes y sus dolencias físicas, facilitar el proceso de aceptación y conducir a una mejor atención clínica del paciente.

El instrumento se puede utilizar en cualquier etapa de la interacción con el paciente y podría brindar una oportunidad para la expresión de los síntomas. Además, ayuda al médico a crear un vínculo entre el evento estresante y el síntoma inespecífico, siempre que se aborde la mayoría de los elementos del componente psicosocial.

Recientemente otro autor demostró la estabilidad temporal de la escala (*test-retest*) con un valor alto de coeficiente de correlación intraclase.²⁴ Sin embargo, es necesario consolidar la validez del constructo utilizando técnicas de análisis factorial confirmatorio que permitan estimar simultáneamente la contribución de cada ítem a una o más dimensiones, así como la estimación de posibles correlaciones entre las dimensiones.

Se reconocen algunas limitaciones de este estudio: la falta de uniformidad en el diagnóstico de los pacientes con SFMNE es una limitación en sí misma, ya que ningún procedimiento para identificar SFMNE ha sido ampliamente aceptado. Para este estudio utilizamos los criterios publicados por Reid et al., y los de Smith y Dwamena para clasificar sistemática y consistentemente a todos los participantes.^{6,18}

Conclusiones

La escala ASPAMUS parece prometedora como herramienta para facilitar el manejo psicosocial de los pacientes con SFMNE. Su validez de constructo ha sido probada y la consistencia interna es adecuada;

en investigaciones posteriores, también se demostró la estabilidad temporal.

Se necesitan más estudios para validar a fondo la escala mediante análisis factorial confirmatorio y verificar su utilidad clínica en la identificación de pacientes con SFMNE que pueden beneficiarse de las intervenciones conductuales. Sin embargo, hay mucho campo por explorar sobre el mejor abordaje para tratar a los pacientes con SFMNE y abre líneas de investigación para desarrollar en el futuro.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal académico y administrativo, así como a los residentes del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y al doctor Sergio Lozano Rodríguez, por su ayuda en la traducción y edición del manuscrito.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. López-Santiago J, Belloch A. El laberinto de la somatización: se buscan salidas. *Rev Psicopatol Psicol Clin.* 2012;17:151-172.
2. Granel A. Pacientes con síntomas somáticos no explicables. *Evid Actual Pract Ambul.* 2006;9:176-180.
3. Salazar de la Cruz M, Jurado-Vega A. Niveles de intervención familiar. *Acta Med Peruana.* 2013;30:37-41.
4. Husain M, Chalder T. Medically unexplained symptoms: assessment and management. *Clinical Med (Lond).* 2021;2:13-18.
5. Haller H, Cramer H, Lauche R, Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112:279-287.

6. Reid S, Wessely S, Crayford T, Hotopf M. Frequent attenders with medically unexplained symptoms: service use and costs in secondary care. *Br J Psychiatry*. 2002;180:248-253.
7. Lee K, Johnson MH, Harris J, Sundram F. The resource utilization of medically unexplained physical symptoms. *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116666217.
8. Ramírez-Aranda JM, Loera-Manzanares SL, Garza-Elizondo T, Gómez-Gómez C. Percepción del estrés en pacientes con síntomas físicos médicamente inexplicados. *Aten Fam*. 2013;20:118-122.
9. De la Rosa-Melchor D, Ramírez-Aranda JM, Garza-Elizondo T, Riquelme-Heras HM, Rodríguez-Rodríguez I, Durán-Gutiérrez RA. Eficacia de la terapia de resolución de problemas en pacientes con síntomas físicos médicamente no explicados. *Aten Fam*. 2013;20:12-15.
10. Rangel BE. Eficacia de una intervención psicosocial en el abordaje de pacientes con SMI (síntomas físicos médicamente inexplicados) [Tesis]. México: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2011.
11. Garza-Elizondo T, Gutiérrez-Herrera R. Trabajo con familias. Abordaje médico integral. México: El Manual Moderno; 2015.
12. Menon V, Rajan TM, Kuppili PP, Sarkar S. Cognitive behavior therapy for medically unexplained symptoms: A systematic review and meta-analysis of published controlled trials. *Indian J Psychol Med*. 2017;39:399-406.
13. Liu J, Gill NS, Teodorczuk A, Li ZJ, Sun J. The efficacy of cognitive behavioural therapy in somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2019;245:98-112.
14. Robbins JM, Kirmayer LJ. Attributions of common somatic symptoms. *Psychol Med*. 1991;21:1029-1045.
15. Aronson KR. The reliability and validity of the symptom interpretation questionnaire. *J Psychosom Res*. 2006;61:807-811.
16. Kurlansik SL, Maffei MS. Somatic symptom disorder. *Am Fam Physician*. 2016;93:49-54.
17. Kessler D, Heath I, Lloyd K, Lewis G, Gray DP. Cross sectional study of symptom attribution and recognition of depression and anxiety in primary care. *BMJ*. 1999;318:436-440.
18. Smith RC, Dwamena FC. Classification and diagnosis of patients with medically unexplained symptoms. *J Gen Intern Med*. 2007;22:685-691.
19. Andersen NL, Eplov LF, Andersen JT, Hjorthøj CR, Birket-Smith M. Health care use by patients with somatoform disorders: a register-based follow-up study. *Psychosomatics*. 2013;54:132-141.
20. Konnopka A, Kaufmann C, König HH, Heider D, Wild B, Szecsenyi J, et al. Association of costs with somatic symptom severity in patients with medically unexplained symptoms. *J Psychosom Res*. 2013;75:370-375.
21. Loegaard K, Bjorner JB, Fink PK, Burr H, Rugulies R. Medically unexplained symptoms and the risk of loss of labor market participation--a prospective study in the Danish population. *BMC Public Health*. 2015;15:844.
22. Gask L, Dowrick C, Salmon P, Peters S, Morriss R. Reattribution reconsidered: narrative review and reflections on an educational intervention for medically unexplained symptoms in primary care settings. *J Psychosom Res*. 2011;71:325-334.
23. Tschudi-Madsen H, Kjeldsberg M, Natvig B, et al. Multiple symptoms and medically unexplained symptoms--closely related concepts in general practitioners' evaluations. A linked doctor-patient study. *J Psychosom Res*. 2013;74:186-190.
24. Frías-Gómez VL. Validación y test-retest de la escala para percepción del origen del síntoma en pacientes con síntomas físicos médicamente inexplicables [Tesis]. México: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2018.

Hallazgos anatomopatológicos cerebrales en neonatos con cardiopatía congénita

Feria L. Carina-Kaiser,¹ Luis M. Lorenzo-Hernández,¹ Héctor J. González-Cabello,¹
Amanda A. Segura-Esquivel¹ y Alicia Rodríguez-Velasco^{2*}

¹Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; ²Servicio de Patología. Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Los neonatos con cardiopatía congénita pueden desarrollar problemas neurológicos, por lo que es importante conocer el momento en el que ocurren dichas lesiones y su extensión, para dilucidar sus causas e implicaciones. **Objetivo:** Describir las alteraciones morfológicas cerebrales en autopsias de neonatos con cardiopatía congénita. **Métodos:** Se incluyeron los casos de neonatos con cardiopatía congénita y autopsia completa registrados en un servicio de patología, de 2009 a 2019. Se utilizó estadística descriptiva con el cálculo de frecuencias y porcentajes. **Resultados:** De 21 pacientes, 61.9 % fue a término del sexo masculino; las medianas del peso y edad al ingreso fueron 2500 g y cinco días, respectivamente; la media de la estancia hospitalaria fue siete días. La cardiopatía predominante fue la patología de arco aórtico. Quince pacientes (71.3 %) fueron sometidos a cirugía; 50 % falleció por choque cardiogénico, 100 % presentó lesiones hipóxico-isquémicas cerebrales; 71 %, lesiones incipientes; 33.3 %, hemorragia parenquimatosa. **Conclusiones:** Existen diversos factores de riesgo para daño neurológico en los pacientes con cardiopatía congénita compleja, los cuales es imposible controlar en su totalidad. Este estudio permite conocer, por primera vez en nuestro medio, los cambios en el sistema nervioso central que podrían existir en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Sistema nervioso central. Cardiopatía congénita. Neonato. Histopatología.

Brain anatomopathological findings in neonates with congenital heart disease

Abstract

Introduction: Neonates with congenital heart disease can develop neurological problems, which is why it is important to know the time and extent at which these lesions occur in order to elucidate their causes and implications. **Objective:** To describe brain morphological alterations in autopsies of neonates with congenital heart disease. **Methods:** The cases of neonates with congenital heart disease and complete autopsy registered in a pathology department from 2009 to 2019 were included. Descriptive statistics were used with the calculation of frequencies and percentages. **Results:** Of a total of 21 patients, 61.9% were full-term males; median weight and age at admission were 2500 g and five days, respectively; mean hospital stay was seven days. The predominant heart disease was aortic arch pathology. Fifteen patients (71.3%) underwent surgery; 50% died of cardiogenic shock, 100% had hypoxic-ischemic brain lesions, 71% had incipient lesions, and 33.3%, parenchymal hemorrhage. **Conclusions:** There are various risk factors for neurological damage in patients with complex congenital heart disease, which is impossible to be entirely controlled. This study allows us to know, for the first time in our milieu, the changes in the central nervous system that could exist in these patients.

KEYWORDS: Central nervous system. Congenital heart disease. Neonate. Histopathology.

Correspondencia:

*Alicia Rodríguez-Velasco

E-mail: alirove0101@gmail.com

Fecha de recepción: 16-06-2021

Fecha de aceptación: 12-08-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000385

Gac Med Mex. 2022;158:24-31

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Introducción

En México, las cardiopatías congénitas complejas (CCC) son una de las causas más frecuentes de morbilidad en los recién nacidos.¹ Alrededor del mundo, incluyendo nuestro medio, la supervivencia de los neonatos con CCC se ha incrementado debido a los avances en el cateterismo diagnóstico o terapéutico, así como en la cirugía, ya sea paliativa o correctiva. Sin embargo, en los sobrevivientes, el riesgo para presentar comorbilidades neurológicas es hasta de 59 %, sin que se haya dilucidado con claridad el momento en el que ocurren,^{2,3} ni reconocido totalmente los mecanismos del daño. Algunos autores señalan que existen factores genéticos, epigenéticos y algunos externos. En los fetos con coartación de la aorta y ventrículo izquierdo hipoplásico está demostrado que a partir del tercer trimestre de la gestación hay detención en el crecimiento del cerebro, por lo que en los recién nacidos se ha observado retraso en la maduración de la sustancia blanca, reducción del N-acetil-aspartato y aumento en el lactato e, incluso, alteraciones en las circunvoluciones.^{4,5}

Los niños con CCC nacen con hipoxemia, caracterizada clínicamente por cianosis o falla cardiaca. El cateterismo diagnóstico o terapéutico y las cirugías paliativas o correctivas, algunas realizadas con circulación extracorpórea, contribuyen a que aumente el riesgo de daño neurológico, por el uso de anestésicos, eventos hipóxico-isquémicos y hemorragia, entre otros, ya sea antes, durante o después de dichos procedimientos. Estos problemas son inherentes a la evolución o tratamiento de la cardiopatía, por lo que en los niños es importante conocer la influencia de esta sobre la morfología cerebral.⁶⁻⁸

Para demostrar los cambios cerebrales, en numerosos pacientes se realizan estudios de imagen, los cuales tienen como limitante no poder establecer con detalle el tipo de alteración, a pesar de su sensibilidad para localizar los sitios de daño.^{9,10} Por lo tanto, consideramos que la autopsia es útil para precisar el tipo de lesión ocurrida, tanto prenatal como posnatalmente.¹¹ Nuestro objetivo fue describir las alteraciones anatomopatológicas cerebrales en neonatos con CCC a quienes se les realizó autopsia.

Métodos

Se trató de un estudio transversal, retrospectivo y descriptivo realizado en el Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional

Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, unidad de tercer nivel de atención con poco más de 200 camas censables y una población aproximada de dos millones de derechohabientes de cero a 17 años.

Entre los recién nacidos, las CCC son una de las principales causas de morbilidad. Se revisaron las bases de datos de autopsias de los Servicios de Neonatología y de Patología, realizadas de 2009 a 2019; se estudiaron todos los cerebros de los neonatos portadores de CCC que fallecieron. Este estudio fue sometido al comité local de investigación y ética.

Las autopsias se realizaron de una a seis horas después de la defunción. Una vez extraído el cerebro, se suspendió en formol a 10 %, entre 10 y 15 días. Las regiones supra e infratentorial se pesaron por separado. Se hizo una inspección macroscópica, tanto del aspecto externo como de los cortes coronales de 1 cm de espesor. Las muestras que se obtienen rutinariamente son de médula espinal cervical, bulbo, puente, mesencéfalo, cerebelo, corteza cerebral frontal, incluyendo cuerpo calloso, ganglios basales, tálamo, hipocampo (asta de Amón) y corteza occipital (calcarina). También se obtiene muestras de las áreas macroscópicamente anormales: con leucomalacia, hemorragia, absceso, etcétera. Los cortes se procesaron para ser incluidos en parafina y su espesor fue de 6 a 8 µm; se tiñeron con hematoxilina y eosina. Las laminillas de todos los casos fueron valoradas por uno de los investigadores y las lesiones hipóxico-isquémicas se clasificaron como de sustancia blanca o gris y como agudas, subagudas y crónicas:

- *Agudas*, se caracterizan principalmente por necrosis coagulativa. Aproximadamente a las 12 horas se presentan nódulos microgliales y entre las 12 y 48 horas, edema axonal referido como "balonización axonal", sin leucocitos.
- *Subagudas*, caracterizadas por el reblandecimiento de la sustancia gris o blanca.
- *Crónicas*, caracterizadas por la presencia de macrófagos lipidizados y cavitación. Otro hallazgo constante es gliosis, distinguida por astrocitos gemistocíticos y microcalcificaciones.

Resultados

En 10 años se realizaron 243 autopsias, 72 (29.6 %) fueron de recién nacidos con cardiopatía congénita, de los cuales solo 21 (29 %) fueron elegidos para esta investigación por disponer con estudios de cerebro. En la Tabla 1 se muestran las características principales de los casos que se presentan.

Tabla 1. Características generales y diagnósticos de 21 neonatos con cardiopatía congénita a quienes se les realizó autopsia

	Mediana	Rango intercuartilar
Edad al ingreso (días)	5	0, 105
Estancia hospitalaria (días)	7	1, 69
Peso al nacer (g)	2500	1885, 3375
Peso al ingreso (g)	2595	1720, 3232
	n	%
Sexo		62
Masculino	13	38
Femenino	8	
Semanas de gestación al nacimiento		
< 37 semanas	6	28.5
≥ 37 semanas	15	71.4
Diagnósticos		
Patología de aorta (coartación e hipoplasia)	5	23.8
SVDH con atresia pulmonar	3	14.2
Atresia pulmonar	2	9.5
CATVP	2	9.5
Tronco arterioso	2	9.5
Transposición de grandes vasos	2	9.5
Estenosis/agenesia pulmonar	1	4.7
Canal auriculoventricular	1	4.7
Tetralogía de Fallot	1	4.7
Heterotaxia visceral con CATVP	1	4.7
Atresia tricuspídea IIB	1	4.7

CATVP: conexión anómala total de vasos pulmonares; SVDH: síndrome de ventrículo derecho hipoplásico.

Tabla 2. Procedimientos y cirugías realizadas antes de la muerte a 21 neonatos con cardiopatía congénita estudiados mediante autopsia

Procedimiento	n	%
Cirugía con circulación extracorpórea	6	28.5
Cirugía sin circulación extracorpórea	9	42.8
Cateterismo intervencionista: atrioseptostomía (Rashkind)	4	19
Sin procedimientos cardiovasculares	6	28.5
Gastrotomía	1	16.6

Del total, un caso presentó trisomía 18; otro, síndrome dismórfico no especificado y hernia diafragmática; una niña, síndrome de Mckusick-Kaufman y otro caso, además, onfalocelo. Las alteraciones del arco aórtico y el síndrome de ventrículo derecho hipoplásico con atresia pulmonar se observaron en 38 % de los niños.

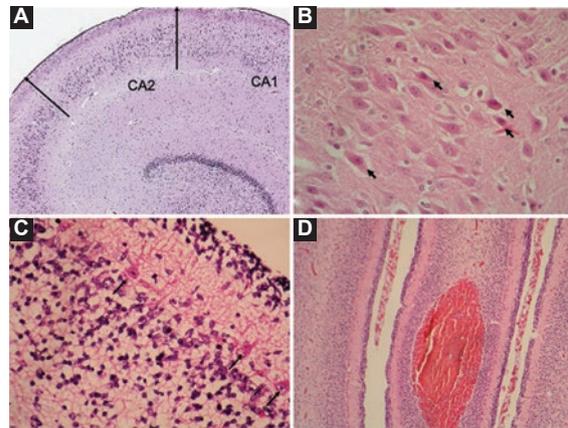


Figura 1. Alteraciones hipóxico-isquémicas presentes en la mayoría de los casos. **A:** hipocampo, necrosis neuronal de zonas CA2 y CA1 del asta de Amón; la celularidad disminuye progresivamente en las zonas 2 y 1 (HPA 2012-06, síndrome de ventrículo derecho hipoplásico). Tinción con hematoxilina-eosina (100x). **B:** detalle de la muerte neuronal individual en el asta de Amón; el citoplasma neuronal se torna hipereosonifílico y el núcleo picnótico (flechas). Tinción con hematoxilina-eosina (400x). **C:** cerebelo, disminución considerable en el número de las neuronas de Purkinje, algunas en vía de necrosis (flechas). Tinción con hematoxilina-eosina (400x). **D:** hemorragia cerebelosa, petequeal reciente. Tinción con hematoxilina-eosina (100x).

Los procedimientos y cirugías realizados antes de la muerte se resumen en la Tabla 2. En seis niños (28.5 %) no se realizó cateterismo ni cirugía cardiovascular, aunque un niño de este grupo requirió gastrotomía por perforación gástrica. Seis niños fueron sometidos a cirugía con circulación extracorpórea; de los nueve sin circulación extracorpórea, siete fueron sometidos a cirugía paliativa. Un niño a quien se le realizó fístula sistémica pulmonar también requirió cierre de pared abdominal por onfalocelo.

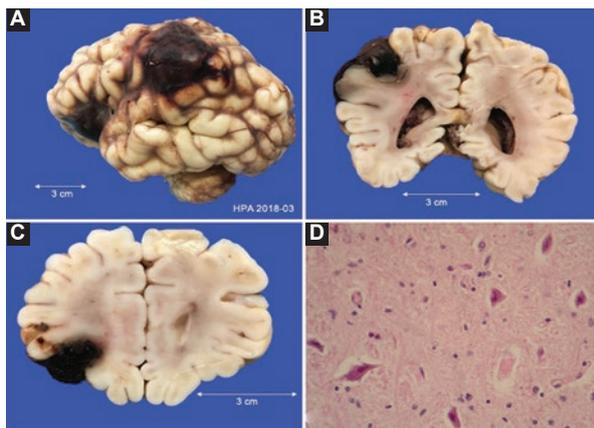
Hallazgos anatomopatológicos

En la Tabla 3 se resume la relación entre el tipo de cardiopatía y las alteraciones anatomopatológicas de cerebro. En todos los niños se observó alteración hipóxico-isquémica de diferente grado; 11 (52.3 %) presentaron depleción por necrosis, de moderada a intensa, de las neuronas piramidales del asta de Amón (Figuras 1A-B). En 15 (71.4 %) casos se apreció depleción, de intensidad variable, de las neuronas cerebelosas de Purkinje (Figura 1C). En 17 niños (81 %) se encontraron lesiones hipóxico-isquémicas incipientes, en dos (9.5 %) intermedias y en cuatro (19 %) tardías, caracterizadas por desorganización en la laminación de la corteza, focal y leve; así como necrosis, gliosis, edema axonal y otros. Se observó hemorragia

Tabla 3. Alteraciones anatomopatológicas y tipo de cardiopatía, así como síndromes asociados en 21 neonatos con cardiopatía congénita a quienes se les realizó autopsia

Cardiopatía (n)	Alteración asociada	Cerebelo: Disminución de células de Purkinje (Figura 1C)	Hipocampo: disminución de neuronas en asta de Amón (C1 y C2) (Figuras 1A-B)	Corteza/sustancia blanca: necrosis, gliosis/ necrosis, edema axonal, otros	Otros: hemorragia
Patología de arco (5)	Dismorfia y hernia diafragmática	4	3	5 (Figura 3)	3
Atresia pulmonar (2)	—	2	1	2	0
Ventrículo derecho hipoplásico (3)	—	3	1	2 (Figura 4)	1 (Figura 1D)
CATVP (2)	—	0	2	2 (Figura 5)	0
Tronco arterioso (2)					(Figura 2)
Tipo 1	T18 (1)	1	0	1	1
Tipo 3		0	0	0	0
Agenesia válvula pulmonar (1)	—	1	1	1	0
Transposición de grandes vasos (2)	—	2	2	1	0
Heterotaxia visceral+CATVP (1)	—	0	0	1	0
Canal auriculoventricular (1)	Síndrome de Mckusick-Kaufman	1	0	1 (Figura 6)	0
Tetralogía de Fallot (1)	—	0	1	1	0
Atresia tricuspídea IIB (1)	—	1	0	0	0
Total		15	10	17	5

CATVP: conexión anómala total de venas pulmonares; T: trisomía.

**Figura 2.** Imágenes de estudios de cerebro de una niña de 17 días de vida extrauterina con tronco arterioso común. **A-C:** aspecto macroscópico de hemorragia aracnoidea y parenquimatosa superficial en hemisferio izquierdo, lóbulos frontal y parietal. **D:** en el puente se encontró necrosis neuronal individual y reactivación leve de la microglía.**Figura 3.** Imagen cerebral de un niño de cinco días de edad, de término, con hipoplasia de arco e istmo aórticos diagnosticada post mortem. Aspecto macroscópico, corte coronal. Necrosis licuefactiva extensa, frontoparietal bilateral.

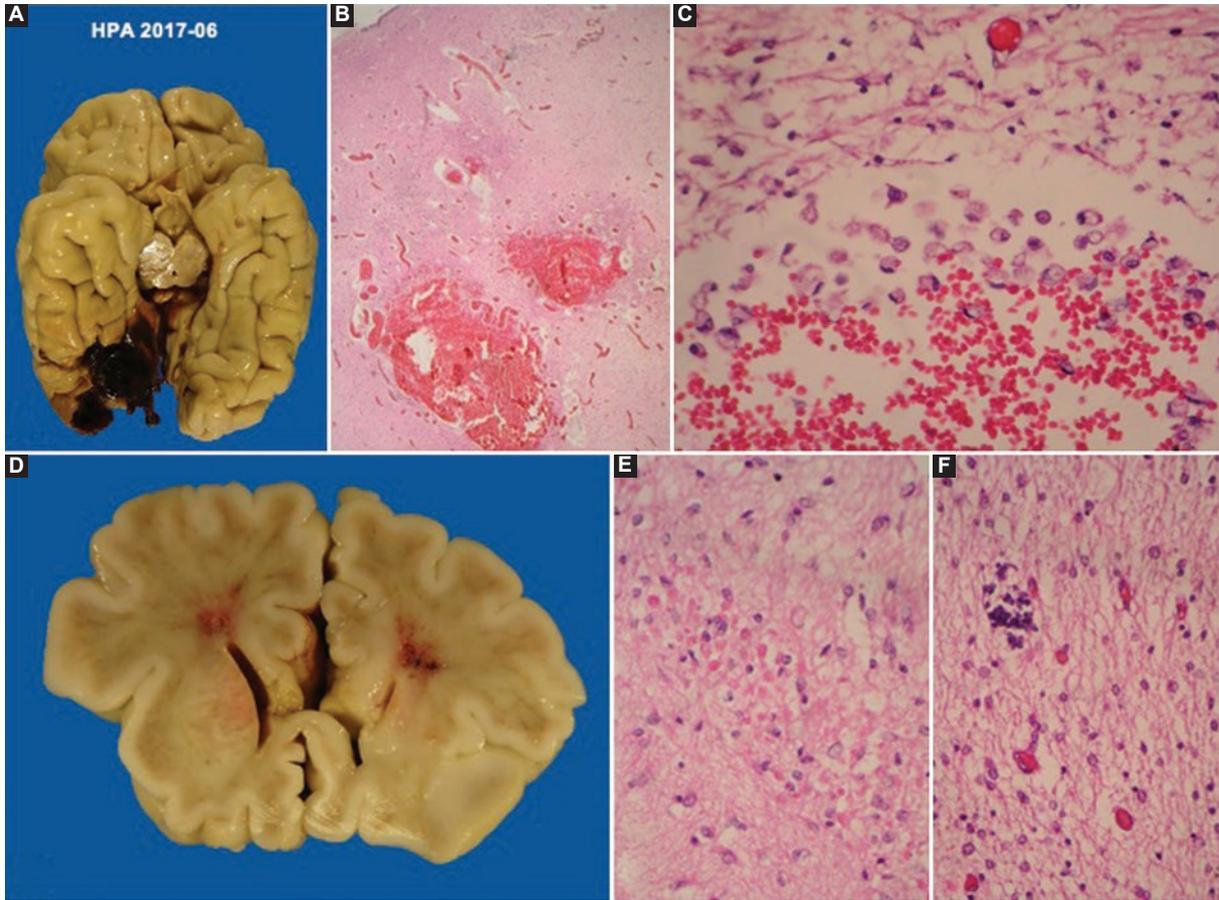


Figura 4. Imágenes de estudios de cerebro de un niño de 27 días de edad, edad gestacional 34 semanas, con síndrome de ventrículo derecho hipoplásico, a quien se le realizó derivación sistémica pulmonar. Macroscópicamente se observa hemorragia parenquimatosa en región occipital derecha. Microscópicamente se aprecia hemorragia acompañada de necrosis en diferentes etapas de evolución, algunas zonas aún muestran macrófagos microvacuolados (C). Lóbulo frontal izquierdo, corte coronal: se observa leucomalacia periventricular bilateral y hemorragia petequiral (D). Sustancia blanca, periventricular, edema axonal focal caracterizado por aumento del calibre de los axones (E), acompañado de gliosis y mineralización (F).

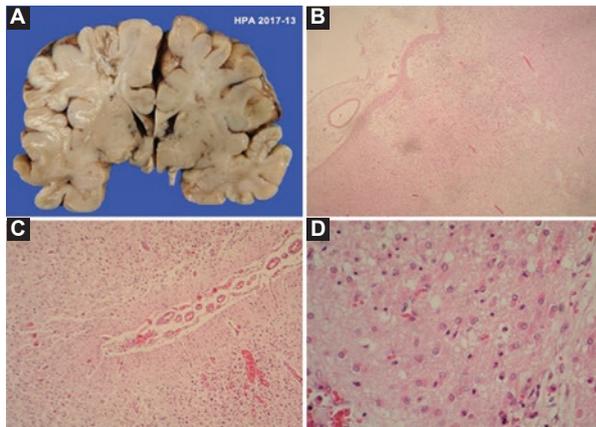


Figura 5. Niño de 60 días; edad gestacional 41 semanas, con situs ambiguo, variedad asplenia. Se le realizó fístula sistémica pulmonar y corrección de conexión anómala de venas pulmonares (supracardíaca). A: necrosis subaguda extensa de la corteza; en hemisferio izquierdo, zona deprimida amarillenta. B-D: vacuolación acentuada de la corteza cerebral con proliferación glial intensa. Tinción con hematoxilina-eosina.

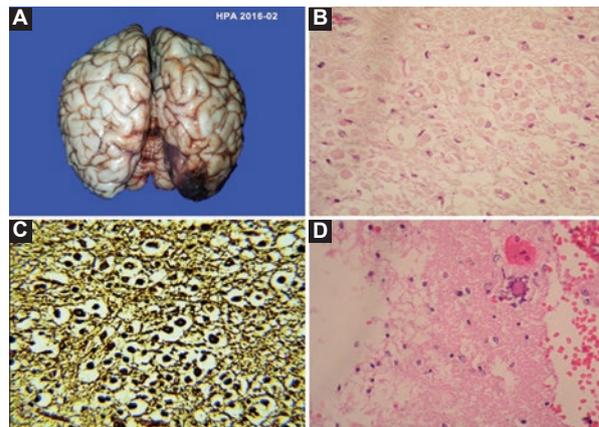


Figura 6. Niña de 90 días con síndrome de McKusick-Kaufman. Canal auriculoventricular desbalanceado. A: aspecto macroscópico de hemorragia acentuada en polo occipital derecho. B: microscópicamente se encuentran (balonización axonal). Aspecto con tinción con hematoxilina-eosina (400 x). C: edema axonal (balonización axonal). Aspecto con tinción de Bielschowsky (400 x). D: mineralización focal adyacente a la cavidad formada por la necrosis (fase crónica).

parenquimatosa en cinco niños (23.8 %): cerebelosa petequial (Figura 1D) en cuatro (19 %) y en uno (4.7 %) también hemorragia aracnoidea.

Causa de muerte

Las causas de muerte fueron choque cardiogénico en 11 niños (52 %), choque séptico en cuatro (19 %), insuficiencia respiratoria secundaria a neumotórax en dos (9.5 %) y estatus epiléptico, fibrilación ventricular, falla renal y hemoperitoneo en los cuatro restantes.

Conclusión

Entre las malformaciones congénitas, las cardíacas representan una causa importante de morbimortalidad pediátrica. En este estudio, como en otros publicados,^{12,13} las más frecuentes fueron las anomalías del arco aórtico y del ventrículo derecho hipoplásico.

En nuestra serie, la mayoría de los casos fueron neonatos a término del sexo masculino, como se ha descrito en la literatura.²⁻⁴ La edad mediana al ingreso fue de cinco días. Debido a que los pacientes con cardiopatía grave son referidos al hospital, se retrasa su diagnóstico y tratamiento.

En 42.8 % de los niños se realizó cirugía sin circulación extracorpórea, cuyo objetivo fue paliativo en 77.7 %, lo que indicó la gravedad de la cardiopatía. De los pacientes sin procedimientos cardiológicos, dos fallecieron antes de las 12 horas posteriores al ingreso hospitalario, uno de ellos con perforación gástrica.

Aunque se han considerado diversos factores de riesgo para daño neurológico en los niños con CCC, como fluctuaciones hemodinámicas, problemas respiratorios, cirugía cardíaca mayor con uso de derivación cardiopulmonar, uso de anestésicos y complicaciones posoperatorias (circulatorias), entre otras, no siempre es posible modificar estas situaciones. La presente investigación permitió observar el daño que se puede producir en el cerebro de este grupo de pacientes.

Respecto a las alteraciones morfológicas de sistema nervioso central, tres pacientes con patología del arco presentaron disminución de las células de Purkinje y de las neuronas en el asta de Amón y en otro solo se observó disminución de las células de Purkinje. En cuatro de este grupo encontramos desorganización en la distribución radiada de las células de la corteza occipital. En los dos casos con

ventrículo derecho hipoplásico se identificaron cambios crónicos como microcalcificaciones, a pesar de tener tan solo tres y cuatro días de vida extrauterina, por lo que se deduce que la hipoxia-isquemia ocurrió en la etapa prenatal; además se observó disminución de las células de Purkinje y de las neuronas en el asta de Amón. Lo anterior pudiera ser relevante, ya que Fontes *et al.*,¹⁴ en un estudio de seguimiento a largo plazo, por medio de estudios de imagen demostraron reducción en el tamaño del hipocampo en pacientes con cardiopatía, lo cual se correlaciona con discapacidad en la memoria.

Bozóky *et al.*¹¹ describieron los hallazgos histopatológicos de los cerebros de 45 recién nacidos y niños hasta cuatro años de edad, quienes fallecieron por defectos cardíacos congénitos. El estudio reveló que el daño en la sustancia blanca se produjo principalmente a los tres meses de edad, mientras que en la sustancia gris se produjo después de esa edad. En nuestro estudio, la mediana de edad de los niños fue de cinco días y las lesiones cerebrales hipóxico-isquémicas incipientes fueron las más frecuentes (71 %), probablemente por los pocos días que sobrevivieron los pacientes. Dos niños (9.5 %) de menos de dos semanas de vida extrauterina tuvieron lesiones hipóxico-isquémicas tardías, de más de dos semanas de evolución, por lo que se deduce que las lesiones se produjeren antes del nacimiento.

Hasta el momento sabemos que los niños que sobreviven presentan 50 % de riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo, aunque se han descrito cardiopatías como coartación de la aorta, trasposición de grandes vasos y síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico que pueden asociarse a alteraciones neurológicas incluso desde el tercer trimestre de la gestación.¹⁵ Además de la CCC, otros factores genéticos y ambientales de riesgo para lesión cerebral son las fluctuaciones hemodinámicas posnatales, los problemas respiratorios, la cirugía cardíaca mayor con uso de derivación cardiopulmonar y las complicaciones posoperatorias (circulatorias), que contribuyen, en mayor o menor grado, al desarrollo de lesiones cerebrales en el recién nacido vulnerable.¹⁶⁻¹⁸ Las lesiones hipóxico-isquémicas del cerebro son inespecíficas; de ellas, la más frecuente es la necrosis selectiva de las neuronas maduras, que se presenta entre las 24 y 36 horas de ocurrido el evento hipóxico-isquémico y que se observa como células hipereosinófilas y picnóticas, acompañadas de activación de la microglia, como se apreció en algunos de los niños analizados.^{19,20}

Los estudios prequirúrgicos de imagen para evaluar el daño cerebral en los recién nacidos con CCC han reportado lesiones que incluyen afección de la sustancia blanca y accidente cerebrovascular, con una prevalencia que varía de 19 a 52 %.²¹ En esta investigación no se dispuso de estudios de imagen al nacimiento o en sus primeras horas de vida; sin embargo, los seis (100 %) pacientes que no fueron sometidos a ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico presentaron alteraciones cerebrales hipóxico-isquémicas, sin evidencia de hemorragia cerebral. En un estudio observacional prospectivo, Kelly *et al.*,¹⁰ previa a procedimiento quirúrgico, realizaron resonancia de cerebro a 70 pacientes con cardiopatía congénita; identificaron lesiones cerebrales en 39 % (n = 27) de los casos y hemorragia cerebelosa en 9 % (n = 6). En la investigación que presentamos encontramos hemorragia cerebelar en 19 %. Marelli *et al.*,⁵ en una revisión muy amplia, sugieren que se pueden encontrar accidentes cerebrovasculares o microhemorragias: los primeros se han identificado antes y después de la cirugía cardiovascular y por procedimientos de cateterismo; las microhemorragias se asocian más frecuentemente a mala evolución, apoyo intensivo prolongado y cateterismo cardíaco.

Para contrastar nuestros hallazgos solo se encontraron dos artículos en los que los autores se basaron en autopsias de niños para dar cuenta de hallazgos cerebrales como los que aquí se reportan. Jones^{17,22} realizó un estudio de las alteraciones macroscópicas del cerebro; las más frecuentes fueron las anomalías focales de las circunvoluciones. En nuestro estudio encontramos solo un paciente portador de conexión anómala total de vasos pulmonares, con hipoplasia bilateral de la tercera circunvolución del temporal. En ninguno de los pacientes se identificaron alteraciones macroscópicas diferentes a hemorragia o necrosis.

Si bien se conocen los factores de riesgo asociados a daño cerebral, no todos son susceptibles de ser controlados. Uno de estos es el tiempo que tardan los pacientes en llegar al hospital, condición favorecedora de daño y que no se puede controlar exhaustivamente a fin de limitar los problemas neurológicos.

Los niños estudiados ejemplifican el daño producido a través de todos los procesos que ocurren en las CCC: factores prenatales, retraso en el diagnóstico y tratamiento, realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos, infecciones nosocomiales, sangrado, uso de anestésicos, entre otros, y, finalmente, la muerte. Esperamos que algunos de estos factores se puedan modificar, aunque no siempre

será posible. Es necesario realizar estudios anatómopatológicos para conocer más sobre la influencia de las cardiopatías congénitas en el cerebro neonatal.

Conclusiones

1. El 100 % de los niños con CCC estudiados presentó algún grado de lesión hipóxico-isquémica y 35 %, algún tipo de hemorragia, de la cual la parenquimatosa fue la más frecuente.
2. Es necesario aumentar la identificación de causas genéticas en los pacientes con CCC.
3. Es importante realizar estudios de neuroimagen en los pacientes con CCC para el seguimiento desde el momento del diagnóstico, para, de acuerdo con la evolución subsecuente, correlacionar dichos cambios con los hallazgos de autopsia.
4. Se requiere ampliar la muestra para conocer con precisión el daño al sistema nervioso central en diversas CCC.
5. En los casos de CCC se debe tratar de conseguir estudios de autopsia completos para un análisis sistemático del sistema nervioso central.

Limitaciones del estudio

Las limitaciones del estudio son básicamente dos: el reducido número de pacientes por tipo de cardiopatía y no disponer de estudios genéticos amplios, incluidos los de citogenética e hibridación fluorescente *in situ*, para demostrar que las alteraciones en el cerebro no estuvieron relacionadas con síndromes genéticos asociados.

Fortaleza del estudio

Esta investigación es la primera que describe los hallazgos anatómopatológicos del sistema nervioso en autopsia de neonatos con CCC.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tuvieron conflicto de intereses para la elaboración de este estudio.

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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Torres-Cosme JL, Rolón-Porras C, Aguinaga-Ríos M, Acosta-Granado PM, Reyes-Muñoz E, Murguía-Peniche T. Mortality from congenital heart disease in Mexico: a problem on the rise. *PLoS One*. 2016;11:1-16.
- Khalil A, Suff N, Thilaganathan B, Hurrell A, Cooper D, Carvalho JS. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43:14-24.
- Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:1143-1172.
- Owen N, Shevell M, Manjenemer A, Limperopoulos C. Abnormal brain structure and function in newborns with complex congenital heart defects before open heart surgery: a review of the evidence. *J Child Neurol*. 2011;26:743-755.
- Marelli A, Miller SP, Marino BS, Jefferson AL, Newburger JW. Brain in congenital heart disease across the lifespan: the cumulative burden of injury. *Circulation*. 2016;133:20:1951-1962.
- McCann ME, Soriano SG. Perioperative central nervous system injury in neonates. *Br J Anesth*. 2012;109:i60-i67.
- Beca J, Gunn JK, Coleman L, Hope A, Reed PW, Hunt RW, et al. New white matter brain injury after infant heart surgery is associated with diagnostic group and the use of circulatory arrest. *Circulation*. 2013;127:971-979.
- Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, Atallah J, Atz AM, et al. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics*. 2015;135:816-825.
- Miller SP, Ceppi CC, Goldstein RB, Ferriero DM, Partridge CJ, Vigneron DB, et al. Comparing the diagnosis of white matter injury in premature newborns with serial MR imaging and transfontanel ultrasonography findings. *Am J Neuroradiol*. 2003;24:1661-1669.
- Kelly CJ, Arulkumaran S, Tristao-Pereira C, Cordero-Grande L, Hughes EJ, Teixeira RP, et al. Neuroimaging findings in newborns with congenital heart disease prior to surgery: an observational study. *Arch Dis Child*. 2019;104:1042-1048.
- Bozóky B, Bara D, Kertész E. Autopsy study of cerebral complications of congenital heart disease and cardiac surgery. *J Neurol*. 1984;231:153-161.
- Wernovskya G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:94-99.
- Miller G, Vogel H. Structural evidence of injury or malformation in the brains of children with congenital heart disease. *Semin Pediatr Neurol*. 1999;6:20-26.
- Fontes K, Rohlicek CV, Saint-Martin C, Gilbert G, Easson K, Majnemer A, et al. Hippocampal alterations and functional correlates in adolescents and young adults with congenital heart disease. *Hum Brain Mapp*. 2019;40:3548-3560.
- Ribera I, Ruiz A, Sánchez O, Eixarch E, Antolín E, Gómez-Montes E, et al. Multicenter prospective clinical study to evaluate children short-term neurodevelopmental outcome in congenital heart disease (children NEUROHEART): study protocol. *BMC Pediatr*. 2019;19:326.
- Abdel RMM, Mohamed WA. Impact of congenital heart disease on brain development in newborn infants. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012;5:21-26.
- Jones M. Anomalies of the brain and congenital heart disease: a study of 52 necropsy cases. *Pediatr Pathol*. 1991;11:721-736.
- Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR, et al. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:692-704.
- Rorke LB. Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury. *Brain Pathol*. 1992;2:211-221.
- Morales BC. Lesiones hipoxico-isquémicas del sistema nervioso central en el periodo perinatal. *Rev Esp Patol*. 2002;35:5-20.
- Mebius MJ, Kooi EMW, Bilardo CM, Bos AF. Brain injury and neurodevelopmental outcome in congenital heart disease: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;140:e20164055.
- Toledo C, Lucero C, Andrade DC, Díaz HS, Schwarz KG, Pereyra KV, et al. Cognitive impairment in heart failure is associated with altered Wnt signaling in the hippocampus. *Aging (Albany NY)*. 2019;16:5924-5942.

Evaluación de la utilidad de la vitamina D como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19

Erick J. Martínez-Rodríguez,^{1*} Juan Gutiérrez-Mejía,¹ Camilo Ríos-Castañeda,² Sonia Rojas-Maya³ y Adrián Soto-Mota¹

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

Resumen

Introducción: Una de las funciones de la vitamina D es regular la respuesta inflamatoria del epitelio respiratorio; por ello, la deficiencia de esa vitamina en el contexto de COVID-19 podría constituir un biomarcador predictivo del desenlace de COVID-19. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de la vitamina D para predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19. **Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo en el que se incluyeron 154 pacientes con diagnóstico de COVID-19, de los cuales 111 sobrevivieron y 43 fallecieron. En todos se determinó la concentración de vitamina D. **Resultados:** Se obtuvo un valor log-rank de $p < 0.032$ para la supervivencia al utilizar la concentración de vitamina D como variable categórica (≤ 20 ng/mL y > 20 ng/mL). Mediante análisis proporcional de Cox se encontró que la edad y concentración de vitamina D mostraron ser factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con COVID-19 (edad: HR = 1.036, IC 95 % = 1.016-1.058, $p < 0.001$; vitamina D: HR ≤ 20 ng/mL y > 20 ng/mL = 0.478, IC 95 % = 0.237-0.966, $p < 0.040$). **Conclusión:** La edad y la concentración de vitamina D constituyeron factores predictivos de mortalidad en pacientes infectados por COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Vitamina D. COVID-19. Respuesta inflamatoria del epitelio respiratorio. Factor predictivo.

Evaluation of the usefulness of vitamin D as a predictor of mortality in patients with COVID-19

Abstract

Introduction: One of the functions of vitamin D is to regulate respiratory epithelium inflammatory response; therefore, deficiency of this vitamin in the context of COVID-19 could constitute a predictive biomarker of the disease outcome. **Objective:** To evaluate the usefulness of vitamin D for predicting mortality in patients with COVID-19. **Methods:** Observational, retrospective study in which 154 patients diagnosed with COVID-19 were included, out of whom 111 survived and 43 died. Vitamin D concentration was determined in all of them. **Results:** A log-rank p -value < 0.032 was obtained for survival when vitamin D concentration was used as a categorical variable (≤ 20 ng/mL and > 20 ng/mL). On Cox proportional analysis, age and vitamin D concentration were shown to be risk factors associated with mortality in patients with COVID-19 (age: HR = 1.036, 95% CI = 1.016-1.058, $p < 0.001$; vitamin D: HR [≤ 20 ng/mL and > 20 ng/mL] = 0.478, 95% CI = 0.237-0.966, $p < 0.040$). **Conclusion:** Age and vitamin D concentration were predictive factors for mortality in COVID-19-infected patients.

KEYWORDS: Vitamin D. COVID-19. Respiratory epithelium inflammatory response. Predictive factor.

Correspondencia:

*Erick J. Martínez-Rodríguez

E-mail: erickmarrod99@gmail.com

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

Fecha de recepción: 21-06-2021

Fecha de aceptación: 08-07-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000390

Gac Med Mex. 2022;158:32-37

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Actualmente se conoce que COVID-19 es altamente contagiosa, además de ser potencialmente letal. Las personas mayores de 60 años, y particularmente quienes tienen comorbilidades como diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, cáncer y obesidad tienen un mayor riesgo de severidad de esta enfermedad.¹

Es interesante mencionar que las regiones más afectadas por COVID-19 comparten condiciones climáticas similares y que la prevalencia de la enfermedad pudiera estar relacionadas con bajos niveles de vitamina D en las poblaciones. La tasa de hospitalizaciones también ha mostrado una fuerte correlación con la latitud de los países.²

La relevancia de la deficiencia o suplementación de vitamina D en esta enfermedad ha sido controversial. Algunos estudios aseguran que la suplementación de vitamina D podría ser un factor protector,^{3,4} pero otros no recomiendan su uso.⁵ Por un lado, se conoce que la vitamina D estimula la respuesta de inmunidad innata y modula la inmunidad adquirida, además de que desempeña un papel importante en el desenlace de las infecciones respiratorias.⁶ También se conoce que la vitamina D puede atenuar la respuesta hiperinflamatoria, reducir la producción de citocinas proinflamatorias y acelerar el proceso de reparación de los epitelios afectados, principalmente el tejido pulmonar.⁷

Por otro lado, la deficiencia de vitamina D se ha asociado a incremento de los episodios trombóticos en pacientes con COVID-19.⁸ Además, un estudio reciente demostró que la mortalidad por COVID-19 es mayor en pacientes con concentraciones de vitamina D inferiores a 12 ng/mL.⁹ Sin embargo, en otra investigación, la suplementación controlada de esta vitamina en pacientes con COVID-19 no mostró diferencias en la mortalidad ni en los días de hospitalización.¹⁰

La deficiencia de vitamina D también es común en personas de piel oscura y con pocas horas de exposición a radiación solar. Estos factores han sido estudiados y asociados a mayor riesgo de gravedad de COVID-19.^{2,11} Vale la pena resaltar que la deficiencia de vitamina D es más común en las personas institucionalizadas, como los presos y los ancianos confinados en centros geriátricos.¹²

El sexo también ha mostrado desempeñar un papel importante en el desenlace de COVID-19; algunos estudios han propuesto que existe una mayor

letalidad de la enfermedad en hombres *versus* mujeres.¹³ Además, la deficiencia de vitamina D ha mostrado interacción significativa con la edad^{14,15} Las variables anteriores podrían predisponer a la muerte.¹⁵

Existen varios biomarcadores para predecir la gravedad de COVID-19 como la proteína C reactiva, la creatinina, comorbilidades particulares, etcétera;¹⁶ sin embargo, la vitamina D no ha sido estudiada ni propuesta en alguna escala como posible biomarcador predictivo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Podría constituir un predictor de otros factores de riesgo causales, además de que su medición sería útil y de fácil acceso. No obstante, los valores de corte son variables y tienen que ser conocidos y estudiados en población mexicana.

Mencionado lo anterior, la gravedad de la infección de COVID-19 y su relación con la deficiencia de vitamina D podría estar predispuesta por factores alimentarios, ambientales, sociales y geográficos. Hasta el momento no se ha estudiado un punto de corte específico para evaluar la deficiencia de vitamina D en población mexicana. En este estudio investigamos el potencial de la vitamina D como factor pronóstico de mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19.

Métodos

Se trató de un estudio retrospectivo observacional realizado en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, el cual fue aprobado por el comité de ética del mismo hospital con número de registro DMC-3369-20-20-1-1. El estudio incluyó a 154 pacientes consecutivos con COVID-19, 54 mujeres y 100 hombres, atendidos entre diciembre de 2020 y febrero de 2021, de los cuales 111 sobrevivieron y 43 fallecieron. Todos los pacientes fueron confirmados con RT-PCR. Los niveles de vitamina D fueron cuantificados en el laboratorio clínico del mismo hospital al momento del ingreso hospitalario.

Los datos de los pacientes desde el inicio de la enfermedad hasta el egreso o la defunción fueron recopilados del expediente clínico.

El tiempo de supervivencia se consideró a partir del primer día de ingreso al servicio de urgencias hasta la defunción o el egreso del paciente.

El número de participantes se eligió por viabilidad de acuerdo con lo establecido por Bacchetti.^{17,18} Se recolectó la información de 154 pacientes. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 25. Para el análisis bivariado se utilizó la prueba

de t de Student y χ^2 ; las variables del estudio fueron comparadas entre grupos independientes (supervivientes *versus* fallecidos). La curva de Kaplan-Meier fue construida para analizar la supervivencia. Se utilizó un modelo proporcional de riesgo de Cox multivariado para determinar los factores predictivos de la enfermedad. Para estos últimos se diseñó una variable categórica en la que el punto de corte fue establecido por la sociedad de endocrinología clínica:¹⁹ concentración de vitamina D ≤ 20 ng/mL y > 20 ng/mL. La diferencia estadística fue aceptada en todos los análisis con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Fueron incluidos 154 pacientes con COVID-19, 43 de ellos fallecieron y 111 sobrevivieron. En el análisis bivariado se encontró que la media de edad fue estadísticamente mayor en quienes fallecieron (61.8 ± 13.30 años), en comparación con los supervivientes (51.44 ± 14.59 , $p < 0.001$). La concentración de vitamina D no mostró ser estadísticamente significativa en los pacientes supervivientes (18.60 ± 7.65) *versus* los que fallecieron (17.27 ± 9.60 , $p = 0.37$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en sexo, índice de masa corporal y días de hospitalización (Tabla 1).

Los pacientes fueron reclasificados en dos grupos conforme la cuantificación de vitamina D (≤ 20 ng/mL y > 20 ng/mL) de acuerdo con lo establecido por una sociedad de endocrinología y estudios realizados en población mexicana.^{19,20} Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostraron que los pacientes con concentración de vitamina D ≤ 20 ng/mL tuvieron una mayor probabilidad de defunción *versus* aquellos con concentración superior (*log-rank*, $p < 0.032$), como se aprecia en la Figura 1.

El análisis multivariado de supervivencia con modelos de regresión de Cox mostró la influencia de la vitamina D en el desenlace de los pacientes con COVID-19. La edad ($p < 0.001$) y la vitamina D como variable categórica ($p < 0.040$) fueron factores asociados a mortalidad (edad: HR = 1.036, IC 95 % = 1.016-1.058, $p < 0.000$; vitamina D, HR = 0.478, IC 95 % = 0.237-0.966, $p < 0.04$) (Tabla 2).

Discusión

Debido a que los puntos de corte para deficiencia e insuficiencia de vitamina D en México han sido establecidos con base en estudios realizados en pacientes con alteraciones del metabolismo óseo y mineral,²⁰ en este

Tabla 1. Variables estudiadas en pacientes con COVID-19, quienes fueron agrupados según el desenlace de la enfermedad

Variable	Defunción	Supervivientes	p*	χ^2/Z	
	Media \pm DE	Media \pm DE			
Edad	61.8 \pm 13.30	51.44 \pm 14.59	0.000		
Índice de masa corporal	28.99 \pm 6.48	29.81 \pm 5.21	NS		
Días de hospitalización	18.55 \pm 11.90	19.54 \pm 17.04	NS		
Concentración de vitamina D (ng/mL)	17.27 \pm 9.60	18.60 \pm 7.65	NS		
	n	%	n	%	
Sexo					
Femenino	16	10.38	38	24.67	NS
Masculino	27	17.53	73	47.40	NS

*t de Student, χ^2 o prueba exacta de Fisher.
DE: desviación estándar; NS: no significativo.

Tabla 2. Análisis multivariado de supervivencia para determinar la influencia de la vitamina D en el desenlace de los pacientes con COVID-19

Modelo	Variable	B	Sig.	Exp (B)	IC 95 % Exp (B)	
					Inferior	Superior
1	Sexo	-0.093	0.765	0.907	0.47	1.724
	Edad	0.033	0.002	1.033	1.012	1.055
2	Sexo	-0.379	0.265	0.685	0.352	1.332
	Edad	0.036	0.001	1.036	1.016	1.058
	Vitamina D	-0.738	0.040	0.478	0.237	0.966

Modelos de Cox multivariado.

trabajo se decidió utilizar el punto de corte determinado por una sociedad de endocrinología.¹⁹ En México se considera que hay deficiencia de vitamina D en sangre cuando esta se encuentra por debajo de 30 ng/mL y la insuficiencia por debajo de 20 ng/mL.²⁰

Nuestros resultados concuerdan con los de estudios previos en los cuales la edad y las concentraciones inferiores de vitamina D se asociaron a mayor riesgo de mortalidad por COVID-19.^{9,21,22}

En un estudio de pacientes hospitalizados por COVID-19, la insuficiencia de vitamina D < 30 ng/mL estuvo presente en 75 % de la población y en 85 % de todos los pacientes que requirieron cuidados intensivos.²³

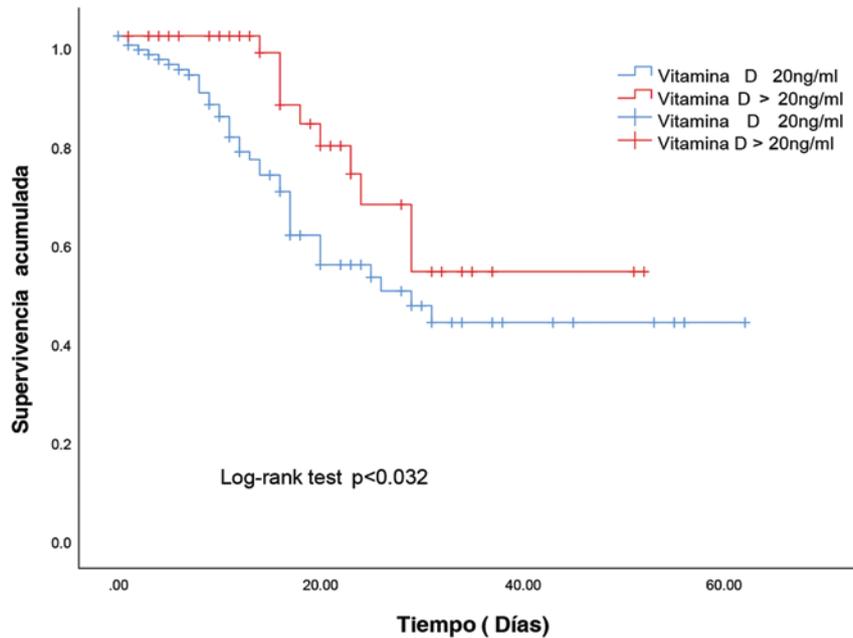


Figura 1. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de acuerdo con niveles de vitamina D. La deficiencia de vitamina D se asoció a reducción de la supervivencia (log rank, $p = 0.032$).

D'Avolio *et al.* evaluaron la concentración de vitamina D en 107 voluntarios; encontraron que la media de concentración de vitamina D fue de 22.2 ng/mL en sujetos sin COVID-19, mientras que la media en 27 individuos con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR fue 11.1 ng/mL.²⁴ Se debe mencionar que en ambos grupos (fallecidos *versus* supervivientes) de la investigación que presentamos, la media de concentración de vitamina D se encontraba en valores de insuficiencia; sin embargo, las concentraciones ≤ 20 ng/mL se asociaron a mayor mortalidad en los pacientes con COVID-19, lo que también ha sido planteado en estudios similares, en los cuales se encontró que niveles < 30 ng/mL y la edad ≥ 65 años se asociaron a mayor mortalidad por COVID-19.^{25,26}

Algunas investigaciones han mostrado que los niveles de vitamina D no determinan el desenlace de COVID-19 y que la vitamina D no desempeña un factor pronóstico de la mortalidad.²⁷ Las variables incluidas en los diferentes modelos matemáticos, los puntos de corte utilizados o las medidas antes o después de una suplementación pueden marcar las diferencias en los resultados.¹⁰

En los modelos proporcionales de Cox ajustados por edad, sexo y vitamina D, nuestros resultados mostraron que la edad y la vitamina D constituyeron factores estadísticamente significativos para mortalidad por COVID-19. En el modelo 2, la edad y la vitamina D

mostraron una asociación estadísticamente significativa mayor que en el modelo número 1, en el que no se consideró la vitamina D. En ninguno modelo se identificó asociación con el sexo (Tabla 2).

Peruzzu *et al.* tampoco encontraron diferencias significativas de vitamina D entre los sexos, lo que sugiere que la presencia de factores biológicos u hormonales, particularmente los estrógenos y la testosterona, podrían subyacer en estas diferencias.²⁸

Es posible que la concentración de vitamina D en este trabajo constituyera un factor de riesgo para la severidad de la enfermedad. Sería tentador plantear la hipótesis de que la vitamina D y los estrógenos afectan las diferencias de sexo en los resultados de los pacientes con COVID-19.²⁹ Es importante agregar que la edad y las concentraciones de vitamina D apuntan a un efecto potencial en el desenlace de los pacientes con COVID-19. Tanto los pacientes supervivientes como los fallecidos mostraron insuficiencia de vitamina D, lo que podría sugerir diversas preguntas de investigación asociadas a la alimentación, el metabolismo e, incluso, factores geográficos (latitud).^{30,31}

Lanham *et al.* analizaron la severidad de COVID-19 asociada a niveles de vitamina D en población europea. Concluyeron que en los países en los que se registra alta deficiencia de vitamina D, esta se asoció a altas tasas de infección y muerte.³²

En un estudio reciente en México en el que se evaluaron variables como la temperatura, la humedad y la radiación ultravioleta y su asociación con la incidencia de transmisión y muerte por COVID-19, se mostró que la radiación ultravioleta tiene un efecto fisiológico que repercute en la reducción de la mortalidad por COVID-19, lo que se explicó por la deficiencia de la vitamina D.³³

También es posible que algunas vías metabólicas, factores inmunológicos o sociales sean relevantes y determinantes en el proceso de infección por SARS-CoV-2 y la consecuente mortalidad.³⁴ Sin embargo, si estudios clínicos bien controlados con suplementación de vitamina D no mostraron diferencias estadísticas en el desenlace de COVID-19, entonces la concentración de vitamina D podría ser, por lo menos, un buen predictor de severidad que ningún modelo predictivo validado para esa enfermedad incluye hasta el momento.

Conclusión

En este estudio, la edad y la concentración de vitamina D mostraron ser posibles factores predictivos de mortalidad en pacientes por COVID-19, por lo que podrían ser consideradas como factores independientes para el riesgo de mortalidad de esta enfermedad. Sin embargo, se requieren estudios complementarios para evaluar la interacción de otras variables asociadas a la regulación de vitamina D.

Agradecimientos

Agradecemos infinitamente al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” por permitirnos revisar los expedientes electrónicos.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

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

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

Bibliografía

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). EE. UU.: StatPearls Publishing; 2020.
2. Abraham J, Dowling K, Florentine S. Can optimum solar radiation exposure or supplemented vitamin D intake reduce the severity of COVID-19 symptoms? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1-21.
3. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12:988.
4. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020;13:1373-1380.
5. Zemb P, Bergman P, Camargo CA, Cavalier E, Cormier C, Courbebaisse M, et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:133-134.
6. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, Moreno L, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033-1044.
7. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog*. 2020;16:e1008874.
8. Kenneth-Weir E, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med*. 2020;20:e107-e108.
9. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients*. 2020;12:1-13.
10. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CS, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1053-1060.
11. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med*. 2021;289:97-115.
12. Nwosu BU, Maranda L, Berry R, Colocino B, Flores CD, Folkman K, et al. The vitamin D status of prison inmates. *PLoS One*. 2014;9:e90623.
13. Ambrosino I, Barbagelata E, Ortona E, Ruggieri A, Massiah G, Valerio-Giannico O, et al. Gender differences in patients with COVID-19: a narrative review. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90:318-324.
14. Macaya F, Espejo C, Valls A, Fernández-Ortiz A, González-del Castillo J, Martín-Sánchez FJ, et al. Interaction between age and vitamin d deficiency in severe covid-19 infection. *Nutr Hosp*. 2020;37:1039-1042.
15. Dramé M, Cofais C, Hentzien M, Proye E, Souleymane-Coulibaly P, Desprez A, et al. Relation between vitamin D and COVID-19 in aged people: a systematic review. *Nutrients*. 2021;13(4):1339.
16. Soto-Mota A, Marfil-Garza BA, Martínez-Rodríguez E, Barreto-Rodríguez JO, López-Romo AE, Minutti PA, et al. The lowharm score for predicting mortality in patients diagnosed with COVID-19: a multicentric validation study. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1:1436-1443.
17. Bacchetti P. Current sample size conventions: flaws, harms, and alternatives. *BMC Med*. 2010;8:1-7.
18. Bacchetti P, McCulloch CE, Segal MR. Simple, defensible sample sizes based on cost efficiency. *Biometrics*. 2008;64:577-585.
19. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-1930.
20. Álvarez-López JA, García-Contreras AI. Vitamina D y la pandemia por COVID-19. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2020;7.
21. Mariani J, Giménez VMM, Bergam I, et al. Association between vitamin D deficiency and COVID-19 incidence, complications, and mortality in 46 countries: An ecological study. *Heal Secur*. 2020;19:302-308.
22. Hars M, Mendes A, Serratrice C, Hermann FR, Gold G, Graf C, et al. Sex-specific association between vitamin D deficiency and COVID-19 mortality in older patients. *Osteoporos Int*. 2020;31:2495-2496.

23. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Jeffrey D, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. medRxiv. 2020.
24. D'avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, de Nicolo A, Lucchini R, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12:1359.
25. Baktash V, Hosack T, Patel N, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J*. 2021;97:442-447.
26. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19722
27. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:561-565.
28. Peruzzo D, Pagano MT, Pierdominici M, Ruggieri A, Antinori A, D'Offizi G, et al. Synergy between vitamin D and sex hormones in respiratory functionality of patients affected by COVID-19. *Front Pharmacol*. 2021;12:683529.
29. Pagano MT, Peruzzo D, Ruggieri A, Ortona E, Gagliardi MC. Vitamin D and sex differences in COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:567824.
30. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of Influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12:988.
31. Whittemore PB. COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. *Am J Infect Control*. 2020;48:1042-1044.
32. Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD, Buttriss JL, Fallowfield JL, Masud T, et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020;3:106-110.
33. Skutsch M, Dobler C, McCall MBB, Fenner-Sanchez G. The association of UV with rates of COVID-19 transmission and deaths in Mexico: the possible mediating role of vitamin D. medRxiv. 2020.
34. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4-6.

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

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

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen alto riesgo de infección por SARS-CoV-2; la cirugía en ellos implica riesgo para pacientes, cirujanos, personal de salud, institución médica y sociedad, ya que se asocia a aerosolización prolongada e inadvertida y a procedimientos de urgencia que facilitan la ruptura de las medidas de protección del personal de salud. **Objetivo:** Conocer si los hallazgos tomográficos pulmonares son suficientes para identificar en forma preoperatoria a los pacientes con COVID-19. **Métodos:** Estudio retrospectivo, transversal y analítico de pacientes con neoplasias cervicofaciales candidatos a cirugía, evaluados preoperatoriamente mediante tomografía axial computarizada simple de tórax con base en la clasificación CO-RADS. En los pacientes CO-RADS ≥ 3 se suspendió la cirugía y se realizó PCR por hisopado nasofaríngeo. **Resultados:** Se incluyeron 322 pacientes, todos sin síntomas de COVID-19. La tomografía fue positiva en 35 (10.87 %); en 30 se efectuó hisopado nasofaríngeo: 28 fueron negativos y dos, positivos; ninguno desarrolló síntomas de COVID-19. **Conclusiones:** La tomografía torácica no es útil como procedimiento único de tamizaje preoperatorio de COVID-19, ya que sus hallazgos son inespecíficos, con tasa alta de resultados falsos-positivos. La evaluación clínica, con PCR y tomografía es la mejor forma de pesquisa preoperatoria.

PALABRAS CLAVE: Cabeza y cuello. Cáncer. COVID-19. Pesquisa. PCR. Tomografía.

Chest tomography for COVID-19 screening in head and neck cancer elective surgery. Is it enough?

Abstract

Introduction: Head and neck cancer patients are at elevated risk of SARS-CoV-2 infection; surgery in them involves risk for patients, surgeons, health personnel, medical institutions and society, since it is associated with prolonged and inadvertent production of aerosols and emergency procedures that facilitate the breach of protective measures by health personnel. **Objective:** To find out if pulmonary tomographic findings are sufficient to preoperatively identify patients with COVID-19. **Methods:** Retrospective, cross-sectional, analytical study of patients with cervical-facial neoplasms who were candidates for surgery, preoperatively evaluated by simple chest computed tomography based on the CO-RADS classification. In CO-RADS ≥ 3 patients, surgery was suspended and PCR was performed using nasopharyngeal swab. **Results:** 322 patients were included, all without COVID-19 symptoms. Tomography was positive in 35 (10.87%); in 30, nasopharyngeal swab was performed: 28 were negative and two were positive; none developed COVID-19 symptoms. **Conclusions:** Chest tomography is not useful as the only preoperative screening procedure for COVID-19, since its findings are nonspecific, with a high rate of false-positive results. Clinical evaluation, with PCR and tomography, is the best form of preoperative screening.

KEYWORDS: Head and neck. Cancer. COVID-19. Screening. PCR. Tomography.

Correspondencia:

*José F. Gallegos-Hernández

E-mail: gal61@prodigy.net.mx

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

Fecha de recepción: 04-07-2021

Fecha de aceptación: 05-08-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000413

Gac Med Mex. 2019;155:38-42

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La pandemia causada por el nuevo tipo de coronavirus SARS-CoV-2 y la propagación mundial de los síntomas respiratorios agudos graves y su neumonía asociada, denominada COVID-19, han derivado en una tasa de complicaciones pulmonares posoperatorias de 51.2 %;¹ 44.4 % de los pacientes requiere apoyo en unidad de cuidados intensivos y la mortalidad reportada es de 38 %.²

Los pacientes oncológicos son un grupo vulnerable a infección por SARS-COV-2: su riesgo de presentar infección grave es 3.6 veces mayor³⁻⁶ y la tasa de letalidad es del doble de la población en general no oncológica (5.6 % *versus* 2.3 %).⁷

La tasa de complicaciones posoperatorias en pacientes COVID es mayor, incluso si se encuentran asintomáticos, por lo que es menester identificarlos para evitar riesgos. Para ello se han creado diversos protocolos para el tamizaje prequirúrgico durante la pandemia de COVID-19, para implementar un abordaje diagnóstico oportuno y certero.⁸⁻¹²

Normalmente, los pacientes con COVID-19 grave presentan síntomas inespecíficos como fiebre, tos y disnea; sin embargo, hay otros que pueden no manifestar síntomas y permanecer de esa forma.^{13,14} Esos pacientes pueden ser altamente contagiosos, por lo que se ha planteado que el cribado diagnóstico para COVID-19 en pacientes candidatos a un procedimiento terapéutico debe incluir hisopado nasofaríngeo con determinación de transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR); sin embargo, los resultados pueden no tenerse en forma inmediata o bien no disponerse de la prueba.

La tomografía axial computarizada (TAC) simple de tórax es fácil de realizar y puede ayudar al diagnóstico rápido; no obstante, los resultados han sido heterogéneos y la sensibilidad reportada es de 68 a 98 %, con especificidad de 25 a 53 %.¹⁵⁻¹⁹

En nuestro medio, durante la pandemia mundial por COVID-19, sobre todo en el primer año, con base en las recomendaciones internacionales y ante la falta rutinaria de pruebas PCR, efectuamos la pesquisa de infección de SARS-CoV-2 únicamente con TAC simple de tórax en pacientes asintomáticos candidatos a cirugía cervicofacial, 24 horas antes de la hora programada de la cirugía. El objetivo del presente estudio fue evaluar los resultados obtenidos con ese recurso diagnóstico y conocer si es suficiente como método de pesquisa.

Métodos

Entre el 7 de mayo de 2020 y el 7 de enero de 2021, todos los pacientes adultos programados para cirugía oncológica de cabeza y cuello en nuestra institución se sometieron a un cribado preoperatorio de COVID-19 mediante TAC de tórax simple, 24 horas antes de la hora programada para su cirugía.

Antes del ingreso, a los pacientes se les aplicó un cuestionario rápido de síntomas generales para COVID-19. Quienes no se sometieron a la TAC de cribado fueron excluidos del análisis. Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y analítico.

Las características basales, los hallazgos de la TAC según lo informado por el radiólogo y los resultados perioperatorios se extrajeron de los expedientes electrónicos.

En todas las TAC realizadas se utilizó un formato de informe estandarizado, basado en la puntuación CO-RADS, creada por la Sociedad Radiológica Alemana,²⁰ que categoriza cada exploración en cinco grados:

- CO-RADS 1, sospecha muy baja.
- CO-RADS 2, sospecha baja.
- CO-RADS 3, resultado indeterminado.
- CO-RADS 4, sospecha alta.
- CO-RADS 5, sospecha muy alta.

La puntuación CO-RADS se basa en la conformidad de los hallazgos de la exploración con los hallazgos radiológicos típicos observados en COVID-19. A los pacientes con CO-RADS 3, 4 y 5 se les suspendió la cirugía y se les realizó prueba RT-PCR por hisopado nasofaríngeo para determinación de SARS-CoV-2. Con base en el resultado de esta prueba y una nueva TAC después de cuarentena, se decidió la reprogramación quirúrgica. Los pacientes reprogramados debían contar con al menos una prueba RT-PCR negativa y nueva TAC de tórax CO-RADS 1 o 2.

Se determinó la proporción de pacientes con una prueba de RT-PCR positiva, la aparición de síntomas relacionados con COVID-19 posterior a la TAC, así como el lapso para realizar una nueva TAC y la resolución quirúrgica del tumor primario. En el análisis estadístico, las variables continuas se presentaron como media \pm desviación estándar o mediana. Se determinaron hallazgos verdaderos positivos (VP) si se apreciaron imágenes que sugirieran COVID-19 en la TAC y el resultado de la RT-PCR fue positivo. Se calificó como hallazgos falsos positivos (FP) si en la TAC había datos de COVID-19 y la RT-PCR era negativa.

Tabla 1. Distribución de las características generales de 35 pacientes con datos sospechosos de COVID-19 conforme TAC prehospitalaria

Característica		
Edad (años)	68 ± 14	
	n	%
Sexo		
Femenino	14	40
Masculino	21	60
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	21	60
Tabaquismo	18	51.42
Diabetes mellitus	17	48.51
Dislipidemia	8	22.85
Hipotiroidismo	6	17.14
Tumor primario		
Piel no melanoma	17	48.51
Tiroides	8	22.85
Melanoma	6	17.14
Cavidad oral	3	8.57
Laringe	1	2.85
Hallazgos tomográficos		
Imagen en "vidrio despulido"	35	100
Engrosamientos intersticiales	28	80
Atelectasias	21	60
Bronquiectasias	16	45.71
Consolidaciones	8	22.85
Otros	7	20

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 322 pacientes candidatos a cirugía electiva del área cervicofacial; a todos se les realizó TAC preoperatoria, 287 (89.13 %) fueron normales.

En 35 pacientes (10.87 %), la TAC fue positiva para datos sospechosos de COVID-19 (CO-RADS 3 o mayor); las características generales de estos pacientes se muestran en la Tabla 1, entre ellas el mayor porcentaje de hombres y la hipertensión arterial como comorbilidad asociada más frecuente.

El cáncer de piel no melanoma del área de cabeza y cuello fue el padecimiento oncológico más frecuente seguido del cáncer de tiroides y el melanoma.

En 21 pacientes, la TAC fue CO-RADS 4 o 5 y en 14, CO-RADS 3. En 30 pacientes se tuvo acceso a la prueba de hisopado nasofaríngeo en los siguientes siete días después de la TAC, 28 tuvieron prueba negativa (falsos positivos) y dos, positiva (verdaderos positivos) a SARS-CoV-2.

Un diagrama de flujo del estudio se muestra en la Figura 1. Todos los pacientes estaban asintomáticos al momento de la TAC y ninguno desarrolló síntomas en el periodo de seguimiento.

Para la reprogramación quirúrgica se tomó una nueva TAC de tórax a 30 pacientes, con un tiempo promedio de 30.1 ± 17.2 días; la condición para autorizar la cirugía fue tener una puntuación 1 o 2 de CO-RADS, así como haber sido negativo en el prueba de RT-PCR. Todos los pacientes permanecieron asintomáticos, incluso hasta el momento de la reprogramación de la cirugía.

Los dos casos con RT-PCR positivo no desarrollaron síntomas y tuvieron una nueva TAC negativa para la enfermedad y un nueva prueba RT-PCR negativa, por lo que finalmente se realizó la cirugía. La Figura 2 muestra la evolución de uno de los casos.

En dos pacientes se documentó progresión de la enfermedad con irsecabilidad del tumor, por lo que se les ofreció radioterapia; los restantes 28 pacientes se sometieron a cirugía, sin complicaciones respiratorias posteriores, incluso aquellos con antecedente de prueba RT-PCR positiva.

Discusión

Debido al potencial aerosolizante de la cirugía cervicofacial, diversas guías han recomendado que debe suspenderse y limitarse a los casos urgentes.^{20,21} Para evitar el retraso en el tratamiento oncológico se ha propuesto que el tamizaje de los casos asintomáticos y positivos a SARS-CoV-2 sea efectuado con RT-PCR y TAC pulmonar 24 horas antes de la cirugía.²²

La TAC pulmonar ha sido sugerida como un método rápido, eficaz y seguro que permite identificar cambios tempranos por infección de SARS-CoV-2, aun en pacientes asintomáticos, con lo que se evitan procedimientos de riesgo, sin necesidad de esperar varios días el resultado de la PCR. Sin embargo, su sensibilidad y especificidad son cuestionadas, porque se ha reportado un número elevado de casos falsos positivos, sobre todo durante la pandemia. Por otro lado, el diagnóstico definitivo de infección por SARS-CoV-2 se lleva a cabo con la RT-PCR por hisopado nasofaríngeo. Se cree que es muy específico, pero se ha informado que su sensibilidad es baja, de 60 a 70 %.^{8,9} Los falsos negativos presentan serios problemas clínicos y pueden ser necesarias varias pruebas

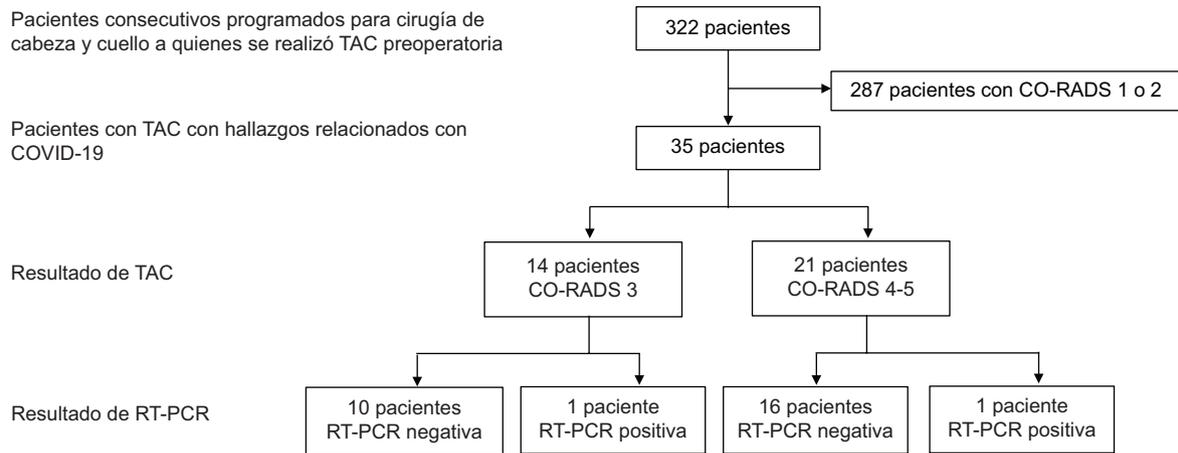


Figura 1. Diagrama de resultados de TAC y RT-PCR en pacientes con sospecha de COVID-19.

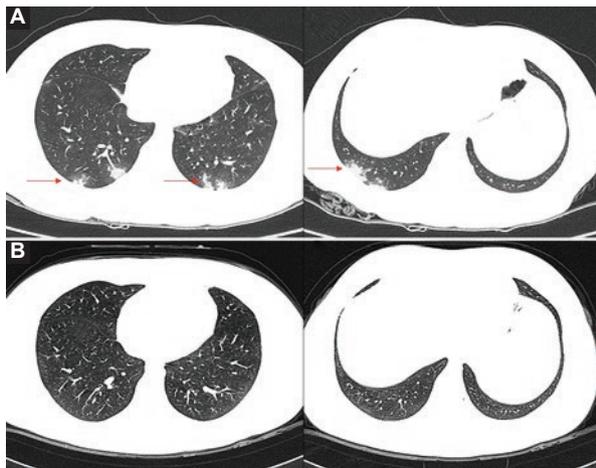


Figura 2. TAC preoperatoria de mujer de 33 años asintomática con cáncer de tiroides. **A:** hallazgos de imagen evaluados como CO-RADS-5 en junio de 2020. **B:** hallazgos de imagen evaluados como CO-RADS-1, 42 días después.

negativas en un solo caso para tener confianza en la exclusión de la enfermedad.

La evaluación clínica con pruebas de hisopado e imagen probablemente sea la mejor forma de pesquisa preoperatoria; la evidencia emergente sugiere que la sola TAC de tórax preoperatoria no contribuye a la detección de COVID-19 en los sujetos asintomáticos, aislados y probados, por lo que no se recomienda para el cribado en cirugía electiva de cáncer.^{23,24}

En la presente serie, los hallazgos tomográficos de la neumonía por COVID-19 fueron inespecíficos y similares a los de otras infecciones pulmonares, lo que se deduce por la evolución clínica de los

pacientes en quienes se suspendió la cirugía. Los hallazgos tomográficos deben correlacionarse con la evaluación clínica y los datos de laboratorio; el diagnóstico se confirma con RT-PCR. La TAC pulmonar simple por sí sola no contribuye al diagnóstico de infección por COVID-19 en sujetos asintomáticos, por lo que no se recomienda para el cribado preoperatorio en cáncer de cabeza y cuello.

Conclusión

El uso aislado de TAC pulmonar simple como tamizaje preoperatorio para COVID-19 en pacientes con cáncer de cabeza y cuello es poco útil, por el alto índice de resultados falsos-positivos. La RT-PCR, en combinación con las evaluaciones clínica y tomográfica, es probablemente el mejor método de tamizaje preoperatorio, como ha sido reportado por otros autores.^{25,26}

Agradecimientos

Los autores agradecen a Hilda Miranda Bravo, enfermera especialista y terapeuta de linfedema, por su apoyo, entusiasmo y profesionalismo, y quien fuera víctima de esta terrible pandemia.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

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

Bibliografía

1. Nepogodiev D, Bhangu A, Glasbey JC, Li E, Omar MO, Simoes JFF, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020;396:27-38.
2. Lei S, Jiang F, Su W, Chen Ch, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100331.
3. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21:893-903.
4. Yang K, Sheng Y, Huang C, Jin Y, Xiong N, Jiang K, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21:904-913.
5. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020;31:894-901.
6. Day AT, Sher DJ, Lee RC, Truelson JM, Myers LL, Sumer BD, et al. Head and neck oncology during COVID-19 pandemic: Reconsidering traditional treatments paradigms in light of new surgical and other multi-level risks. *Oral Oncol*. 2020;105:1044684.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-1242.
8. Brindle ME, Doherty G, Lillemoe K, Gawande A. Approaching surgical triage during the COVID-19 pandemic. *Ann Surg*. 2020;272:e40-e42.
9. Argenziano M, Fischkoff K, Smith CR. Surgery scheduling in a crisis. *New Engl J Med*. 2020;382:e87.
10. Kowalski LP, Sanabria A, Ridge JA, Ng WT, de Bree R, Rinaldo A, et al. COVID-19 pandemic: effects and evidence-based recommendations for otolaryngology and head and neck surgery practice. *Head Neck*. 2020;42:1259-1267.
11. Mehanna H, Hardman JC, Shenson JA, Abou-Foul AK, Topf MC, Alfalasi M, et al. Recommendations for head and neck surgical oncology practice in a setting of acute severe resource constraint during the COVID-19 pandemic: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2020;21:e350-e359.
12. Givi B, Schiff BA, Chinn SB, Clayburgh D, Iyer NG, Jalisi S, et al. Safety recommendations for evaluation and surgery of the head and neck during the COVID-19 pandemic. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146:579-584.
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069.
14. Cheng X, Liu J, Li N, Nisenbaum E, Sun Q, Chen B, et al. Otolaryngology providers must be alert for patients with mild and asymptomatic COVID-19. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;162:809-810.
15. Shang Y, Xu C, Jiang F, Huang R, Li Y, Zhou Y, et al. Clinical characteristics and changes of chest CT features in 307 patients with common COVID-19 pneumonia infected SARS-CoV-2: a multicenter study in Jiangsu, China. *Int J Infect Dis*. 2020;96:157-162.
16. Homsí M, Chung M, Bernheim A, Jacobi A, King MJ, Lewis S, et al. Review of chest CT manifestations of COVID-19 infection. *Eur J Radiol*. 2020;7:100239.
17. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296:E115-E117.
18. Callaway M, Harden S, Ramsden W, Beavon M, Drinkwater K, Vanburen T, et al. A national UK audit for diagnostic accuracy of preoperative CT chest in emergency and elective surgery during COVID-19 pandemic. *Clin Radiol*. 2020;75:705-708.
19. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan Ch, Chen Ch, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296:E32-E40.
20. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, van Ufford JQ, Stöger L, Beenien L. CO-RADS-A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology*. 2020;27:201473.
21. Fujioka T, Takahashi M, Mori M, Tsuchiya J, Yamaga E, Horii T, et al. Evaluation of the usefulness of CO-RADS for chest CT in patients suspected of having COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:608.
22. Topf MC, Shenson JA, Holsinger FC, Wald SH, Cianfichi LJ, Rosenthal EI, et al. Framework for prioritizing head and neck surgery during the COVID-19 pandemic. *Head Neck*. 2020;42:1159-1167.
23. Bann DV, Patel VA, Saadi R, Gniady JP, Goyal N, McGinn JD, et al. Impact of coronavirus (COVID-19) on otolaryngologic surgery: brief commentary. *Head Neck*. 2020;42:1227-1234.
24. Coimbra R, Edwards S, Kurihara H, Bass GA, Balogh ZJ, Tilsed J, et al. European society of trauma and emergency surgery (ESTES) recommendations for trauma and emergency surgery preparation during times of COVID-19 infection. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020;46:505-510.
25. Givi B, Schiff BA, Chinn SB, Clayburgh D, Iyer NG, Jalisi S, et al. Safety recommendations for evaluation and surgery of the head and neck during the COVID-19 pandemic. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146:579-584.
26. Chetan MR, Tsakok MT, Shaw R, Xie C, Watson RA, Wing L, et al. Chest CT screening for COVID-19 in elective and emergency surgical patients: experience from a UK tertiary centre. *Clin Radiol*. 2020;75:599-605.

Asociación del consumo de fibra dietética con la actividad de la colitis ulcerosa crónica idiopática. Estudio exploratorio en población mexicana

Cintha J. Meza-Ortiz, Sophia E. Martínez-Vázquez y Jesús K. Yamamoto-Furusho*

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

Resumen

Introducción: La fibra dietética suplementada coadyuva en la remisión de la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). **Objetivo:** Evaluar la asociación entre la cantidad de fibra de la dieta habitual y la actividad de la enfermedad en pacientes con CUCI. **Métodos:** Estudio transversal de una cohorte de pacientes con CUCI. Se calculó el consumo de fibra dietética y con U de Mann-Whitney se comparó con la cantidad recomendada (14 g/1000 kcal). Con coeficiente de correlación de Spearman se analizaron el número de recaídas y la cantidad de fibra consumida, y la relación de esta con la actividad de la enfermedad mediante regresión logística. **Resultados:** El grupo sin actividad actual de CUCI consumió más fibra dietética (RIC = 18-26, $p = 0.062$) y 47 % consumió más de la cantidad recomendada; el análisis de regresión logística mostró que cumplir con esta se asoció como factor protector en contra de la actividad actual de la CUCI (RM = 0.227, $p = 0.032$). En la fibra y el número de recaídas en el último año se observó una correlación inversamente proporcional ($r = -0.399$, $p = 0.011$). **Conclusiones:** El consumo recomendado de fibra en la población general tuvo un efecto protector para la actividad actual de la CUCI en pacientes mexicanos.

PALABRAS CLAVE: Fibra. Dieta. Colitis ulcerosa crónica idiopática.

Association of dietary fiber consumption with disease activity in ulcerative colitis. An exploratory study in the Mexican population

Abstract

Introduction: Dietary fiber intake helps in the remission of ulcerative colitis (UC). **Objective:** To evaluate if there is an association between the amount of fiber in usual diet and disease activity in patients with UC. **Methods:** Cross-sectional study of a cohort of patients with UC. Dietary fiber intake was calculated and compared with the recommended amount (14 g/1000 kcal) with Mann-Whitney's U-test. Using Spearman's correlation coefficient, the number of relapses and the amount of consumed fiber were analyzed, and the relationship of dietary fiber consumption with disease activity was established by logistic regression. **Results:** The group without ongoing UC activity consumed a higher amount of dietary fiber (20 g, IQR = 18-26, $p = 0.062$), and 47% consumed more than the recommended amount; the logistic regression analysis showed that compliance with recommended fiber consumption was associated as a protective factor against UC current activity (OR = 0.227, $p = 0.032$). As for dietary fiber intake and the number of relapses within previous year, an inversely proportional correlation was observed ($r = -0.399$, $p = 0.011$). **Conclusions:** Consumption of the recommended dietary fiber amount in the general population had a protective effect against UC activity in Mexican patients.

KEYWORDS: Fiber. Diet. Ulcerative colitis.

Correspondencia:

*Jesús K. Yamamoto-Furusho

E-mail: kazuofurusho@hotmail.com

Fecha de recepción: 20-07-2021

Fecha de aceptación: 21-09-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000457

Gac Med Mex. 2022;158:43-49

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Introducción

La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) es una enfermedad inflamatoria del intestino, en la cual la interacción de factores genéticos, inmunitarios y ambientales afecta la mucosa del colon y recto.^{1,2} En México, entre 1987 y 2006, su incidencia se incrementó de 28.8 a 76.1 casos nuevos.³ Los síntomas y la gravedad de esta enfermedad dependen de la extensión, grado de inflamación y manifestaciones extraintestinales asociadas;¹ la confirmación se establece con algunos marcadores séricos, endoscópicos e histopatológicos.⁴ El tratamiento dependerá del grado de actividad inflamatoria y el patrón anatomoclínico de cada paciente.⁵ Se ha descrito que el objetivo del tratamiento es curar la mucosa;⁴ en ese sentido, parece que la fibra dietética suplementada puede coadyuvar en la remisión de la enfermedad.⁶ La fibra son hidratos de carbono que pueden ser hidrolizados y fermentados por el microbioma intestinal; en la dieta, la fibra está en cereales integrales, leguminosas, frutas y verduras.⁷ La recomendación actual de consumo de fibra es de 14 g por cada 1000 calorías.⁸ Los principales productos de esta fermentación son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC): acetato, propionato y butirato; gases y energía. El butirato es utilizado por los colonocitos y metabolizado hasta dióxido de carbono, cuerpos cetónicos y agua; además, disminuye la producción de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF).⁹ Aunado a esto, los AGCC producidos al metabolizar la fibra han demostrado estimular la absorción de agua, sodio en el colon y promover la curación de la mucosa, lo que ayuda a que los pacientes en remisión se mantengan en este periodo.¹⁰

Diversos estudios investigan la relación del alto consumo de fibra dietética no suplementada y la reducción del riesgo de padecer enfermedad inflamatoria intestinal o recaída de la enfermedad explicada por modificaciones en el microbioma intestinal,^{8,11-13} así como por disminución en la betaoxidación del butirato luminal, lo que ocasionaría un déficit energético en el epitelio, proceso relacionado con la patogénesis de la enfermedad.^{14,15} Estudios experimentales con fibra suplementada han sugerido que el butirato inhibe la producción de algunas citoquinas y la activación del factor de transcripción NF-κB, lo que constituye una evidencia de su efecto antiinflamatorio.^{16,17} Una revisión sistemática de ensayos clínicos concluyó

que la CUCI es susceptible al tratamiento con fibra soluble,¹⁸ pero no queda claro el papel de la fibra dietética no suplementada, situación que pudiera explicar porque no ha sido recomendada como parte del tratamiento eje de la enfermedad.¹⁹

El objetivo de la presente investigación fue evaluar si existe alguna asociación entre la cantidad de fibra dietética de la dieta habitual y la actividad actual de la enfermedad en pacientes con CUCI.

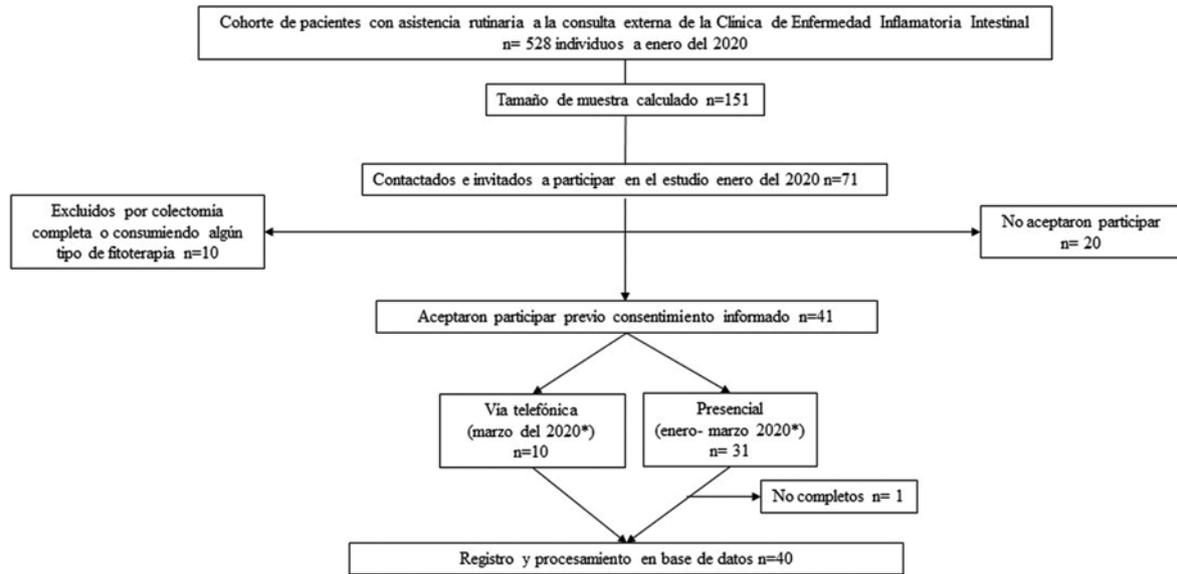
Métodos

Se realizó un estudio transversal, anidado en una cohorte de pacientes con CUCI atendidos en la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de una institución de tercer nivel entre enero y marzo de 2020.

Con base en el consumo de fibra promedio en pacientes con CUCI,²⁰ el tamaño de la muestra estimado fue de 151 pacientes, quienes debían tener diagnóstico histopatológico de CUCI en cualquier grado de actividad clínica, con cualquier comorbilidad, mexicanos, mayores de 18 años de edad, de uno u otro sexo y que acudían rutinariamente a vigilancia. Fueron descartados los pacientes que no completaron los cuestionarios, que decidieron no participar, que tuvieron colectomía completa o que se encontraban consumiendo algún tipo de fitoterapia (Figura 1).²¹

Se invitó a los pacientes presencialmente y por llamada telefónica, previo consentimiento o asentimiento informado. Se les aplicaron cuestionarios de datos sociodemográficos, de la enfermedad y de registro de la dieta habitual, los cuales fueron llenados por el encuestador para evitar posibles sesgos de respuesta; los datos fueron guardados con un folio asignado a cada individuo para resguardar la confidencialidad de la información. La aplicación de los cuestionarios requirió aproximadamente 15 minutos. Los datos fueron procesados con el paquete estadístico SPSS versión 24.0. Los datos sociodemográficos y de la enfermedad se confirmaron mediante la revisión de los expedientes clínicos electrónicos; el cálculo manual de gramos de fibra fue realizado a partir de datos publicados.²² El protocolo fue aprobado por los comités de ética e investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” con registro 3247.

La actividad de la enfermedad fue registrada si por lo menos se reunía un criterio de cuatro: actividad clínica, bioquímica, endoscópica o histológica en un



*por confinamiento por Covid19, se declaró oficialmente el 19 de marzo del 2020 en México (21)

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática.

Tabla 1. Características demográficas de la población total estudiada y por grupos, de acuerdo con la actividad actual de la enfermedad

Variable	Total (n = 40)		Con actividad actual (n = 24)		Sin actividad actual (n = 17)		p*
Sexo femenino, n (%)	25/41		14 (58.3 %)		11 (64.7 %)		0.680
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Edad	40	33-53	41	33-52	38	28-56	0.474
Años de evolución	12	5-15	8.5	3-15	12	7-17	0.100
Número de recaídas	0	0-1	1	0-1	0	0-0	0.118
Gramos de fibra dietética	19	14-28	16	10-34	20	18-26	0.062

RIC: rango intercuartílico. *U de Mann-Whitney

periodo menor a tres meses al momento de la entrevista y realización de estudios de laboratorio o colonoscopia con biopsias. En cuanto al registro de alimentos, los pacientes se dividieron para el análisis en dos grupos con base en la recomendación de consumo (14 g/1000 kcal); con la prueba de U Mann-Whitney se buscaron diferencias entre ellos. Las variables cuantitativas se trataron con mediana y rangos intercuartílicos y las cualitativas, con frecuencias y porcentajes. El análisis de correlación de Spearman permitió identificar el número de recaídas de acuerdo con la cantidad de fibra dietética consumida y con regresión logística fue posible determinar la relación del consumo de fibra dietética con la actividad actual de la enfermedad.

Resultados

Debido a la pandemia de COVID-19 se lograron incluir 40 pacientes, quienes tuvieron mediana de edad de 40 años y la mayor parte fue del sexo femenino (n = 25). Se encontró que en la actividad de la enfermedad no influyeron variables como la edad (p = 0.474), el sexo (p = 0.680), los años de evolución (p = 0.100) ni el número de recaídas (p = 0.118). También se encontró que el grupo sin actividad actual de la enfermedad consumió mayor cantidad de fibra dietética: 20 g, RIC = 18-26 (Tabla 1).

Al dividir a los pacientes conforme al consumo de fibra, se observó que quienes cumplieron con la cantidad recomendada presentaron menos actividad

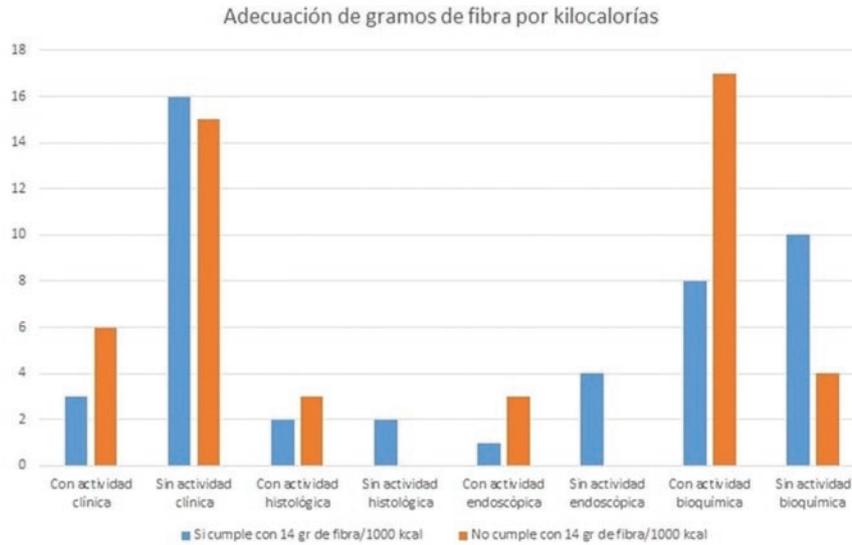


Figura 2. Adecuación por grupos de consumo de fibra con actividad y sin actividad de la colitis ulcerosa crónica idiopática.

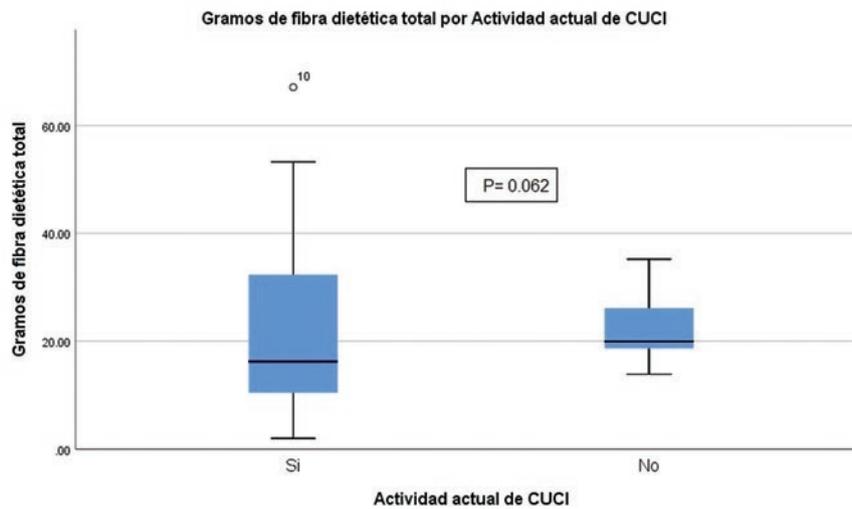


Figura 3. Diferencia entre grupos por consumo de gramos de fibra.

clínica, bioquímica, histológica y endoscópica de la enfermedad (Figura 2). Se pudo establecer que 47 % de los pacientes consumió más de 14 g/1000 kcal/día y el análisis de regresión logística mostró que dicho consumo se asoció como factor protector hacia la actividad actual de la enfermedad (RM = 0.227, IC 95 % = 0.059-0.882, p = 0.032). En la Figura 2 se puede observar la diferencia entre grupos por gramos de fibra dietética: es evidente que quienes presentaron actividad actual no cumplieron con la recomendación del consumo de fibra (p = 0.062). El consumo de fibra tuvo una relación inversamente proporcional a la actividad bioquímica de la enfermedad, como se

puede observar en las Figuras 3 y 4 (r = -0.379, p = 0.017).

Respecto al efecto de la fibra en el número de recaídas en el último año, también se pudo apreciar una correlación inversamente proporcional entre estas (r = -0.399, p = 0.011), como se muestra en la Figura 5.

Discusión

Conforme los resultados obtenidos, parece que la fibra tiene un efecto que favorece el mantenimiento de la remisión y que cumplir con la cantidad establecida

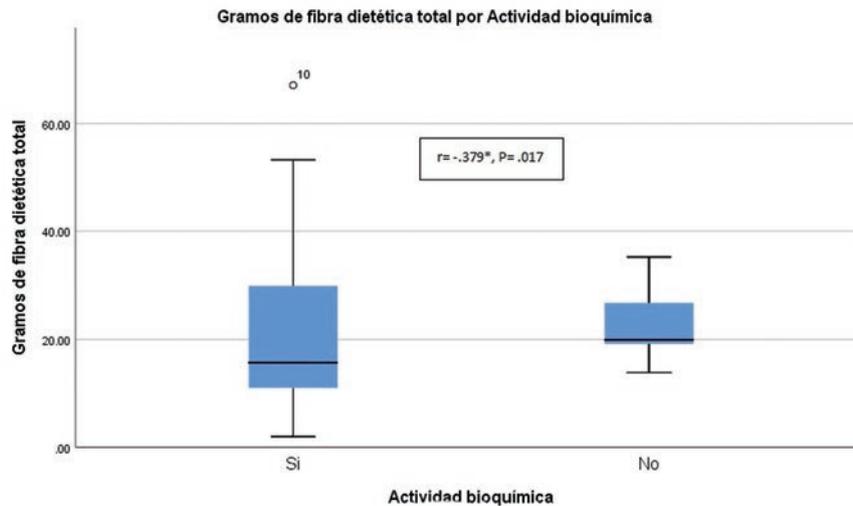


Figura 4. Diferencia por grupos entre actividad bioquímica y gramos de fibra dietética total.

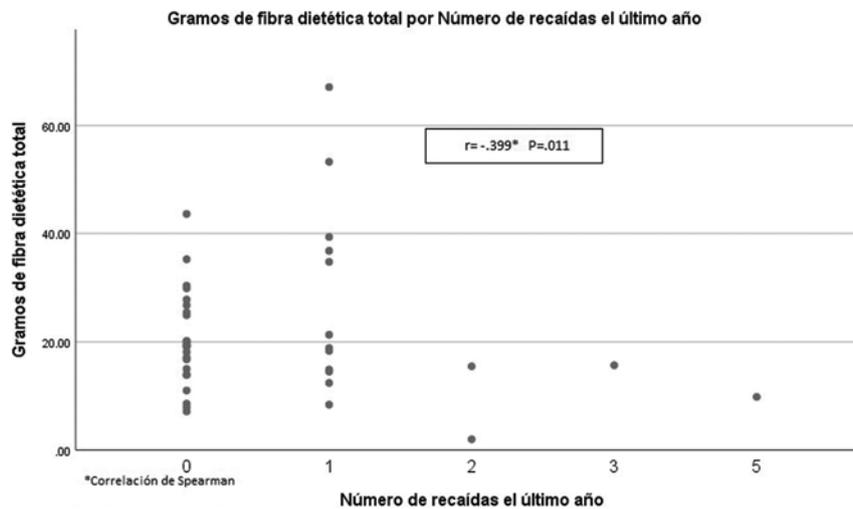


Figura 5. Diagrama de dispersión del número de recaídas por gramos de fibra dietética total.

como meta para este tipo de enfermos no representa una barrera, ya que casi la mitad de la población estudiada pudo alcanzarla.

En un estudio que apoya estos hallazgos,²⁰ en el cual se recopilaron datos de una encuesta dietética completa a 489 participantes con CUCI o colitis indeterminada en remisión al inicio de la investigación y que se completó seis meses después, se observó que los participantes con mayor duración de la enfermedad, antecedentes de cirugía y hospitalización previa por enfermedad inflamatoria intestinal consumieron menos fibra. Las estimaciones del efecto sugirieron que el alto consumo de fibra no se asoció a la probabilidad de recaída, con RM

ajustada para el cuartil 4 (24.5 g/día) versus el cuartil 1 (10.8 g/día) de 1.38 (IC 95 % = 0.74-2.60) y 1.82 (IC 95 % = 1.05-21.66), respectivamente. Los autores encontraron que el consumo recomendado de fibra fungió como factor protector en la actividad actual de la enfermedad (RM = 0.227, IC 95 % = 0.059-0.882, $p = 0.032$) y que los gramos de fibra dietética consumidos se correlacionaron negativamente con la actividad bioquímica de la enfermedad ($r = -.379$, $p = 0.011$).²⁰

En un ensayo clínico aleatorizado, a 102 pacientes con CUCI en remisión distribuidos aleatoriamente en tres grupos se les proporcionó un suplemento de semillas de *Plantago ovata* (PO = 10 g dos veces al

día), mesalazina (M = 500 mg tres veces al día) y *Plantago ovata* + mesalazina (PO + M = mismas dosis) para estudiar el papel de la fibra fermentable. El resultado primario de eficacia fue el mantenimiento de la remisión durante 12 meses. Después del periodo, el grupo PO tuvo 60 % de recaída; el grupo M, 65 %; y el grupo PO + M, 70 %; además, se observó un aumento significativo en los niveles de butirato fecal ($p = 0.018$) después de la administración de semillas de PO, por lo que se concluyó que podrían ser tan efectivas como la mesalazina para mantener la remisión.⁶

Con los estudios anteriores confirmamos que los resultados de nuestra investigación van en el camino correcto.

A pesar de los posibles beneficios, la fermentación colónica puede aumentar el dolor abdominal y la flatulencia debido a que ese proceso produce gas, por lo que el consumo de fibra por arriba de la recomendación debe evaluarse si dichas molestias se presentan moderada o intensamente. Es necesario recordar que durante la actividad de la CUCI, el sangrado y, por lo tanto, el oxígeno favorecen el crecimiento de bacterias productoras de ácido láctico, lo que aunado a un pH ácido que no ayuda a la fermentación bacteriana lleva a que la producción de lactato sea mayor que la de butirato.²³ Por ello, en esa etapa se sugiere no consumir fibra por arriba de la recomendación para la población general.

Entre las limitantes del estudio que dificultaron completar la muestra destacó la pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2, ya que las actividades del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” fueron canceladas hasta nuevo aviso al convertirse en un centro COVID. Otra limitante fue que no se cuantificó la cantidad de fibra soluble e insoluble por separado; se recomienda que para investigaciones futuras se evalúe y clasifique el tipo de fibra que consumen los pacientes durante ese tiempo y se compare con la dieta de pacientes que estén en algún grado de actividad de la enfermedad, o realizar un estudio de seguimiento con un mayor tamaño de muestra, lo cual sería ideal para conocer el impacto de este nutrimento en diferentes momentos de la CUCI.

Conclusión

Este estudio piloto permite concluir que el consumo recomendado de fibra en la dieta habitual para la población general tiene un efecto protector contra la actividad actual de la enfermedad en pacientes mexicanos con CUCI.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal médico, practicantes de nutrición y personal del Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, por el apoyo para que la presente investigación se llevara a cabo.

Financiamiento

La presente investigación no recibió apoyo específico proveniente de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. De León-Rendón J, Jiménez-Bobadilla B, López-Pérez RY, Gracida-Mancilla NI, Alarcón-Bernés L, Villanueva-Herrero JA. Colitis ulcerosa crónica idiopática: epidemiología, características clínicas y factores asociados al tratamiento quirúrgico en un hospital de tercer nivel en México. *Cir Cir.* 2019;87:450-458.
2. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. EE. UU.: Elsevier; 2008.
3. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico. A single hospital-based study in a 20-year period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:221-224.
4. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano M.T, Ibañez P, Julio F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;82:46-84.
5. Vergara-Fernández O, Takahashi-Monroy T, González-Contreras QH. Conceptos actuales en colitis ulcerativa crónica inespecífica. *Cir Gen.* 2006;28:42-49.
6. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombrana JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol.* 1999;94:427-433.
7. García-Peris P. La fibra en la alimentación. Ámbito hospitalario. España: Gráficas Celler; 2004.
8. Kaplan GG. Does consuming the recommend daily level of fiber prevent Crohn's disease? *Gastroenterology.* 2013;145:925-927.

9. Bach K, Knud E, Lærke, Helle N, Hedemann, Mette S. Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation. *Nutrients*. 2018;10:1499.
10. Yates CM, Calder PC, Rainger GE. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacol Ther*. 2014;141:272-282.
11. Bischoff S, Escher J, Hebuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2020;39:632-653.
12. Sevilla L. Influencia de la alimentación en la enfermedad inflamatoria intestinal. Cataluña: Universitat Oberta de Catalunya; 2018.
13. Gentschew L, Ferguson LR. Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56:524-535.
14. Roediger WE. The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy-deficient disease? *Lancet*. 1980;2:712-715.
15. Kim Y. Short-chain fatty acids in ulcerative colitis. *Nutrition Rev*. 1998;56:17-24.
16. Inan MS, Rasoulpour EJ, Yin L, Hubbard AK, Rosenberg DW, Giardina C. The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF- κ B activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology*. 2000;118:724-734.
17. Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, Ferrier L, et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF κ B inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut*. 2000;47:397-403.
18. Sánchez R, Martín M, Palma S, López B, Bermejo LM, Gómez C. Indicaciones de diferentes tipos de fibra en distintas patologías. *Nutr Hosp*. 2015;31:2372-2383.
19. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Geary R, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: update August 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:803-818.
20. Brotherton CS, Martin CA, Long MD, Kappelman MD, Sandler RS. Avoidance of fiber is associated with greater risk of Crohn's disease flare in a 6-month period. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1130-1136.
21. Acuerdo por el que el Consejo de Salubridad General reconoce la epidemia de enfermedad por el virus SARS- Cov2 (Covid19) en México, como una enfermedad grave de atención prioritaria, así como se establecen las actividades de preparación y respuesta ante dicha epidemia [Internet]. México: Diario Oficial de la Federación; 2021.
22. Morales-De León J, Bourges-Rodríguez H, Camacho-Parra ME. Tablas de composición de alimentos y productos alimenticios. México: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; 2015.
23. Vernia P, Caprilli R, Latella G, Barbetti F, Magliocca FM, Cittadini M. Fecal lactate and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1988;95:1564-1568.

Valores de referencia personalizados para el índice de pulsatilidad medio de la arteria uterina durante el embarazo según paridad, medición transvaginal y presión arterial

Héctor Oviedo-Cruz,^{1*} Erika R. Carrasco-Blancas¹ y Marco A. Cortés-Martínez²

¹Dirección General; ²Departamento de Bioquímica. Centro Médico para Atención Fetal Especializada, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Los rangos de referencia de población específica para el índice de pulsatilidad medio de la arteria uterina (IPmAUt) durante el embarazo han demostrado valor en el cuidado prenatal. **Objetivo:** Construir valores de referencia para el IPmAUt durante el embarazo, personalizados por características maternas, medición transvaginal y presión arterial en una población mexicana. **Métodos:** Estudio transversal de 2286 embarazos normales de feto único en la Ciudad de México. La presión arterial y el IPmAUt se midieron mediante metodología estandarizada. Se construyeron rangos de referencia por gestación. Los efectos de las variables independientes se probaron mediante regresión lineal múltiple. **Resultados:** La mediana del IPmAUt entre las 11 y 41 semanas disminuyó de 1.714 a 0.523. El percentil 95 disminuyó de 2.600 a 0.653. La paridad sin preeclampsia previa representó el principal efecto sobre el IPmAUt. La presión arterial media tuvo efecto sobre el IPmAUt por interacción con la paridad. La preeclampsia previa tuvo efecto sobre el IPmAUt por interacción con las características maternas. Se obtuvo un factor de corrección para medición transvaginal. **Conclusiones:** El IPmAUt disminuye normalmente según la placentación y adaptación materna al embarazo. Los efectos de la paridad sobre la presión arterial y el IPmAUt podrían reflejar remodelación cardiovascular posterior a la gestación.

PALABRAS CLAVE: Atención prenatal. Ultrasonografía Doppler. Presión arterial. Valores de referencia. Modelación específica para el paciente. México.

Reference values for uterine artery mean pulsatility index throughout pregnancy customized by parity, transvaginal measurement and blood pressure

Abstract

Introduction: Population-specific reference ranges for uterine artery (UtA) mean pulsatility index (PI) throughout pregnancy have been shown to be of value in antenatal care. **Objective:** To construct reference values for UtA mean PI throughout pregnancy, customized by maternal characteristics, transvaginal measurement and blood pressure in a Mexican population. **Methods:** Cross-sectional study in 2286 normal singleton pregnancies in Mexico City. Blood pressure and UtA mean PI were measured using standardized methodology. Reference ranges by gestation were constructed. The effects of independent variables were tested by multiple linear regression. **Results:** UtA mean PI median value between 11 and 41 weeks decreased from 1.714 to 0.523. The 95th percentile decreased from 2.600 to 0.653. Previous parity without preeclampsia had the main effect on UtA mean PI. Mean blood pressure had an effect on UtA mean PI by interaction with parity. Previous preeclampsia had an effect on UtA mean PI by interaction with maternal characteristics. A correction factor was obtained for transvaginal

Correspondencia:

*Héctor Oviedo-Cruz

E-mail: HectorOC@cemafe.org.mx

Fecha de recepción: 15-08-2021

Fecha de aceptación: 28-10-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000502

Gac Med Mex. 2022;158:50-56

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

measurement. **Conclusions:** *UtA mean PI usually decreases according to placentation and maternal adaptation to pregnancy. The effects of parity on blood pressure and UtA mean PI might reflect cardiovascular remodeling after gestation.*

KEYWORDS: *Prenatal care. Doppler ultrasonography. Blood pressure. Reference values. Patient-specific modeling. Mexico.*

Introducción

El ultrasonido Doppler de la arteria uterina se ha convertido en un método rutinario para evaluar de manera no invasiva la circulación uteroplacentaria durante la gestación, para lo cual se han utilizado varios índices Doppler,¹⁻³ entre los cuales se ha preferido el índice de pulsatilidad (IP) porque describe mejor la forma de la onda de velocidad, aunque son necesarias consideraciones estadísticas para una implementación adecuada.^{1,4-6}

Aunque los rangos de referencia para el IP medio de la arteria uterina (IPmAUt) durante el embarazo ya han sido determinados,^{5,7} es de esperar variaciones en los valores normales debido a las diferencias de población, mejoras en el equipo y las guías metodológicas.⁷ Se ha demostrado que los rangos de referencia específicos para la población diana son valiosos en la predicción, el diagnóstico y el tratamiento de la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino,⁸⁻¹⁰ así como en la predicción de otros resultados perinatales adversos.^{11,12} Se han recomendado gráficos actualizados y específicos de la población para la toma de decisiones.⁷

En el primer trimestre del embarazo, la ecografía Doppler uterina se pueden realizar por vía transabdominal o transvaginal.^{1,5} Aunque las ondas de velocidad del flujo de la arteria uterina durante el embarazo son diferentes en las mediciones transabdominal y transvaginal,¹³ no se ha investigado ningún método de corrección.

Se ha propuesto la adición de variables a los modelos de referencia, como la paridad¹⁴ y la presión arterial media (PAM),³ para mejorar el valor clínico de las mediciones Doppler. El historial médico y otras características maternas se han utilizado para estandarizar los valores Doppler del IP de la arteria uterina en múltiplos de la mediana (MoM),¹⁵ método que ha demostrado su valor en la detección de la preeclampsia.¹⁶

El objetivo de este estudio fue construir valores de referencia para el IPmAUt durante el embarazo en una población mexicana y personalizarlos por características maternas, medición transvaginal y presión arterial.

Métodos

Estudio transversal prospectivo de mujeres con embarazo de feto único, quienes acudieron a ecografía rutinaria entre las 11 a 41 semanas de gestación en un centro y laboratorio de medicina materno-fetal de la Ciudad de México. Los criterios de inclusión fueron cursar con embarazo espontáneo normal con un feto vivo normal en la fecha de la exploración y gozar de buena salud; los criterios de no inclusión fueron antecedentes médicos de hipertensión crónica, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípidos o cualquier otra enfermedad, independientemente de conllevar riesgo para enfermedad vascular. Se excluyeron los fetos con anomalías cromosómicas, estructurales o del crecimiento. Se incluyeron 2286 mujeres embarazadas, reclutadas de enero de 2017 a diciembre de 2018. La edad gestacional al momento de la ecografía tuvo una distribución multimodal debido a la agenda rutinaria; como tamaño de muestra se estableció un mínimo de 30 mediciones por cada grupo de gestación. Hubo 893 embarazos entre las 11 y 14 semanas de gestación, 351 entre las 15 y 18 semanas, 647 entre las 19 y 25 semanas, 96 entre las 26 y 29 semanas, 263 entre las 30 y 36 semanas y 36 entre las 37 y 41 semanas. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética local conforme con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial; todas las mujeres consintieron en participar en el estudio previa información del mismo. Se garantizó el anonimato de las participantes.

Características de las pacientes

Las características maternas registradas incluyeron edad materna, origen racial (hispano/caucásico, afrocaribeño, sur de Asia, este de Asia y otro/mixto), hábito de fumar durante el embarazo (fumadora, nunca o dejó de fumar), antecedentes familiares de preeclampsia en la madre o hermana de la paciente (sí o no) y antecedentes obstétricos, incluida la paridad (paridad o nulípara si no hubo embarazos previos de 24 semanas de

gestación o más), y embarazo previo con preeclampsia (sí o no). Se midieron peso y talla maternos.

La edad gestacional se determinó mediante biometría fetal en el primer o segundo trimestre; el último periodo menstrual se usó para las visitas tardías, solo si hubo concordancia con el ultrasonido.

Medición del índice Doppler

Los exámenes Doppler de la arteria uterina se realizaron utilizando un equipo de ultrasonido Voluson 730 Expert, Voluson E6 o Voluson E10 (GE Healthcare Technologies®), que cuenta con transductores transvaginal y transabdominal multifrecuencia. Los exámenes fueron realizados por dos observadores certificados (fetalmedicine.org) de acuerdo con un método estandarizado.⁵ Se examinaron transabdominalmente 2000 embarazos entre las semanas 11 y 41, incluidos 607 entre las semanas 11 y 14, más 286 embarazos examinados entre las semanas 11 y 14 con una sonda transvaginal.

Medición de la presión arterial

Las mediciones de la presión arterial se obtuvieron utilizando dispositivos electrónicos automatizados compatibles con la FDA 510(k) (HEM-7121, Omron®, Japón), que se calibraron antes y a intervalos regulares durante el estudio. El procedimiento se realizó de acuerdo con un protocolo estandarizado modificado que se describe detalladamente en otro estudio.¹⁷

Análisis estadístico

Los valores de referencia para el IPmAUt se construyeron contra la edad gestacional, con base en el método estadístico descrito por Royston y Wright.¹⁸

Los efectos de las características maternas, la medición transvaginal y la presión arterial en el IP medio log (MoM) se probaron mediante regresión lineal múltiple. Se utilizó el análisis escalonado para detectar factores de confusión y efectos de la interacción. La bondad del ajuste se evaluó mediante índices de rendimiento y análisis de residuos. El modelo final para estimar la mediana del IP medio log (MoM) se eligió por equilibrio entre la bondad del ajuste, la coherencia clínica y la simplicidad del modelo.^{19,20}

A continuación, se construyeron rangos de referencia multivariados del IPmAUt en el embarazo con base en el método descrito por Royston y Wright,¹⁸

modificado de la siguiente manera: los percentiles ajustados para el IPmAUt se calcularon a partir del modelo de mediana del IP medio log (MoM) por gestación por regresión lineal múltiple, y la desviación estándar estimada a partir de la desviación estándar de los residuos no escalados; se asumió consistencia si los residuos absolutos escalados no mostraron tendencia en todas las variables independientes incluidas en el modelo.

Se investigaron los supuestos estadísticos y se aplicaron pruebas paramétricas, no paramétricas o la transformación de variables según fuera necesario. También se probaron los supuestos de regresión lineal, transformando las variables conforme fuera necesario. El nivel de significación para todas las pruebas estadísticas fue $p < 0.05$.

El conjunto de datos se creó a partir de las bases de datos y programas de cómputo Astraia® (Alemania) y Excel® (EE. UU.) y estará disponible desde <http://doi.org/10.6084/m9.figshare.12991157>. El análisis estadístico se realizó con los programas Excel y MATLAB® (EE. UU.).

Resultados

Las características maternas y la presión arterial de la población de estudio se muestran en la Tabla 1. Solo 33/2286 (1.4 %) eran adolescentes y 18/2286 (0.8 %) tuvieron paridad de tres o más.

El mejor modelo para expresar la relación entre el IPmAUt y la edad gestacional requirió la transformación de la variable dependiente en su logaritmo natural. La mediana resultó un polinomio de tercer grado y la desviación estándar resultó una función lineal de la edad gestacional (Tabla 2).

La Figura 1 es un gráfico de dispersión de los valores del IPmAUt observados conforme a la edad gestacional, junto con la mediana estimada y los percentiles relevantes, también tabulados en la Tabla 3.

Todas las características maternas se incluyeron en el modelo multivariable final, excepto el tabaquismo ($F = 0.754$, $p = 0.385$); los coeficientes y las interacciones se presentan en la Tabla 4 junto con la DE estimada. La historia obstétrica, definida como paridad con o sin preeclampsia previa, tuvo el principal efecto sobre el IP medio log (MoM) de la arteria uterina. El efecto más representativo de la presión arterial sobre el IP medio log (MoM) de la arteria uterina fue el de la PAM por interacción con la paridad, que se representa específicamente en la Figura 2.

Tabla 1. Características maternas y presión arterial en la población de estudio (n = 2286)

Variable	Mediana	RIC
Edad materna (años)	33.0	30.0, 36.0
Talla materna (cm)	160.0	156.0, 164.0
Peso materno (kg)	65.3	58.6, 73.1
Índice de masa corporal	25.3	23.1, 28.1
	Media	DE
Presión arterial (mm Hg)		
Sistólica	101.5	9.4
Diastólica	66.3	7.2
Presión arterial media	78.1	7.4
	n	%
Etnia		
Hispana/caucásica	1918	83.9
Afrocaribeña	4	0.2
Sur de Asia	2	0.1
Este de Asia	36	1.6
Otra/mixta	326	14.3
Paridad		
Nulípara	1245	54.5
Paridad sin preeclampsia previa	1014	44.4
Paridad, preeclampsia previa	27	1.2
Fumadora de cigarrillo	13	0.6
Dejó de fumar	297	13.0
Historia familiar de preeclampsia	58	2.5

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

Los modelos se codificaron en una hoja de cálculo de Excel, que estará disponible en <http://doi.org/10.6084/m9.figshare.12991322>

Discusión

Como se describió previamente en otra población,⁵ la edad gestacional fue el principal determinante del IPmAUt en nuestro estudio: se observó una disminución significativa desde el primer al segundo trimestre del embarazo, estabilizándose en el tercero, y una nueva disminución leve al término. La primera disminución brusca del IPmAUt puede estar relacionada con el proceso de conversión de las arterias espirales en arterias uteroplacentarias durante la placentación normal; la desorganización de las capas musculoelásticas de estos vasos, causada por la invasión citotrofoblástica, provoca una disminución dramática del tono vascular en la circulación uteroplacentaria.²¹ Después de eso, la caída menos pronunciada en el IPmAUt puede estar relacionada con una invasión trofoblástica más

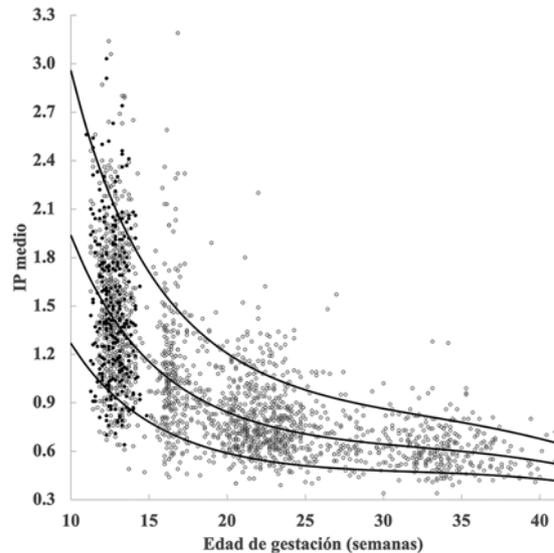


Figura 1. Valores de referencia del índice de pulsatilidad (IP) medio de la arteria uterina relacionado con la edad gestacional en la población de estudio. Las mediciones se realizaron mediante ultrasonido transvaginal (●) y transabdominal (°). Se muestran la mediana estimada con los percentiles 5 y 95.

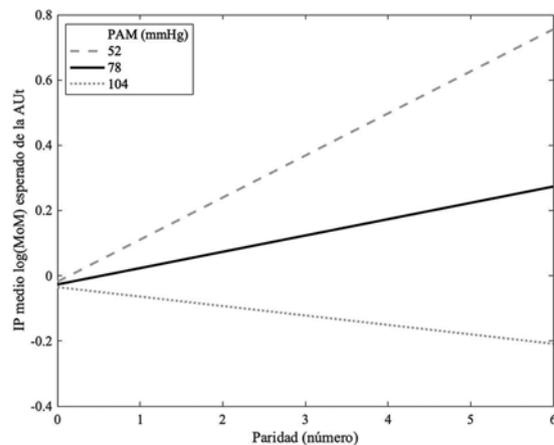


Figura 2. Interacción entre la presión arterial media (PAM, mm Hg) y la paridad (número) en el modelo multivariable del log (MoM) para el índice de pulsatilidad (IP) medio de la arteria uterina por gestación. Aut: arteria uterina; IP: índice de pulsatilidad; MoM: múltiplos de la mediana; PAM: presión arterial media;

lenta durante la última etapa del embarazo y con cambios maternos durante las últimas etapas del embarazo en el gasto cardíaco, el volumen sistólico, la resistencia vascular sistémica, el volumen sanguíneo y la viscosidad de la sangre.^{22,23}

En comparación con los valores del IPmAUt obtenidos en Barcelona con el mismo método estandarizado

Tabla 2. Modelo del índice de pulsatilidad medio de arteria uterina por gestación

Término	Estimado	IC 95 %	t	p
Mediana*				
Intersección	2.52345	2.1499, 2.8970	13.2	< 0.001
EG	-0.03622	-0.0439, -0.0285	-9.2	< 0.001
EG ²	1.53×10^{-4}	1.04×10^{-4} , 2.03×10^{-4}	6.1	< 0.001
EG ³	-2.28×10^{-7}	-3.27×10^{-7} , -1.30×10^{-7}	-4.5	< 0.001
Desviación estándar				
Intersección	0.2967	0.2765, 0.3169	28.8	< 0.001
EG	-5.62×10^{-4}	-7.00×10^{-4} , -4.23×10^{-4}	-7.9	< 0.001

Desviación estándar: $e^{\text{ecuación}}$ ($r^2 = 0.027$); EG: edad de gestación en días; IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %; Mediana: $e^{\text{ecuación}}$ ($r^2 = 0.577$).

Tabla 3. Valores de referencia del índice de pulsatilidad medio de la arteria uterina por gestación

EG (semanas)	Índice de pulsatilidad medio		
	p5	Mediana	p95
11	1.129	1.714	2.600
12	1.016	1.532	2.310
13	0.923	1.383	2.071
14	0.846	1.259	1.874
15	0.782	1.156	1.710
16	0.729	1.070	1.573
17	0.684	0.998	1.457
18	0.647	0.938	1.360
19	0.615	0.886	1.277
20	0.589	0.843	1.207
21	0.567	0.806	1.147
22	0.549	0.775	1.096
23	0.533	0.749	1.052
24	0.521	0.727	1.014
25	0.510	0.707	0.980
26	0.502	0.691	0.952
27	0.495	0.677	0.926
28	0.489	0.665	0.904
29	0.484	0.654	0.883
30	0.480	0.644	0.864
31	0.476	0.635	0.847
32	0.473	0.626	0.830
33	0.469	0.618	0.813
34	0.466	0.609	0.797
35	0.462	0.600	0.779
36	0.457	0.590	0.762
37	0.452	0.579	0.743
38	0.445	0.567	0.723
39	0.438	0.554	0.701
40	0.429	0.539	0.678
41	0.418	0.523	0.653

EG: edad de gestación; p: percentil.

de medición,⁵ los rangos de referencia de nuestro estudio resultaron progresivamente más bajos a lo largo del descenso desde el primer al segundo trimestre del embarazo, e incluso más bajos hacia el descenso al término de la gestación. Esta diferencia progresiva en el flujo uteroplacentario a medida que avanza la gestación puede, hipotéticamente, reflejar un efecto poblacional sobre la adaptación materna durante el embarazo.

Aunque la heterogeneidad metodológica²⁴ puede explicar las diferencias entre nuestro estudio y otro,⁷ en este último se combinaron los datos de dos poblaciones diferentes. Como encontramos diferencias étnicas entre nuestra muestra de población, similar a otros investigadores,¹⁵ concluimos que la etnia debe ser considerada para construir rangos de referencia para índices de la arteria uterina. Una contribución de nuestra investigación es la interacción entre las características étnicas y otras características maternas después de la corrección por gestación; hemos planteado la hipótesis de que las diferencias étnicas en el flujo uteroplacentario a lo largo de la gestación están relacionadas con la expresión fenotípica de diversos rasgos poligénicos/multifactoriales, que actúan de forma epigenética sobre la placentación y la adaptación materna al embarazo. Esta hipótesis es congruente con patrones diferenciales de expresión de ARN en embarazos normales en comparación con embarazos patológicos,²⁵ por lo que se justifica más investigación sobre este tema.

En nuestro análisis, el efecto conocido de la PAM sobre el IPmAU³ resultó secundario a la paridad, que a su vez constituyó el efecto principal. Esta interacción entre PAM e historia obstétrica en los resultados de la ecografía Doppler materna es congruente con lo que se conoce respecto al efecto de la paridad sobre la presión arterial y las mediciones de la ecografía Doppler de la arteria uterina durante el embarazo²⁶ y cómo estos índices se asocian a la

Tabla 4. Modelo multivariable del índice de pulsatilidad medio log (MoM) de la arteria uterina

Término	Estimado	IC 95%	t	p
Valor medio esperado*				
Intersección	2.6317	0.5693, 4.6942	2.5	0.012
Edad materna (años)	-0.0711	-0.1334, -0.0088	-2.2	0.025
Talla materna (cm)	-0.0159	-0.0289, -0.0030	-2.4	0.016
Peso materno (kg)	-0.0010	-0.0026, 0.0006	-1.2	0.212
PAM (mm Hg)	-0.0003	-0.0025, 0.0018	-0.3	0.768
Medición transvaginal	0.2932	0.0987, 0.4876	3.0	0.003
Etnia†				
Este de Asia	0.0363	-0.7445, 0.8171	0.1	0.927
Otra/mixta	-0.0040	-0.0393, 0.0313	-0.2	0.826
Paridad‡				
Número	0.2793	0.0838, 0.4747	2.8	0.005
Paridad, no PE previa	-0.3326	-0.4841, -0.1811	-4.3	< 0.001
Paridad, PE previa	0.1242	-1.1136, 1.3620	0.2	0.844
Dejó de fumar	0.3421	0.0875, 0.5967	2.6	0.008
Historia familiar de PE	-0.0566	-0.1297, 0.0166	-1.5	0.130
Interacciones				
Edad: Talla	0.0004	0.0001, 0.0008	2.2	0.025
Edad: Este de Asia	0.0229	0.0012, 0.0446	2.1	0.038
Edad: PE previa	-0.0324	-0.0571, -0.0077	-2.6	0.010
Edad: dejó de fumar	-0.0109	-0.0187, -0.0032	-2.8	0.006
Peso: transvaginal	-0.0044	-0.0073, -0.0015	-2.9	0.003
Peso: Este del Asia	-0.0156	-0.0257, -0.0055	-3.0	0.002
Peso: no PE previa	0.0042	0.0020, 0.0063	3.8	< 0.001
Peso: PE previa	0.0108	0.0019, 0.0196	2.4	0.017
PAM: paridad número	-0.0030	-0.0055, -0.0006	-2.5	0.014
Otro, mixto: dejó de fumar	0.1013	0.0081, 0.1946	2.1	0.033
Paridad número: dejó de fumar	0.0664	0.0092, 0.1236	2.3	0.023
Historia familiar de PE: PE previa	1.3104	0.7441, 1.8768	4.5	< 0.001
Desviación estándar	0.2734			

*Valor esperado del IP medio log (MoM) por gestación ($r^2 = \leq 0.051$).

†El grupo de referencia fue el de mujeres nulíparas hispanas/caucásicas.

‡IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %; MoM: múltiplos de la mediana; PAM: presión arterial media; PE: preeclampsia.

función cardiovascular materna,²⁷ según la remodelación cardiovascular posterior a la gestación.²⁸ La contribución especial de nuestro estudio es la posibilidad de evaluar individualmente este efecto de interacción. A partir de nuestro modelo, planteamos la hipótesis de que la paridad sin preeclampsia ejerce un efecto favorable sobre la remodelación cardiovascular, dependiendo de la composición corporal; por el contrario, la preeclampsia previa tiene un efecto perjudicial sobre la remodelación cardiovascular en función de la predisposición familiar, la composición corporal y el envejecimiento cardiovascular.

Aunque el número es pequeño, la falta de efecto del tabaquismo en nuestro modelo puede explicarse hipotéticamente por alguna reacción de la placenta, por sobreproducción de factor de crecimiento placentario, como lo describen Llurba *et al.*,²⁹ sin embargo, este problema está más allá del alcance de nuestro estudio.

Encontramos un factor de corrección estadísticamente significativo para la medición transvaginal del IPmAut, congruente con las diferencias conocidas de las ondas de velocidad de flujo de la arteria uterina en el embarazo entre la medición transabdominal y transvaginal;¹³ en nuestros datos, este efecto también se ajustó por el peso materno. Esta contribución práctica de nuestro modelo aún no se ha probado desde el punto de vista clínico.

Conclusiones

El IPmAut disminuye durante el embarazo normal según la placentación y la adaptación materna al embarazo. Las diferencias étnicas en el flujo utero-placentario a lo largo de la gestación pueden estar relacionadas con rasgos poligénicos/multifactoriales. Los efectos de la paridad sobre la presión arterial y el IPmAut pueden reflejar la remodelación

cardiovascular después de la gestación. Un factor de corrección para la medición transvaginal fue estadísticamente significativo. Se necesitan más investigaciones para demostrar el valor real de esta herramienta clínica en la predicción, el diagnóstico y el tratamiento de la preeclampsia, la restricción del crecimiento intrauterino y los nuevos grupos emergentes de alto riesgo, como las mujeres embarazadas con infecciones por las diferentes variantes de SARS-CoV-2.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Kaminopetros P, Higuera MT, Nicolaidis KH. Doppler study of uterine artery blood flow: comparison of findings in the first and second trimesters of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 1991;6:58-64.
2. Hernández-Andrade E, Brodzki J, Lingman G, Gudmundsson S, Molin J, Maršál K. Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:438-442.
3. Flo K, Wilsgaard T, Acharya G. A new non-invasive method for measuring uterine vascular resistance and its relationship to uterine artery Doppler indices: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:538-542.
4. Thompson MO, Vines KS, Aqualina J, Harrington KF. Uterine artery Doppler blood flow resistance indices in the second half of pregnancy: measures of central tendency, distribution, inter-ratio dependency, and explanation of variation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:55.
5. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:128-132.
6. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Scanning techniques in obstetrics and gynaecology. En: Wladimiroff JW, Eik-Nes SH, editores. *Ultrasound in obstetrics and gynaecology.* Escocia: Elsevier; 2009.
7. Medina CN, Figueroa DH, Guzmán-Huerta M, Hernández-Andrade E. Valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterina y umbilical durante el embarazo. *Ginecol Obstet Mex.* 2006;74:509-515.
8. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9:94-100.
9. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:583-586.
10. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36:86-98.
11. Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaidis KH. Biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:194-202.
12. Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaidis KH. Biophysical and biochemical markers at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:203-209.
13. Jaffa AJ, Weissman A, Har-Toov J, Shoham Z, Peyser RM. Flow velocity waveforms of the uterine artery in pregnancy: transvaginal versus transabdominal approach. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;40:80-83.
14. Prefumo F, Bhide A, Sairam S, Penna L, Hollis B, Thilaganathan B. Effect of parity on second-trimester uterine artery Doppler flow velocity and waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:46-49.
15. Tayyar A, Guerra L, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:689-697.
16. O'Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:565-572.
17. Oviedo-Cruz H, Cortés-Martínez MA. Presión arterial en embarazos normales de la Ciudad de México. *Arch Cardiol Mex.* 2021;91:289-298.
18. Royston P, Wright EM. How to construct "normal ranges" for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:30-38.
19. Katz MH. *Multivariable analysis: a practical guide for clinicians and public health researchers.* Inglaterra: Cambridge University Press; 2011.
20. Grant SW, Hickey GL, Head SJ. *Statistical primer: multivariable regression considerations and pitfalls.* *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55:179-185.
21. Carbillon L, Challier JC, Alouini S, Uzan M, Uzan S. Uteroplacental circulation development: Doppler assessment and clinical importance. *Placenta.* 2001;22:795-799.
22. Vinayagam D, Thilaganathan B, Stirrup O, Mantovani E, Khalil A. Maternal hemodynamics in normal pregnancy: reference ranges and role of maternal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:665-671.
23. Aguree S, Gernand AD. Plasma volume expansion across healthy pregnancy: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC.* 2019;19:508.
24. Oros D, Ruiz-Martínez S, Staines-Urías E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, et al. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:454-464.
25. Medina-Bastidas D, Guzmán-Huerta M, Borboa-Olivares H, Ruiz-Cruz C, Parra-Hernández S, Flores-Pliego A, et al. Placental microarray profiling reveals common mRNA and lncRNA expression patterns in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Int J Mol Sci.* 2020;21:3597.
26. Rurangirwa AA, Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Hemodynamic adaptations in different trimesters among nulliparous and multiparous pregnant women; the Generation R study. *Am J Hypertens.* 2012;25:892-899.
27. Tay J, Masini G, McEnery CM, Giussani DA, Shaw CJ, Wilkinson IB, et al. Uterine and fetal placental Doppler indices are associated with maternal cardiovascular function. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220:96.e1-96.e8.
28. Morris EA, Hale SA, Badger GJ, Magness RR, Bernstein IM. Pregnancy induces persistent changes in vascular compliance in primiparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:633.e1-e6.
29. Llurba E, Sánchez O, Domínguez C, Soro G, Goya M, Alijotas-Reig J, et al. Smoking during pregnancy: changes in mid-gestation angiogenic factors in women at risk of developing preeclampsia according to uterine artery Doppler findings. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32:50-59.

Desempeño de biomarcadores de las imágenes con tensor de difusión en regiones tumorales del glioblastoma. Análisis exploratorio de datos mediante gráficos de zombie y pruebas de diagnóstico

Ernesto Roldán-Valadez,^{1*} Sofía Anaya-Sánchez,² Nathaly Rivera-Sotelo¹ y Sergio Moreno-Jiménez³

¹Dirección de Investigación, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México; ²Escuela de Medicina, Puebla, Universidad de las Américas, Puebla, Puebla; ³Departamento de Neurocirugía, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México. México

Resumen

Introducción: Han sido reportados 11 biomarcadores de imágenes con tensor de difusión (DTI) en las regiones tumorales del glioblastoma. **Objetivo:** Comparar la eficacia de biomarcadores de glioblastoma mediante gráficos de zombie, que permiten la comparación simultánea en función de razones de verosimilitud. **Métodos:** Cohorte retrospectiva de 29 sujetos con glioblastoma a quienes se efectuó resonancia magnética cerebral de 3 T. Los eigenvalores mayor, intermedio y menor de ITD se utilizaron para calcular 11 biomarcadores en cinco regiones tumorales: sustancia blanca de apariencia normal (NAWM), edema proximal y distal, tumoral viable y necrosis. Las tablas de contingencia con resultados verdaderos y falsos positivos y negativos permitieron calcular gráficos de zombie basados en el factor de Bayes y pruebas diagnósticas previamente no reportadas. **Resultados:** Los biomarcadores DM, AF, q, L, CI, Cp, AR actúan en la zona óptima para el diagnóstico de NAWM. Las regiones de edema proximal y distal, tejido tumoral que se realiza con contraste y necrosis no poseen biomarcadores que las identifiquen en un nivel de rendimiento óptimo. **Conclusiones:** Los biomarcadores DM, AF, q, L, CI, Cp, AR discriminan el tejido cerebral normal en la zona óptima, pero el rendimiento de otras regiones tumorales se ubica en las zonas de inclusión diagnóstica, exclusión diagnóstica y mediocre.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias cerebrales. Imágenes con tensor de difusión. Razón de verosimilitud. Curva ROC. Sensibilidad y especificidad.

Diffusion tensor imaging-derived biomarkers performance in glioblastoma tumor regions: exploratory data analysis using zombie plots and diagnostic tests

Abstract

Introduction: Using diffusion tensor imaging (DTI), 11 biomarkers have been reported in different glioblastoma regions. **Objective:** To compare the efficacy of glioblastoma biomarkers using "zombie plots". **Methods:** Retrospective cohort of 29 subjects with glioblastoma who underwent 3-Tesla brain magnetic resonance imaging. DTI major, intermediate and minor eigenvalues were used to calculate biomarkers at five tumor regions: normal-appearing white matter (NAWM), proximal and distal edema, tumor tissue and necrosis. Contingency tables with true and false positive and negative results allowed the calculation of zombie plots based on the Bayes factor and previously unreported diagnostic tests. **Results:** The MD, FA, q, L, CI, Cp and RA biomarkers had a good performance at the optimal zone for NAWM diagnosis. The proximal and distal

Correspondencia:

*Ernesto Roldán-Valadez

E-mail: ernest.rolدان@usa.net

Fecha de recepción: 10-09-2021

Fecha de aceptación: 30-09-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000583

Gac Med Mex. 2022;158:57-65

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

edema, enhancing rim and necrosis regions do not have biomarkers that identify them with an optimal performance level.

Conclusions: *Zombie plots allow simultaneous comparison of biomarkers based on likelihood ratios. MD, FA, q, L, Cl, Cp, RA discriminated NAWM normal brain tissue at the optimal zone, but performance for other regions was at the mediocre, diagnostic inclusion and diagnostic exclusion zones.*

KEYWORDS: *Brain neoplasms. Diffusion tensor imaging. Likelihood ratio. ROC curve. Sensitivity and specificity.*

Introducción

Los biomarcadores obtenidos con tensor de difusión, un tipo de imagen de resonancia magnética, han demostrado mayor precisión diagnóstica que la resonancia magnética convencional para diferenciar el glioblastoma.¹ Se han reportado 11 biomarcadores de glioblastoma en las imágenes con tensor de difusión (ITD):²

- Difusividad media (DM).
- Anisotropía fraccionada (AF).
- Difusión isotrópica pura (p).
- Difusión anisotrópica pura (q).
- Magnitud total del tensor de difusión (L).
- Tensor lineal (Cl).
- Tensor plano (Cp).
- Tensor esférico (Cs).
- Anisotropía relativa (AR).
- Difusividad axial (DA).
- Difusividad radial (DR).

En 2016, se dio a conocer el gráfico de *zombie* como una técnica de análisis exploratorio de datos que permite graficar sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen en función de las razones de verosimilitud (*likelihood ratios*).³

En este estudio se comparó la capacidad diagnóstica de biomarcadores de ITD para la identificación de regiones tumorales del glioblastoma, utilizando gráficos de *zombie* y pruebas diagnósticas adicionales no publicadas anteriormente. Nuestra hipótesis nula consideró que no habría superioridad de ninguna métrica de ITD; como hipótesis alternativa se consideró que al menos tres biomarcadores tuvieran el rendimiento máximo para su uso en la práctica clínica.

Métodos

Cohorte retrospectiva de 29 pacientes con diagnóstico patológico de glioblastoma (criterios de la Organización Mundial de la Salud). Los criterios de inclusión consideraron pacientes de uno y otro sexo,

mayores a 18 años, evaluados entre enero de 2014 y diciembre de 2018. Los criterios de exclusión incluyeron el tratamiento con corticosteroides o antibióticos, zonas tumorales con calcificación, hemorragia o cirugía cerebral previa. Se excluyeron las exploraciones por resonancia magnética con otras anomalías estructurales. Los comités de ética e investigación institucionales aprobaron el estudio.

Adquisición de imágenes cerebrales

Se realizó resonancia magnética cerebral en un escáner de 3 T (Signa HDxt, GE Healthcare, Waukesha, WI, Estados Unidos), con bobina de cráneo de ocho canales de alta resolución (Invivo, Gainesville, FL, Estados Unidos). Una descripción detallada del protocolo en la resonancia magnética ha sido publicada recientemente por nuestro grupo.⁴

Regiones tumorales seleccionadas y mediciones derivadas de ITD

Conforme la metodología descrita,² se calcularon 11 biomarcadores de ITD en cinco regiones tumorales:

- NAWM (sustancia blanca de apariencia normal).
- Anillo tumoral con realce al contraste.
- Edema proximal.
- Edema distal.
- Necrosis.

La Figura 1 muestra la imagen ponderada en T1-w previa al contraste, la T1-w posterior al contraste y T2 (T2-w) que identifican las regiones tumorales seleccionadas.

Análisis estadístico

En la Figura 2 se describe el diseño de los gráficos de *zombie*. Las evaluaciones de pruebas de diagnóstico y el *software* utilizado se detallan en un archivo complementario de acceso en línea (<https://doi.org/10.24875/GMM.21000583>)

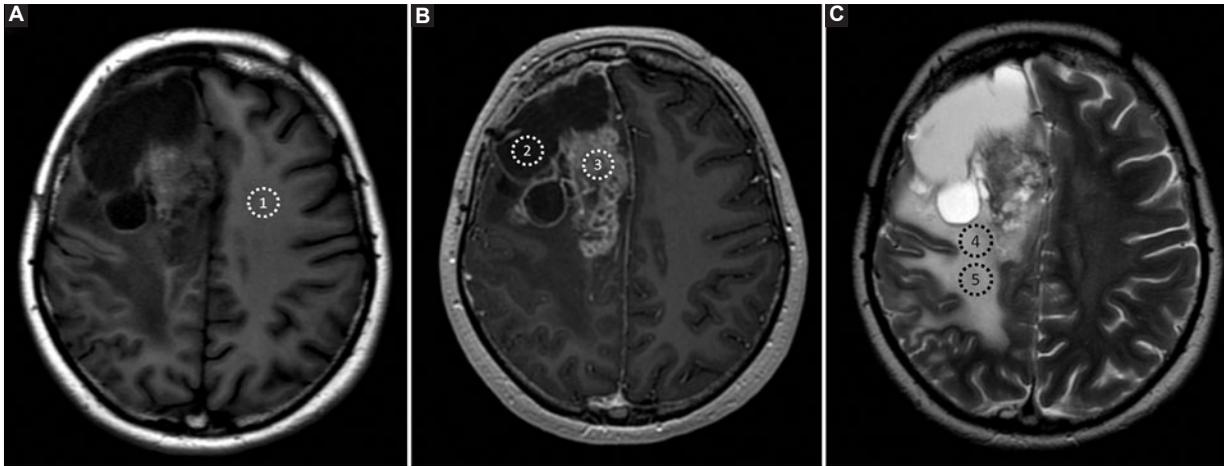


Figura 1. Secuencias convencionales de resonancia magnética para localizar regiones tumorales. **A:** imagen ponderada en T1-w previa al contraste, en la que se localizó la sustancia blanca de apariencia normal (NAWM). **B:** imagen en T1-w poscontraste que muestra el realce del anillo tumoral y la zona central de necrosis. **C:** imagen ponderada en T2 (T2-w) en la que se identificó edema proximal y edema distal.

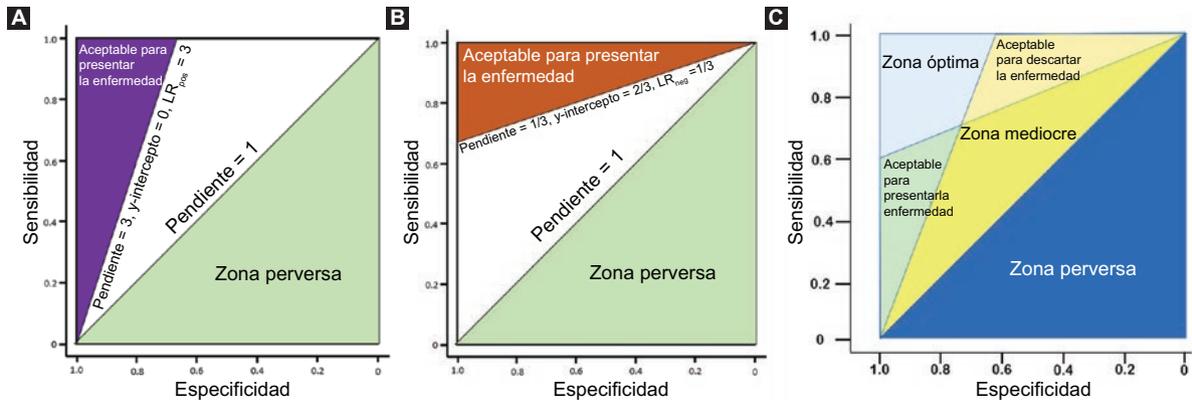


Figura 2. Gráficas de ROC con las tres líneas de razón de verosimilitud constante que componen las zonas del gráfico de zombie. **A:** línea de identidad con una pendiente de 1; el área debajo de esta línea se ha denominado "zona perversa"; el área por encima de la línea, donde la pendiente es 3, proporciona un rendimiento aceptable de presentar la enfermedad. **B:** la zona perversa está debajo de la línea donde la pendiente es 1; el área por encima de la línea, donde la pendiente es de 1/3 proporciona un rendimiento aceptable para descartar enfermedades. **C:** el gráfico de ROC muestra las cinco zonas del gráfico de zombie (zonas de mayor eficacia de imagen deficiente). El área en forma de bumerán, integrada por zonas azul, verde y naranja, establece la zona de eficacia aceptable.

Resultados

Desempeño de los biomarcadores de ITD determinado con gráficos de zombie

En la región NAWM, siete biomarcadores se ubicaron en la "zona óptima" para el diagnóstico (DM, AF, q, L, CI, Cp, AR); tres biomarcadores estaban en la "zona de exclusión diagnóstica" (Cs, DR, DA) y solo uno estuvo en la "zona de inclusión diagnóstica" (p). Ninguna otra región tumoral tuvo algún biomarcador en la zona óptima para el diagnóstico. La región tumoral tuvo seis biomarcadores en la zona de exclusión

diagnóstica (DM, p, q, L, Cp, DR, DA); dos biomarcadores en la "zona mediocre" (AF, CI) y dos en la "zona perversa" (Cs, AR).

La Tabla 1 muestra el desempeño de los biomarcadores de ITD en función de la localización de las razones de verosimilitud agrupadas por regiones en los gráficos de zombie.

Las Figuras 3 y 4 representan los gráficos de zombie correspondientes a cada biomarcador ITD, los cuales tiene un punto de operación único y 95 % de intervalo de confianza para la sensibilidad y especificidad, que se representa con áreas elípticas de colores.

Tabla 1. Desempeño de los biomarcadores de ITD según la localización de sus razones de verosimilitud en las regiones del gráfico de zombi

Región del gráfico	NAWM	Edema proximal	Edema distal	Tumor viable	Necrosis
Zona óptima para el diagnóstico	DM, AF, q, L, CI, Cp, AR				
Zona incluyente para el diagnóstico	Cs, DR, DA	DM, AF, p, q, L, Cp, Cs, AR, DA	DM, AF, p, q, L, CI, Cp, Cs, AR, DR	DM, p, q, L, Cp, DR, DA	
Zona excluyente para el diagnóstico	p				AF, q, Cp, DA
Zona mediocre		CI, DR	DA	AF, CI	DM, p, Cs, AR, DR
Zona perversa				Cs, AR	L, CI

ITD: imágenes con tensor de difusión; NAWM: sustancia blanca de apariencia normal.

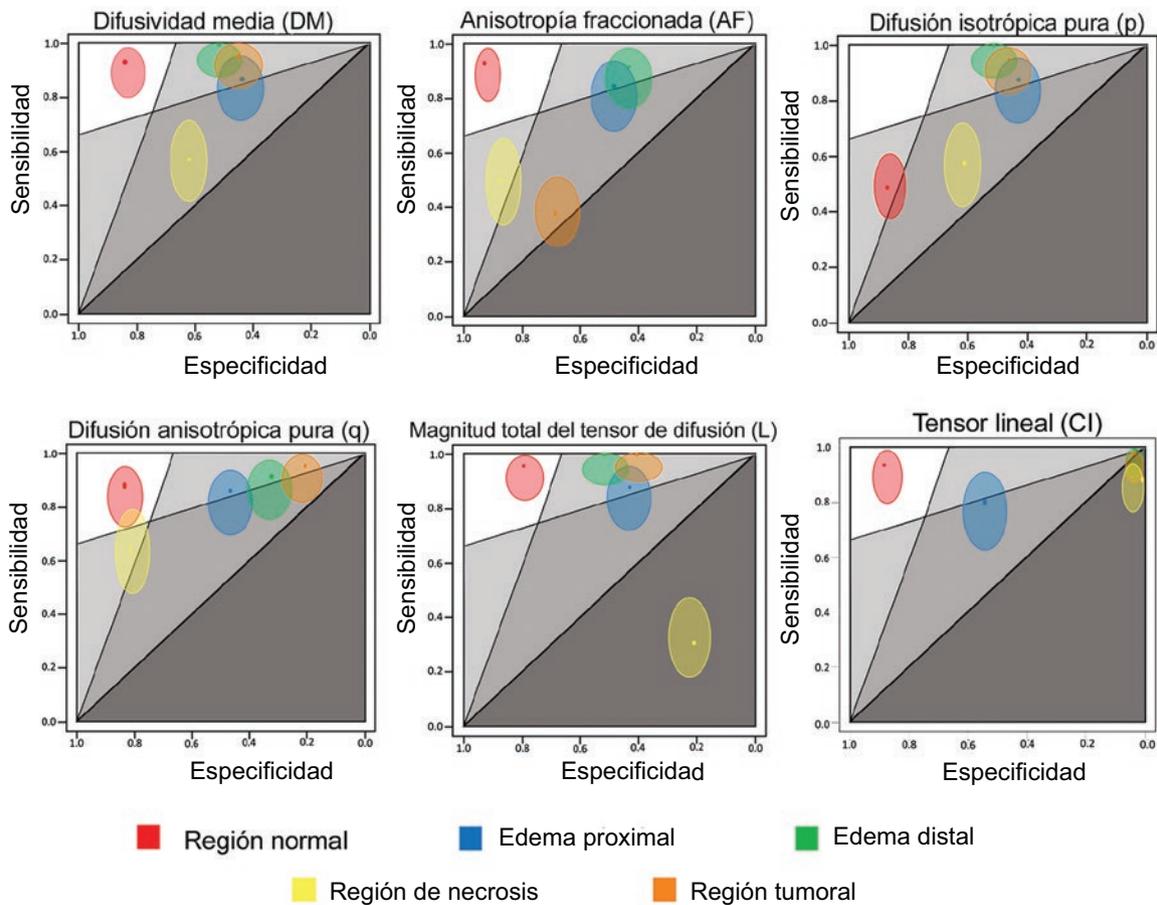


Figura 3. Gráfico de zombi que muestra el punto de operación y su intervalo de confianza de 95 para difusividad media (DM), anisotropía fraccionada (AF), difusión isotrópica pura (p), difusión anisotrópica pura (q), magnitud total del tensor de difusión (L) y tensor lineal (CI). Las áreas en forma de elipse de colores corresponden a NAWM (rojo), edema proximal (azul), edema distal (verde), necrosis (amarillo) y borde realzado o región tumoral (naranja).

Rendimiento basado en el área bajo la curva ROC (AUROC)

Solo la región NAWM representó biomarcadores con excelente desempeño diagnóstico AUROC (AF, DR,

AR, q, Cs, CI) y bueno (p, DM, L, Cp). Los biomarcadores con mejor desempeño para detectar la región tumoral solo ofrecieron AUROC deficiente (DA, DR, p, DM, L, Cp); incluso, el resto fracasó en el diagnóstico (AF, AR, q, Cs, CI). La mayoría de los biomarcadores

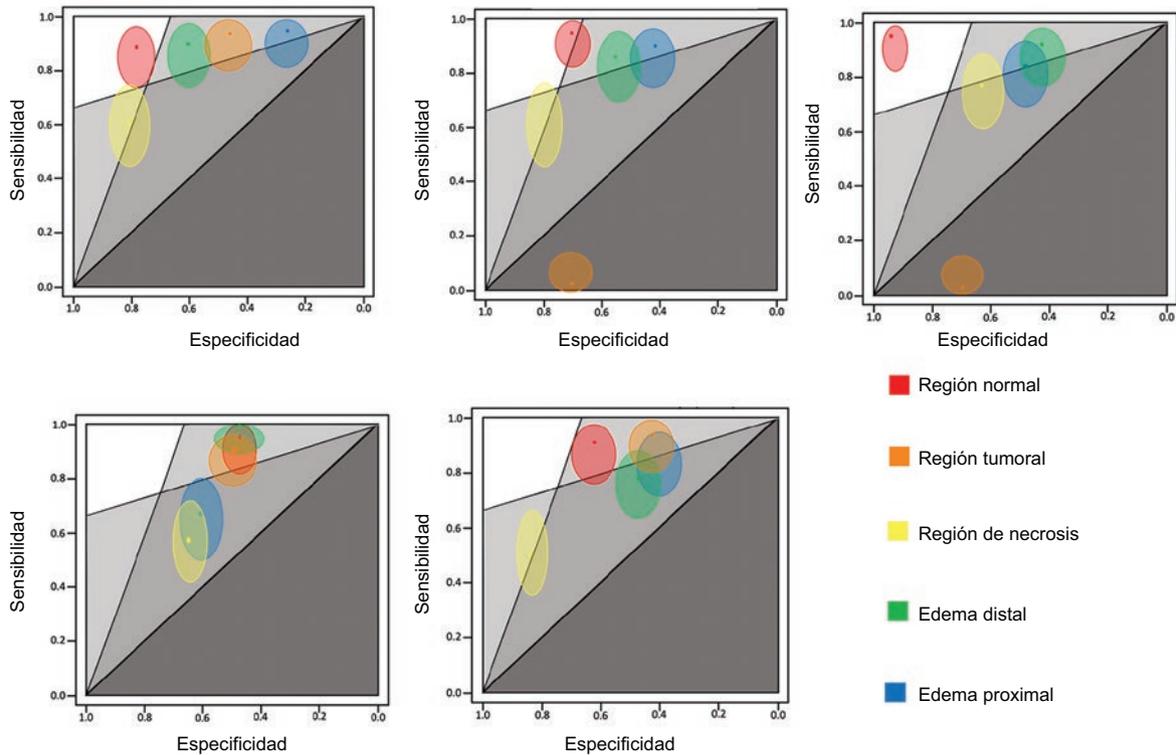


Figura 4. Gráfico de zombie combinado que muestra el punto de operación y su intervalo de confianza de 95 % para tensor plano (C_p), tensor esférico (C_s), anisotropía relativa (AR), difusividad radial (DR) y difusividad axial (DA). Las áreas en forma de elipse de colores corresponden a NAWM (rojo), edema proximal (azul), edema distal (verde), necrosis (amarillo) y borde realizado o región tumoral (naranja).

capaces de detectar edema proximal y distal mostraron un mal desempeño.

La Tabla 2 muestra el rendimiento de los biomarcadores ITD seleccionados en función del AUROC (excelente, buena, regular, deficiente y fallida) y los agrupa por regiones tumorales.

Rendimientos adicionales de las pruebas de diagnóstico

PRECISIÓN DIAGNÓSTICA GLOBAL (EFICACIA)

La proporción de elementos correctamente clasificados tuvo valores más altos (> 90 %) en la detección de NAWM (AF, C_s , AR y DR). DM fue el único biomarcador capaz de alcanzar un rango de 80 a 90 % en la detección de la región tumoral. Las regiones de edema proximal y edema distal solo presentaron biomarcadores con desempeño deficiente o nulo (por debajo de 70 %). En la Tabla 3 se detalla el rendimiento diagnóstico basado en la precisión diagnóstica general.

RAZÓN DE MOMIOS DE DIAGNÓSTICO

Solo cuatro biomarcadores presentaron los valores más altos para detectar NAWM (C_s , AR, DR y AF). En comparación con los valores de la región NAWM, los valores de las regiones tumoral, de edema proximal y edema distal fueron muy bajos. Los valores de los biomarcadores para detectar la región de necrosis fueron ligeramente más altos, pero aún bajos en comparación con los de NAWM. En la Tabla 4 se muestra el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores de ITD utilizando la definición de razón de momios para el diagnóstico.

Índice de Youden

Los mayores valores positivos correspondieron a NAWM (C_s , AR, DR, AF y CI). Por el contrario, los valores más bajos se encontraron en las regiones tumoral, de edema distal y necrosis medidos con el biomarcador CI. La Tabla 5 muestra el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores de ITD utilizando la fórmula del índice de Youden.

Tabla 2. Área bajo la curva ROC de los 11 biomarcadores de ITD agrupados por regiones tumorales

Relación entre la curva ROC y el desempeño diagnóstico	NAWM	Edema proximal	Edema distal	Tumor viable	Necrosis
0.90-1, excelente	AF, DR, AR, q, Cs, CI				
0.80-0.90, bueno	p, DM, L, Cp				
0.70-0.80, regular	DA		Cp		DA, AF, DR, AR, p, DM, L, Cs, Cp, CI
0.60-0.70, pobre		AF, DR, AR, p, DM, L, Cs, CI	DA, AF, DR, AR, p, DM, L, Cs	DA, DR, p, DM, L, Cp	q
0.50-0.60, fallido		DA, q, Cp	Q, CI	AF, AR, q, Cs, CI	

ITD: imágenes con tensor de difusión; NAWM: sustancia blanca de apariencia normal.

Tabla 3. Desempeño diagnóstico de los biomarcadores de ITD utilizando la precisión diagnóstica general

Biomarcador de ITD	NAWM	Edema proximal	Edema distal	Tumor viable	Necrosis
Difusividad media	0.8607	0.5224	0.6020	0.8607	0.8657
Anisotropía fraccionada	0.9303	0.5500	0.5155	0.5522	0.8000
Difusión isotrópica pura	0.8756	0.5174	0.6020	0.5672	0.8657
Difusión anisotrópica pura	0.8458	0.5423	0.4378	0.3831	0.7811
Magnitud total del tensor de difusión	0.8308	0.5174	0.6020	0.5224	0.2338
Tensor lineal	0.8955	0.5920	0.1990	0.2289	0.1891
Tensor plano	0.8060	0.3980	0.6617	0.5672	0.7711
Tensor esférico	0.9602	0.5124	0.6020	0.5672	0.7662
Anisotropía relativa	0.9403	0.5522	0.5174	0.5672	0.6567
Difusividad axial	0.6866	0.4925	0.5572	0.5274	0.8806
Difusividad radial	0.9154	0.6219	0.5721	0.5821	0.8706

ITD: imágenes con tensor de difusión; NAWM: sustancia blanca de apariencia normal.

Discusión

El gráfico de *zombie* permitió comparar simultáneamente la eficacia de la imagen basada en las razones de verosimilitud de 11 biomarcadores de imagen. En este estudio confirmamos nuestra hipótesis alternativa: al menos tres biomarcadores tuvieron un desempeño en la zona óptima de diagnóstico.

La relevancia clínica de nuestro estudio tiene varios componentes:

1. Identificamos siete biomarcadores (DM, AF, q, L, CI, Cp, AR) que funcionan en la zona óptima, pero solo para el diagnóstico de NAWM.
2. Las regiones tumorales correspondientes a edema proximal y distal, la zona de tumor que se realza con el contraste y las regiones de

necrosis no tuvieron biomarcadores capaces de identificarlas en un nivel óptimo de rendimiento.

3. La identificación de las regiones tumoral y de edema proximal y distal es posible por al menos siete biomarcadores en cada una, pero solo para descartar el diagnóstico (Tabla 1).
4. Solo cuatro biomarcadores (AF, q, Cp, DA) lograron identificar la región de necrosis.
5. Cuando los biomarcadores ITD se clasifican en función de sus áreas bajo la curva ROC, el NAWM vuelve a ser la única región con biomarcadores que se desempeñan en la zona óptima. Sin embargo, la selección de biomarcadores es ligeramente diferente a la selección del gráfico de *zombie*.

Tabla 4. Desempeño diagnóstico de los biomarcadores de ITD utilizando la razón de momios de diagnóstico

Biomarcador de ITD	NAWM	Edema proximal	Edema distal	Tumor viable	Necrosis
Difusividad media	69.68	5.31	—	16.14	22.22
Anisotropía fraccionada	174.91	4.95	8.06	0.11	7.30
Difusión isotrópica pura	62.43	5.17	—	17.41	22.22
Difusión anisotrópica pura	37.85	4.86	5.50	6.07	8.07
Magnitud total del tensor de difusión	79.38	5.17	—	—	0.12
Tensor lineal	101.83	4.61	—	—	—
Tensor plano	27.21	6.68	12.63	11.61	6.59
Tensor esférico	510.00	6.33	7.44	0.06	6.71
Anisotropía relativa	298.00	5.11	8.31	0.06	5.42
Difusividad axial	16.10	4.56	30.63	9.47	52.00
Difusividad radial	192.00	3.14	—	9.38	25.17

ITD: imágenes con tensor de difusión; NAWM: sustancia blanca de apariencia normal.

Tabla 5. Desempeño diagnóstico de los biomarcadores de ITD utilizando el índice de Youden

Biomarcador de ITD	NAWM	Edema proximal	Edema distal	Tumor viable	Necrosis
Difusividad media	0.7713	0.3101	0.5152	0.3989	0.5148
Anisotropía fraccionada	0.8594	0.3236	0.3446	0.2668	0.3864
Difusión isotrópica pura	0.7727	0.3039	0.5152	0.4178	0.5148
Difusión anisotrópica pura	0.7174	0.3153	0.2500	0.1851	0.4605
Magnitud total del tensor de difusión	0.7511	0.3039	0.5152	0.3962	0.4766
Tensor lineal	0.8154	0.3381	0.0242	0.0252	0.0952
Tensor plano	0.6671	0.2142	0.5010	0.4003	0.4128
Tensor esférico	0.9146	0.3172	0.4066	0.2655	0.4241
Anisotropía relativa	0.8895	0.3276	0.3470	0.2655	0.3908
Difusividad axial	0.5337	0.2730	0.4389	0.3500	0.4811
Difusividad radial	0.8580	0.2778	0.4788	0.4016	0.5211

ITD: imágenes con tensor de difusión; NAWM: sustancia blanca de apariencia normal.

Una selección basada en las razones de verosimilitud tiene propiedades poderosas desde la perspectiva clínica. La razón de verosimilitud es la relación entre la probabilidad de un resultado esperado en una prueba en sujetos con la enfermedad y la probabilidad en sujetos sin la enfermedad.⁵

Las métricas de ITD indican la direccionalidad de la difusión del agua, que refleja la cantidad de mielinización en los haces axonales o la integridad de los tractos de fibras.⁶ Además, proporcionan información

ultraestructural sobre la densidad celular y las propiedades de la matriz extracelular.⁷

Nuestro estudio previo sobre el desempeño de biomarcadores ITD no presenta una evaluación diagnóstica completa de todas las pruebas diagnósticas conocidas.⁸ Con los gráficos de *zombie* fue posible la representación visual del desempeño de los biomarcadores en cada región tumoral.

Uno de los principales desafíos en el seguimiento del glioblastoma es identificar cuándo aparecerá una

nueva área de realce del tumor en la región periférica de este; en 40 % de los casos, la infiltración tumoral puede ocurrir en cerebros que parecen normales en imágenes ponderadas en T2.⁹

Debido a que existe una creciente preocupación por la sobreutilización de las pruebas diagnósticas y los marcadores, creemos que el uso de los métodos presentados en este artículo ayudarán a los médicos clínicos a disminuir las posibles consecuencias negativas de las pruebas excesivas y los costos asociados, que cada vez son mayores.

Limitaciones del estudio

Hay particularidades de algunas pruebas diagnósticas que deben mencionarse. El índice de Youden no es sensible a las diferencias en la sensibilidad y especificidad de la prueba, lo que constituye su principal desventaja. Además, no se ve afectado por la prevalencia de la enfermedad, pero sí por el espectro de la enfermedad; lo mismo pasa con la sensibilidad, la especificidad, las razones de verosimilitud y la razón de momios de diagnóstico.¹⁰

Por otro lado, se utilizó una serie no consecutiva de pacientes, lo cual se ha asociado a sobreestimación de 50 % en la razón de momios de diagnóstico, en comparación a cuando se emplea una serie consecutiva de pacientes.¹⁰

Direcciones futuras

El mayor número de hallazgos basados en datos de imágenes amplía en gran medida la visión del médico para evaluar la patogénesis del glioma y las estrategias terapéuticas;¹¹ otras técnicas avanzadas de imágenes, incluidas las imágenes ponderadas por perfusión y la espectroscopia de resonancia magnética, podrían complementar la evaluación de la infiltración tumoral¹² y el diseño de modelos de predicción de la progresión tumoral o de la presencia de células tumorales en el edema peritumoral, lo que permitiría disminuir la variabilidad pronóstica de paciente a paciente.⁴ El análisis multivariado de métricas de ITD que controlen el efecto de factores de confusión (sexo, edad, ubicación regional del tumor, patrones de infiltración mediante ITD) podría revelar interacciones desconocidas de los biomarcadores a nivel ultraestructural en los glioblastomas, para revelar aplicaciones clínicas adicionales.

Los protocolos avanzados de resonancia magnética, incluido las ITD, se han incorporado en algunas instituciones a los protocolos de diagnóstico de gliomas

mediante imágenes.¹³ Creemos que la inteligencia artificial, el aprendizaje automático, el diagnóstico asistido por computadora y la radiómica cambiarán la forma como trabajan los radiólogos y otros especialistas en imágenes y, probablemente, muy pronto, cambiarán la perspectiva que las diferentes especialidades tienen sobre su trabajo.¹⁴ Sin duda, la inteligencia artificial podría “reducir el retraso” de los estudios de imagen, simplificar la interpretación y la presentación de informes, hacer el análisis de imágenes más objetivo y reproducible y conducir a la radiología hacia los conceptos de medicina de precisión y evaluación multidisciplinaria del paciente.¹⁵

Conclusiones

Nuestros hallazgos en este estudio nos permitieron identificar siete biomarcadores que funcionan a nivel óptimo para detectar sustancia blanca de aspecto normal. Al conocer los parámetros normales, podemos identificar preoperatoriamente los sitios de infiltración tumoral significativa que parecen normales en la resonancia magnética convencional y en el seguimiento de los pacientes con glioblastoma. Las técnicas de aprendizaje automático e inteligencia artificial promoverán la automatización de este método en el futuro próximo, disminuirán los tiempos de posprocesamiento y los errores de interpretación, así como el empirismo subyacente en la adopción de ITD.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Roldán-Valadez E, Ríos C, Cortez-Conradis D, Favila R, Moreno-Jiménez S. Global diffusion tensor imaging derived metrics differentiate glioblastoma multiforme vs. normal brains by using discriminant analysis: introduction of a novel whole-brain approach. *Radiol Oncol.* 2014;48:127-136.
2. Cortez-Conradis D, Favila R, Isaac-Olive K, Martínez-López M, Ríos C, Roldán-Valadez E. Diagnostic performance of regional DTI-derived tensor metrics in glioblastoma multiforme: simultaneous evaluation of p, q, L, Cl, Cp, Cs, AR, DR, DA, mean diffusivity and fractional anisotropy. *Eur Radiol.* 2013;23:1112-1121.
3. Richardson ML. The zombie plot: a simple graphic method for visualizing the efficacy of a diagnostic test. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207:W43-W52.
4. Flores-Álvarez E, Ríos-Piedra EA, Cruz-Priego GA, Durand-Muñoz C, Moreno-Jiménez S, Roldán-Valadez E. Correlations between DTI-derived metrics and MRS metabolites in tumour regions of glioblastoma: a pilot study. *Radiol Oncol.* 2020;54:394-408.
5. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ.* 2004;329:168-169.
6. Waldman AD, Jackson A, Price SJ, Clark CA, Booth TC, Auer DP, et al. Quantitative imaging biomarkers in neuro-oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:445-454.
7. Sadeghi N, Camby I, Goldman S, Gabius HJ, Baleriaux D, Salmon I, et al. Effect of hydrophilic components of the extracellular matrix on quantifiable diffusion-weighted imaging of human gliomas: preliminary results of correlating apparent diffusion coefficient values and hyaluronan expression level. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:235-241.
8. Toh CH, Wei KC, Ng SH, Wan YL, Lin CP, Castillo M. Differentiation of brain abscesses from necrotic glioblastomas and cystic metastatic brain tumors with diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:1646-1651.
9. Price SJ, Jena R, Burnet NG, Hutchinson PJ, Dean AF, Pena A, et al. Improved delineation of glioma margins and regions of infiltration with the use of diffusion tensor imaging: an image-guided biopsy study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1969-1974.
10. Rutjes AW, Reitsma JB, Di Nisio M, Smidt N, van Rijn JC, Bossuyt PM. Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies. *CMAJ.* 2006;174:469-476.
11. Cao H, Erson-Omay EZ, Gunel M, Moliterno J, Fulbright RK. A quantitative assessment of pre-operative MRI reports in glioma patients: report metrics and IDH prediction ability. *Front Oncol.* 2020;10:600327.
12. Bette S, Huber T, Gempt J, Boeckh-Behrens T, Wiestler B, Kehl V, et al. Local fractional anisotropy is reduced in areas with tumor recurrence in glioblastoma. *Radiology.* 2017;283:499-507.
13. Johnson DR, Guerin JB, Giannini C, Morris JM, Eckel LJ, Kaufmann TJ. 2016 updates to the WHO brain tumor classification system: what the radiologist needs to know. *Radiographics.* 2017;37:2164-2180.
14. Santos MK, Ferreira-Júnior JR, Wada DT, Tenorio APM, Barbosa MHN, Marques PMA. Artificial intelligence, machine learning, computer-aided diagnosis, and radiomics: advances in imaging towards to precision medicine. *Radiol Bras.* 2019;52:387-396.
15. Moreno-Jiménez S, Gerson-Cwilich R, Poitevin-Chacon A, Carrillo-Ruiz JD, Roldán-Valadez E, Shveid-Gerson D, et al. Medicina de precisión en la imagenología médica, radioncología, oncología médica y neurocirugía. *Gac Med Mex.* 2021 (en revisión).

Infecciones bacterianas desatendidas en pacientes con COVID-19

Neglected bacterial infections in COVID-19 patients

Adrián Martínez-Meléndez,¹ Elvira Garza-González,² Rayo Morfín-Otero³ y Flora Cruz-López^{1*}

¹Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León; ²Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León; ³Universidad de Guadalajara, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, México

COVID-19 es una enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2. Para septiembre de 2021, en México se habían registrado más de 3.3 millones de casos y 261 000 muertes (<https://coronavirus.jhu.edu/region/mexico>). El sistema de salud se ha visto rebasado desde el inicio de la pandemia debido a la elevada transmisión del virus. Aproximadamente 25 % de los pacientes hospitalizados con una forma grave de COVID-19 ingresó a unidades de cuidados intensivos (UCI) y 31 % de ellos requirió ventilación mecánica.¹

Aun cuando el uso de ventilación mecánica y la estancia prolongada en la UCI (de siete a 14 días en pacientes con COVID-19) son factores de riesgo para el desarrollo de neumonía hospitalaria,² existen pocos informes sobre coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 en México. Se ha descrito el desarrollo de infecciones bacterianas hasta en 16 % de los pacientes con COVID-19 en la UCI,³ incluyendo infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus spp.*¹

Es posible que las coinfecciones por bacterias y SARS-CoV-2 no se estén monitoreando durante la

pandemia debido a que los trabajadores de la salud están enfocados en las complicaciones de COVID-19 y en las medidas de contención para prevenir la propagación del virus en los hospitales. Este escenario es desconcertante y debe ser atendido con urgencia ante el aumento de las tasas de mortalidad por coinfecciones bacterianas en pacientes de la UCI de hospitales mexicanos. Debemos evitar no solo la propagación del virus en las áreas hospitalarias, sino también reforzar las medidas para prevenir el desarrollo de coinfecciones bacterianas y disminuir la mortalidad en los pacientes con COVID-19.

Bibliografía

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
2. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
3. Namendys-Silva SA, Alvarado-Ávila PE, Domínguez-Cherit G, Rivero-Sigarroa E, Sánchez-Hurtado LA, Gutiérrez-Villaseñor A, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter observational study. *Heart Lung*. 2021;50(1):28-32.

Correspondencia:

*Flora Cruz-López

E-mail: flora.cruz@live.com

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

Fecha de recepción: 03-09-2021

Fecha de aceptación: 21-09-2021

DOI: 10.24875/GMM.21000564

Gac Med Mex. 2022;158:66

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com