



Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

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

MEDICINA CONTEMPORÁNEA

En este número:

- Desigualdades en la mortalidad por diabetes en México: 2010-2019
- Concentración de metales en sangre de cordón umbilical debido a exposición prenatal en una cohorte de la Ciudad de México

Volumen 159 - N.º 2 • Marzo - Abril 2023

ISSN: 0016-3813 • www.gacetamedicademexico.com



S I N C E 1 8 6 4

Gaceta Médica de México

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

Volumen 159 - N.º 2

Marzo-Abril 2023

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

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

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

DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci

Presidente, Academia Nacional de Medicina

EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

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

COEDITORES / COEDITORS

**Dra. Patricia Elena
Clark Peralta**

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

Dr. Raúl Carrillo Esper

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

**Dr. Eduardo Esteban
Montalvo Javé**

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

EDITOR DE NÚMEROS ESPECIALES / SPECIAL ISSUE EDITOR

Dr. Juan Miguel Abdo Francis

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

EMÉRITOS / EMERITUS EDITOR

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

ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT

Alma Rosa Morales Villalobos

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

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



CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD (EXPRESIDENTES ANM)

Dr. Jorge Carlos Alcocer Varela

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

Dra. Teresita Corona Vázquez

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

Dr. Juan Ramón de la Fuente Ramírez

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

Dr. Enrique Graue Wiechers

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

Dr. José Halabe Cherem

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

Dr. David Kershenovich Stalnikowitz

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

Dr. Armando Mansilla Olivares

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

Dr. Enrique Ruelas Barajas

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

Dr. Manuel H.

Ruiz de Chávez Guerrero

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

Dr. Julio Sotelo Morales

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

Dr. Misael Uribe Esquivel

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

Dr. Pelayo Vilar Puig

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

Dr. Enrique Wolpert Barraza

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

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Sara Gloria Aguilar Navarro

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

Carlos Alberto Aguilar Salinas

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

Jaime Berumen Campos

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

Judith Guadalupe

Domínguez Cherit

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

Carolina Escobar Briones

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

Kathrine Jauregui Renaud

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

Héctor Manuel Prado Calleros

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

Carlos Martínez Murillo

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

Ricardo Plancarte Sánchez

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

María Adela Poitevin Chacón

Medicina, Oncología, UNAM, Ciudad de México, México

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

José Damián Carrillo Ruiz

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

César Decanini Terán

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

Juan Garza Ramos

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

Miguel Ángel González Block

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

Antonio González Chávez

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

Marco Antonio Martínez Ríos

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

Juan Manuel Mejía Aranguré

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

Laura María Moreno Altamirano

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

José Humberto Nicolini Sánchez

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

José Rogelio Pérez Padilla

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

Gilberto Vargas Alarcón

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

Marco Antonio Velasco Velázquez

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

María Asunción Álvarez del Río

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

Alicia Hamui Sutton

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

Martha Eugenia Rodríguez Pérez

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

Patricia Amalia Volkow Hernández

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

Cecilia Ridaura Sanz

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

Ana Cristina Arteaga Gómez

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

Rodolfo Rivas Ruiz

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

Coordinación Permanente Ciudad de México: Ana Gutiérrez

Cuidado de la Edición: Gabriela Ramírez Parra

Asistente Editorial: Alma Rosa Morales Villalobos

Traducción al inglés: Víctor Torrecillas Torres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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
permnyer@permnyer.com

Permanyer México

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



www.permanyer.com

ISSN: 0016-3813

Ref.: 7625AX232

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

© 2023 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer.
Publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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



Contenido

Editorial

Buenas prácticas editoriales	87
<i>Ana C. Sepúlveda-Vildósola, Juan M. Abdo-Francis, Patricia Clark, Eduardo E. Montalvo-Javé y Raúl Carrillo-Esper</i>	
Investigación clínica e industria farmacéutica	91
<i>Alberto J. Mimenza-Alvarado, Oscar Arrieta, Miguel A. Celis, Judith Domínguez-Cherit, Sergio Islas-Andrade, Alberto Lifshitz, Armando Mansilla, Iris Martínez, Mucio Moreno, Alejandro A. Reyes-Sánchez, Luisa L. Rocha-Arrieta, Guillermo J. Ruiz Argüelles, Julio Sotelo, Emma Verástegui, Diana Vilar-Compte y Sonia Toussaint</i>	
Artículos originales	
Asociación entre el perfil inmunohistoquímico de la neoplasia intraepitelial de alto grado y del adenocarcinoma acinar de próstata	93
<i>Mayra A. Dantés-Durán, Edmundo E. Castelán-Maldonado y Gerardo del C. Palacios-Saucedo</i>	
Factores de riesgo para infecciones asociadas al cuidado de la salud en recién nacidos sometidos a cirugía en una unidad de cuidados intensivos neonatales	98
<i>Heladia García, Guadalupe Miranda-Novales, Luis M. Lorenzo-Hernández y Angélica Tinoco-de Luna</i>	
Nuevo sistema de calificación diagnóstica para apendicitis pediátrica basado en parámetros hematológicos ajustados por edad y sexo	106
<i>Bahattin Aydoğdu, Mustafa Azizoğlu, Serkan Arslan, Gülay Aydoğdu, Erol Basuguy, Fikret Salk, Mustafa Ökten y Mehmet Hanifi-Okur</i>	
Desigualdades en la mortalidad por diabetes en México: 2010-2019	113
<i>Oswaldo S. Medina-Gómez y Jorge Escobedo-de la Peña</i>	
Resultados de una década de queratoplastia óptica en pacientes pediátricos	119
<i>Norma Morales-Flores, Ana P. Murillo-López, Lucero Pedro-Aguilar, Enrique O. Graue-Hernández y Alejandro Navas</i>	
Correlación de la cuantificación de fibrosis hepática por morfometría mediante HepaScan con el análisis de las biopsias hepáticas. Estudio piloto	125
<i>Nathalie Alemán-García, José A. García-García, Marco A. Durán-Padilla, María E. Gutiérrez-Díaz-de Ceballos, Thelma Rizo-Pica, Ana del C. Susunaga-Notario y Celia Sánchez-Pérez</i>	
Concentración de metales en sangre de cordón umbilical debido a exposición prenatal en una cohorte de la Ciudad de México	132
<i>Martha M. Téllez-Rojo, Luis F. Bautista-Arredondo, Antonio Rosa-Parra y Gisela Martínez Silva</i>	
Rickettsiosis de fiebre manchada. Estudio de casos notificados en un hospital pediátrico de segundo nivel en el noreste de México, 2012-2022	138
<i>Lorena Rodríguez-Muñoz, Rebeca Barrera-Salinas, Carlos Sánchez-García, Fortino Solórzano-Santos, Denisse N. Vaquera-Aparicio y Delmi López-Castillo</i>	
Seroprevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con infertilidad. Un estudio de casos y controles	145
<i>José M. Remes-Troche, Luis A. Sánchez-Vargas, Shareni Ríos-Gálvez, Ana D. Cano-Contreras, Jorge Amerena-Abreu, Eli de la Cruz-Patiño, Arturo Meixueiro-Daza y Héctor Vivanco-Cid</i>	
Prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes geriátricos hospitalizados en el servicio de medicina interna en un hospital de referencia en México	150
<i>María G. Martínez-Ruiz, Felisardo Corona-Ruiz, Adriana P. Solís-Rivera, Sonia Sitientes-Franco, Virginia A. Sánchez-López, Santiago J. Guevara-Martínez y Selene G. Huerta-Olvera</i>	
Artículo de revisión	
Inmunodeficiencias secundarias relacionadas con la presencia de autoanticuerpos anticitocinas	157
<i>Paulina Cortes-Acevedo, Susana E. Mendoza-Elvira, Rainer Döffinger y Gabriela Barcenás-Morales</i>	
Comunicación breve	
WHO CNS5 2021 incluye mutaciones específicas en gliomas que pueden ser identificadas con biomarcadores cuantitativos de resonancia magnética	164
<i>Melissa García-Lezama, José Damián Carrillo-Ruiz, Sergio Moreno-Jiménez y Ernesto Roldán-Valadez</i>	



Gaceta Médica de México

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

Volume 159 - No. 2

| March-April 2023

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

Contents

Editorial

Good editorial practices 87

Ana C. Sepúlveda-Vildósola, Juan M. Abdo-Francis, Patricia Clark, Eduardo E. Montalvo-Javé, and Raúl Carrillo-Esper

Clinical research and the pharmaceutical industry 91

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

Original articles

Association of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia immunohistochemical profile with acinar adenocarcinoma of the prostate 93

Mayra A. Dantés-Durán, Edmundo E. Castelán-Maldonado, and Gerardo del C. Palacios-Saucedo

Risk factors for healthcare-associated infections in newborns after surgery in a neonatal intensive care unit 98

Heladia García, Guadalupe Miranda-Novales, Luis M. Lorenzo-Hernández, and Angélica Tinoco-de Luna

A novel diagnostic scoring system for pediatric appendicitis based on age and sex-adjusted hematological parameters 106

Bahattin Aydoğdu, Mustafa Azizoğlu, Serkan Arslan, Gülay Aydoğdu, Erol Basuguy, Fikret Salık, Mustafa Ökten, and Mehmet Hanifi-Okur

Inequalities in diabetes mortality in Mexico: 2010-2019 113

Oswaldo S. Medina-Gómez and Jorge Escobedo-de la Peña

Results of one decade of optical keratoplasty in pediatric patients 119

Norma Morales-Flores, Ana P. Murillo-López, Lucero Pedro-Aguilar, Enrique O. Graue-Hernández, and Alejandro Navas

Correlation of liver fibrosis quantification by morphometry using HepaScan with the analysis of liver iopsies. A pilot study 125

Nathalie Alemán-García, José A. García-García, Marco A. Durán-Padilla, María E. Gutiérrez-Díaz-de Ceballos, Thelma Rizo-Pica,

Ana del C. Susunaga-Notario, and Celia Sánchez-Pérez

Prenatal exposure to metals and concentration thereof in umbilical cord blood in a Mexico City cohort 132

Martha M. Téllez-Rojo, Luis F. Bautista-Arredondo, Antonio Rosa-Parra, and Gisela Martínez Silva

Spotted fever rickettsioses. Study of cases reported in a secondary care pediatric hospital of northeastern Mexico, 2012-2022 138

Lorena Rodríguez-Muñoz, Rebeca Barrera-Salinas, Carlos Sánchez-García, Fortino Solórzano-Santos, Denisse N. Vaquera-Aparicio, and Delmi López-Castillo

Celiac disease seroprevalence in patients with infertility. A case-control study 145

José M. Remes-Troche, Luis A. Sánchez-Vargas, Shareni Ríos-Gálvez, Ana D. Cano-Contreras, Jorge Amerena-Abreu, Eli de la Cruz-Patiño,

Arturo Meixueiro-Daza, and Héctor Vivanco-Cid

Potentially inappropriate prescriptions in geriatric patients hospitalized in the internal medicine department of a referral hospital in Mexico 150

María G. Martínez-Ruiz, Felisardo Corona-Ruiz, Adriana P. Solís-Rivera, Sonia Sifuentes-Franco, Virginia A. Sánchez-López,

Santiago J. Guevara-Martínez, and Selene G. Huerta-Olvera

Review article

Secondary immunodeficiencies related to the presence of anti-cytokine autoantibodies 157

Paulina Cortes-Acevedo, Susana E. Mendoza-Elvira, Rainer Döffinger, and Gabriela Barcenás-Morales

Brief communication

WHO CNS5 2021 includes specific mutations in gliomas that can be identified with MRI quantitative biomarkers 164

Melissa García-Lezama, José Damián Carrillo-Ruiz, Sergio Moreno-Jiménez, and Ernesto Roldán-Valadez

Buenas prácticas editoriales

Good editorial practices

Ana C. Sepúlveda-Vildósola,¹ Juan M. Abdo-Francis,² Patricia Clark,³ Eduardo E. Montalvo-Javé⁴ y Raúl Carrillo-Esper⁵

¹Secretaría de Educación Médica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; ²Hospital Ángeles Acoxta; ³Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"; ⁴Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; ⁵Servicio de Terapia Intensiva, Hospital HMG. Ciudad de México, México

La función de una revista científica es comunicar los resultados de la investigación de manera oportuna y confiable, y proveer a sus lectores de conocimiento nuevo y relevante en distintas áreas del conocimiento. La edición debe ser un servicio orientado a sus lectores más que a promoverse a sí misma o a los autores. Debe procurar la integridad científica, la accesibilidad, la diversidad, la equidad, la inclusividad y la rendición de cuentas, y las decisiones deben basarse en el mérito académico, independientemente del origen del manuscrito.

La edición de una revista conlleva una gran responsabilidad y debe realizarse con competencia, compromiso, responsabilidad, imparcialidad y transparencia. La elección de artículos científicos que presentan fallas metodológicas puede derivar en consecuencias graves, incluso la muerte de pacientes, por la difusión de resultados sesgados, espurios o manipulados. La política actual de "publica o muere" ocasiona, a veces, que los investigadores incurran en prácticas poco éticas como la fragmentación de los resultados de una investigación o la autocitación. Una decisión editorial sesgada o con poco fundamento puede afectar la carrera de un científico, a favor o en contra.

La publicación de una investigación no es un acto aislado por parte del autor; involucra una extensa red de interlocutores que interactúan entre sí como parte de un sistema. Por ello, los procesos editoriales deben realizarse de manera clara, sistemática, transparente y eficiente, de manera que todos lo comprendan y respeten. Esto garantiza su uniformidad y continuidad.

En los últimos años ha crecido la preocupación por mejorar los procesos editoriales de las revistas científicas, y han surgido múltiples recomendaciones para las buenas prácticas en edición científica.¹⁻³ Los editores de *Gaceta Médica de México* nos hemos dado a la tarea de reflexionar sobre las acciones por desarrollar a corto y mediano plazo para asegurar la calidad y buenas prácticas en una revista. La Figura 1 resume dichas recomendaciones. Desde nuestra perspectiva, pueden agruparse en cinco componentes principales: los valores, las políticas, la estructura, los procesos editoriales y los componentes del manuscrito.

Respecto a los *valores*, es indispensable que los editores, revisores y autores basen sus decisiones en el mérito académico o científico del manuscrito, independientemente de su origen geográfico o las características personales de sus autores, favoreciendo la inclusividad y la diversidad. Los procesos y decisiones editoriales, así como el contenido de los manuscritos y las opiniones de los revisores pares deben regirse bajo los principios de justicia, ética, imparcialidad e integridad. En todo momento debe fomentarse la equidad, la cordialidad y el respeto entre los involucrados.

Los manuscritos que se someten a evaluación editorial contienen información privilegiada, por lo que todos los involucrados, y durante todo el proceso, deben garantizar la confidencialidad de la información.

Deberá asegurarse el compromiso del equipo editorial para el cumplimiento de sus funciones y la mejora continua de la revista.

*Correspondencia:

Ana C. Sepúlveda-Vildósola

E-mail: anacsepulvedav@gmail.com

0016-3813/© 2023 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: 17-02-2023

Fecha de aceptación: 17-02-2023

DOI: 10.24875/GMM.23000073

Gac Med Mex. 2023;159:87-90

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com



Figura 1. Acciones por desarrollar a corto y mediano plazo para asegurar la calidad y buenas prácticas en una revista.

La revista deberá promover y asegurar el cumplimiento de los preceptos anteriores, y contar con mecanismos para manejar situaciones que los transgredan. Deben ser considerados como quebrantos graves al proceso, las atribuciones incorrectas en la autoría, el plagio o autoplagio, la manipulación de citas, la falsificación o fabricación de datos, el “dragado de datos” (*p-hacking*), la manipulación de imágenes y la publicación redundante o duplicada, entre otros.

Las *políticas* deben incluir información detallada respecto a la orientación, objetivos y prioridades de la revista, la independencia en la toma de decisiones de los editores, la aceptación de *preprints*, y su apego a políticas de buenas prácticas como REWARD (Reduce Research Waste And Reward Diligence),⁴ iniciativa propuesta por *Lancet* que busca disminuir el dispendio en la investigación científica a través del establecimiento de las prioridades adecuadas de investigación, equilibrio de los riesgos, utilización de diseños, realización y análisis sólidos de la investigación; hacer accesible toda la información, incluida la relativa a los métodos y hallazgos de la investigación; y proporcionar informes de la investigación exhaustivos y útiles. Otra política internacional que ha cobrado importancia es la declaración de transparencia EQUATOR (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research),⁵ la cual busca promover la transparencia y la adecuada comunicación de la investigación en salud. En las políticas también se debe establecer que la responsabilidad pública del contenido del artículo recae en los autores.

Debe especificarse también el modelo de negocio de la revista (acceso abierto, registro, pago único, pago por suscripción, etcétera), y si la revista se publica en formato impreso, electrónico o ambos. La tendencia mundial actual está orientada al derecho a la información para todos, sin costo para el usuario y limitando los costos para autores, universidades e instituciones generadoras del conocimiento. En el caso de tener costo para los autores o lectores, deberá especificarse claramente y considerar reducciones de precio de acuerdo, por ejemplo, a la clasificación del desarrollo económico de los países.⁶ Otras fuentes de financiamiento deben ser explicitadas (anunciantes, patrocinadores, subsidios, *reprints*, suplementos), y deben ser independientes del proceso y decisión editoriales.

El proceso de revisión inicial no deberá excluir estudios con resultados negativos y el modelo de revisión por pares (prepublicación-pospublicación, ciego-abierto, etcétera) deberá ser claro. Es recomendable que los revisores sean independientes y expertos en el área científica en cuestión; deberán evaluar oportuna, objetiva, imparcial y constructivamente la calidad del trabajo; tendrán derecho a recibir asesoría, capacitación y reconocimiento o retribución por su labor.

La revista deberá, además, disponer de mecanismos para asegurar la oportunidad de los trabajos aceptados para publicación y evitar la divulgación científica hasta conformar un número (*ahead of print*), acercando los avances a los usuarios para mejorar la calidad de la atención.

Las políticas de difusión de resultados por medios de comunicación masivos antes de la publicación en la revista deben ser claras (por ejemplo, sistema de embargo). Las acciones de promoción y mercadotecnia de la revista, incluida la solicitud de manuscritos para la propia revista, deberán ser apropiadas, dirigidas, no intrusivas e informativas.

La *estructura* sólida y organizada de una revista científica es indispensable para la operación. Una publicación periódica deberá tener un nombre y diseño gráfico únicos, mantener actualizadas las licencias de publicación, incluidas las de acceso abierto o Creative Commons, si aplican, y los derechos de autor (*copyright*) del material. El sitio electrónico en la red debe ser informativo, seguro, original y debe recibir mantenimiento y ser resguardado con periodicidad. Deberá informar los índices internacionales en los cuales está registrada, el ISSN (versión impresa y electrónica si aplica), el idioma de publicación y la secuencia del proceso editorial. También deberá especificarse la organización responsable de la publicación (y su afiliación a alguna sociedad o patrocinador), la casa editorial que la publica, los datos personales, de contacto, académicos y afiliaciones de los integrantes de los diversos comités editoriales. Las funciones del editor en jefe, los coeditores, y demás comités que se integren deberán estar claramente informados a los participantes. La capacitación continua del equipo editorial es fundamental para asegurar la calidad del proceso.

Una revista deberá contar con una plataforma electrónica para uniformar y agilizar el manejo de los manuscritos y contribuir a la transparencia y trazabilidad de los *procesos editoriales*, así como con un repositorio de resguardo del archivo histórico publicado. Deberá tener una programación de procesos editoriales y asegurar su cumplimiento, así como asegurar el uso apropiado y ético de los recursos tecnológicos para garantizar la transparencia, estandarización, uniformidad, agilidad, trazabilidad y la difusión adelantada de sus contenidos (*ahead of print*).

La eficiencia de los procesos contribuye a la satisfacción de sus usuarios; su sistematización, consistencia y agilidad son primordiales. Los tiempos editoriales son fundamentales, por lo que hay que establecerlos, comunicarlos y cumplirlos puntualmente. Los investigadores y el personal de salud en general requieren que los resultados de la investigación científica sean conocidos lo antes posible. La revista debe alertar a los autores sobre el comportamiento de dichos tiempos para que puedan evaluar si

cumplen sus expectativas. El establecimiento de tiempos de revisión inicial, revisión por pares, correcciones por autores y dictamen final deben ser claros y cumplirse.

La revista deberá establecer mecanismos para realizar correcciones, retracciones y discusiones pospublicación que permitan establecer un debate abierto sobre los trabajos publicados, así como para atender quejas, apelaciones y conductas inapropiadas (de autores, revisores o editores). En algunos casos será recomendable contar con apoyo jurídico.

Los editores deben conocer y estar alertas para detectar manipulaciones en el proceso.⁷

La preparación final del documento incluye la edición técnica y lingüística, asegurar la uniformidad en la presentación de cada manuscrito (incluidas fechas de tiempos editoriales) y número (información, formato, etcétera) y asignar DOI (*digital object identifier*).⁸

Evaluar los *componentes del manuscrito* es fundamental para asegurar la idoneidad y pertinencia de la investigación respecto a los objetivos de la revista científica. En primer lugar, debe asegurarse que el manuscrito a evaluar se apega a los requerimientos técnicos de la revista y a las guías internacionales de acuerdo con cada tipo de investigación. El proceso de revisión editorial inicial debe incluir un análisis de la originalidad, pertinencia, calidad, relevancia y claridad del trabajo, y un sistema para detección de plagio. Además, deberá evaluar que el diseño del estudio, el contexto, los procedimientos e intervenciones y análisis estadísticos realizados determinen la fiabilidad, validez y relevancia de las conclusiones. Se deberá proporcionar la información y datos que permitan su reproducibilidad, incluida la posibilidad de compartir las bases de datos existentes. Deberá promoverse el uso de lenguaje inclusivo, evitando el uso de etiquetas a grupos de personas o cualquier acto de estigmatización o discriminación. También se recomienda el uso de un lenguaje no sexista (guías en español, *Guías para el uso no sexista del lenguaje*,⁹ en inglés, *Guidelines for non-sexist use of language*¹⁰).

Si bien no existe un consenso respecto al número máximo de autores en un artículo científico (cada vez más creciente), los derechos de autoría deben otorgarse a las personas que han contribuido sustancialmente al planteamiento, diseño, desarrollo y análisis de la investigación. Por ello, la revista debe contar con políticas claras respecto al orden y contribución de cada uno en el manuscrito final y, en su

caso, criterios para modificar el orden inicialmente planteado y, si aplica, su conflicto de interés. Se recomienda identificación mediante ORCID (*open researcher and contributor ID*).¹¹ En caso de no reunir los criterios para la autoría, se puede otorgar crédito por colaboración en la sección de agradecimientos.

Los editores deben confirmar que se respetaron los principios éticos de investigación en animales y seres humanos, y que se cuenta con aprobación de comités *ex profeso*, que se requirió el consentimiento informado de los participantes, si fue necesario, y que se mantiene la confidencialidad de estos en el documento enviado a publicación. De contar con financiamiento, es recomendable enunciar la fuente y número de asignación del recurso.

La investigación biomédica (incluidas la investigación clínica, traslacional, de biomarcadores, economía de la salud, estudios de mundo real, entre otros) patrocinada por la industria farmacéutica y otras compañías particulares requiere la vigilancia de aspectos particulares, tales como la comprobación de que los intereses comerciales no influyen en la integridad del proceso, la declaración de cuotas y reembolsos, así como la declaración explícita del papel de la compañía en el proceso de investigación y publicación, por ejemplo.¹²

Las recomendaciones de buenas prácticas editoriales deberán revisarse periódicamente, en paralelo a los avances científicos y tecnológicos. En la actualidad, por ejemplo, han surgido discusiones sobre el papel de la inteligencia artificial (ChatGPT) en la autoría,¹³ y sobre la fabricación “por encargo” de artículos científicos (*paper mills*).¹⁴

Gaceta Médica de México, consciente de la necesidad de realizar un permanente análisis para asegurar la mejora continua, ha realizado recientemente cambios en sus políticas y procesos editoriales para cumplir con las recomendaciones de las mejores prácticas en edición científica.

Bibliografía

1. International Committee of Medical Journal Editors [Internet]. Recommendations for the Conduct, Reporting, editing, and publication of Scholarly Work in Medical Journals. [Actualizado 2022 May]. Disponible en: <https://www.icmje.org/recommendations/>
2. COPE [Internet]. Reino Unido: Committee on Publication Ethics. Core practices. Disponible en: <https://publicationethics.org/core-practices>
3. COPE [Internet]. Reino Unido: COPE/DOAJ/OASPA/WAME Principles of transparency and best practice in scholarly publishing-english. [Publicado 2022 Sep 15]. Disponible en: <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.12>
4. The Lancet [Internet]. Reino Unido: Elsevier; 2023. The REWARD statement. Disponible en: <https://www.thelancet.com/campaigns/efficiency/statement>
5. equator-network [Internet]. Reino Unido: UK EQUATOR Centre. Disponible en: <https://www.equator-network.org/about-us>
6. The World Bank [Internet]. Estados Unidos: The World Bank Group. The world by income and region. Disponible en: <https://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/the-world-by-income-and-region.html>
7. COPE [Internet]. Reino Unido: Committee on Publication Ethics. Systematic manipulation of the publication process. Disponible en: <https://doi.org/10.24318/cope.2019.2.23>
8. doi Foundation [Internet]. Disponible en: <https://www.doi.org/the-identifier/what-is-a-doi/>
9. Guías para el uso no sexista del lenguaje. España: Fondo Social Europeo, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. Disponible en: https://www.inmujeres.gob.es/serv/Recursos/formacion/Guias-LengNoSexista/docs/Guiaslenguajenosexista_.pdf
10. American Philosophical Association [Internet]. Delaware, EE. UU.: The American Philosophical Association/University of Delaware. Guidelines for non-sexist use of language. Disponible en: <https://www.apaonline.org/page/nonsexist>
11. ORCID [Internet]. Disponible en: <https://orcid.org>
12. DeTora LM, Toroser D, Sykes A, Vanderlinden C, Plunkett FJ, Lane T, et al. Good research: 2022 update. *Ann Intern Med* 2022 Sep;175(9):1298-1304.
13. Stokel-Walker C. CHATGPT listed as author in research papers. *Nature* 2023 Jan 23. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-023-00107-z>
14. COPE, STM. Paper Mills — Research report from. Disponible en: Reino Unido: Committee on Publication Ethics; 2022. [Versión 1 2022 Jun]. Disponible en: <https://publicationethics.org/sites/default/files/paper-mills-cope-stm-research-report.pdf>

Investigación clínica e industria farmacéutica

Clinical research and the pharmaceutical industry

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

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

En México, como en el resto del mundo, la investigación clínica por instituciones académicas y farmacéuticas ha seguido la tendencia general de la globalización y se ha movido inexorablemente a niveles de países de medianos y bajos ingresos. En 2019, las compañías farmacéuticas invirtieron 83 billones de dólares en investigación y desarrollo (diez veces más que en 1980). Es incuestionable, dado el monto destinado a la investigación en nuestro país (0.4 % del producto interno bruto, alrededor de 49 330 millones de pesos, comparado con 3.4 % de Japón o 2.7 % de Estados Unidos), la necesidad de llevar a cabo investigación financiada por la industria farmacéutica (IF).

A favor de la investigación clínica (independientemente de quién la patrocine) está el hecho de que representa la parte más regulada y supervisada que puede realizar un profesional de la salud al estar sometida a la evaluación de terceros; además, todos los proyectos siguen los principios de las buenas prácticas clínicas exigidas por las agencias de regulación europea y americana.

Otro aspecto relevante, también consecuencia de la globalización, es que un alto porcentaje de los datos de los ensayos clínicos relacionados con el desarrollo de nuevos medicamentos se obtiene fuera de los países de Europa occidental y Norteamérica. Asimismo, los proyectos y los resultados de esos ensayos están registrados pública y gratuitamente; además, existe el

compromiso de publicar la información procedente de la investigación.

Beneficios

Como se comentó, la investigación promovida por la IF es, sin duda, uno de los elementos que más ha aportado al desarrollo de nuevos tratamientos. Sin ella, el número de nuevos fármacos se reduciría a un número muy pequeño. Entre 2010 y 2019, 38 nuevos fármacos en promedio fueron aprobados cada año, lo que representa un aumento de 60 % en comparación con la década previa.

Sin embargo, respecto a la globalización debe cuestionarse si los ensayos clínicos realizados en cada país son de valor para sus problemas de salud pública. También es importante considerar si grupos de población en desventaja económica están siendo explotados para beneficio de pacientes en países de altos ingresos. Por otra parte, es una realidad que la investigación financiada por la IF podría beneficiar a poblaciones que pueden no tener acceso a estos tratamientos o recibir atención médica gratuita durante el tiempo que dure el proyecto.

Sin lugar a duda, el aspecto económico es otro beneficio. Las aportaciones que estos proyectos dejan a las *contract research organizations* (CRO), instituciones y participantes permite, de alguna manera,

*Correspondencia:

Alberto Lifshitz

E-mail: alberto464@gmail.com

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

Fecha de recepción: 18-08-2022

Fecha de aceptación: 11-10-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000279

Gac Med Mex. 2023;159:91-92

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

derivar recursos económicos a proyectos de investigación sin patrocinio o a las instituciones en las cuales se llevan a cabo las investigaciones.

Desventajas

A pesar de la globalización, numerosos proyectos de investigación inician en Europa o Estados Unidos y solo cuando no se alcanzan las proyecciones son propuestos en países como el nuestro (con la finalidad de completar la población calculada). Lo anterior conlleva heterogeneidad en los resultados, al incluir un menor porcentaje de pacientes con características sociodemográficas o genéticas diferentes.

Es importante considerar que la IF tiene (y debe) satisfacer dos elementos clave: científicos y económicos, por lo que la investigación que realiza solo puede lograrse a través de múltiples, complejas y costosas etapas. Para el descubrimiento de nuevos medicamentos, la IF está obligada a servir no solo a intereses científicos y médicos, sino también a la eficiencia económica.

Con la finalidad de regular y acelerar los resultados de la investigación, la IF contrata CRO, las cuales contactan con médicos privados para recolectar datos de sus pacientes en sus consultorios o instituciones, de acuerdo con las instrucciones de la compañía patrocinadora. Es así como el elemento principal para la selección de un investigador principal (necesario para llevar a cabo la investigación) es, además de su experiencia, el número de pacientes potenciales que puede incorporar (ya que el tiempo constituye un factor fundamental).

Bajo esas condiciones, los médicos no son investigadores sino simplemente hacen los que se les solicita, ya que las CRO solo responden al patrocinador. Las compañías farmacéuticas tienen el control y diseñan los ensayos clínicos que deberán poner en práctica los investigadores (quienes son reducidos a condición de ejecutores). Finalmente, la IF analiza e interpreta los resultados, y decide (unilateralmente) si son o no publicables sin consultar con los investigadores, aspecto muy importante para estos, quienes, a pesar del beneficio económico, no obtienen beneficio académico.

Es conveniente tener clara la necesidad de que las partes involucradas (IF, investigadores y autoridades regulatorias sanitarias) mantengan, en lo posible, un equilibrio con las necesidades de la IF, pero también de fomentar la investigación clínica original por parte de profesionales de la salud, para que su participación sea realmente como investigadores, con la aportación científica obtenida de los proyectos, sin intermediarios

(CRO), lo cual permitirá acercar más la investigación a todos los niveles.

Recomendaciones de CETREMI

- Es necesario destinar mayor inversión a la investigación clínica y básica, a través de centros regulados con capacidad para realizarla y conducida por investigadores mexicanos y con recursos del país.
- La mayoría de los proyectos de la IF son fase III. Es necesario el desarrollo de centros que realicen investigación fases I y II, para incrementar la participación en el diseño de estos proyectos, lo cual podría facilitar la incorporación de estos con enfoque en la problemática nacional.
- El mayor aporte de recursos económicos a centros que efectúan investigación posibilitaría llevar a cabo proyectos enfocados a los problemas de salud pública que afectan al país.
- La investigación realizada por la IF es necesaria, sin embargo, debe ser regulada, al igual que el trabajo de las llamadas CRO. Esto permitirá que los investigadores participen en mayor medida en el diseño de proyectos de interés regional o nacional.
- Debe fomentarse que los investigadores de proyectos patrocinados por IF participen en la elaboración de materiales científicos procedentes del ensayo clínico (publicaciones o diseño), así como en el análisis de los resultados obtenidos.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que 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.

Asociación entre el perfil inmunohistoquímico de la neoplasia intraepitelial de alto grado y del adenocarcinoma acinar de próstata

Mayra A. Dantés-Durán,^{1*} Edmundo E. Castelán-Maldonado¹ y Gerardo del C. Palacios-Saucedo²

¹Departamento de Anatomía Patológica; ²División de Investigación en Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, México

Resumen

Antecedentes: En el mundo, el carcinoma de próstata constituye la segunda causa de cáncer y la quinta causa de muerte por cáncer en hombres. **Objetivo:** Conocer el perfil inmunohistoquímico de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y del adenocarcinoma acinar de próstata. **Material y métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo de especímenes obtenidos por biopsia con aguja cortante y resección de próstata debido a diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata y neoplasia intraepitelial de alto grado, entre enero de 2015 y diciembre de 2020. Se realizaron microarreglos tisulares y, posteriormente, estudios de inmunohistoquímica para BCL2, EGFR, p53, Her2/neu y Ki67. Se realizó estadística descriptiva para analizar los factores clinicopatológicos; las variables cualitativas se compararon con prueba exacta de Fisher. **Resultados:** Se estudiaron 23 pacientes, ocho (34 %) con invasión angiolinfática, 14 (60.8 %) con invasión perineural, cinco (21.2 %) con prostatitis y cuatro (17.3 %) con hiperplasia fibroadenomatosa. Se observó expresión de HER2/neu ($p = 0.1023$), p53 ($p = 1$) y BCL2 ($p = 0.4136$). **Conclusión:** Se identificó mayor expresión de HER2/neu en la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y el adenocarcinoma acinar de próstata.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma acinar. Gleason. Neoplasia intraepitelial de próstata.

Association of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia immunohistochemical profile with acinar adenocarcinoma of the prostate

Abstract

Background: Prostate carcinoma is the second leading cause of cancer and the fifth cause of cancer death in men worldwide. **Objective:** To know high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate acinar adenocarcinoma immunohistochemical profiles. **Material and methods:** Observational, analytical, cross-sectional, retrospective study of specimens obtained by cutting needle biopsy and prostate resection from subjects diagnosed with acinar adenocarcinoma of the prostate and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia between January 2015 and December 2020. Tissue microarrays were performed and, subsequently, immunohistochemical studies for BCL2, EGFR, p53, Her2/neu and Ki67. Descriptive statistics were used to analyze clinicopathological factors. Qualitative variables were compared with Fisher's exact test. **Results:** Twenty-three patients were studied; eight (34%) with angiolymphatic invasion, 14 (60.8%) with perineural invasion, five (21.2%) with prostatitis, and four (17.3%) with fibroadenomatous hyperplasia. HER2/neu ($p = 0.1023$), p53 ($p = 1$) and BCL2 expression ($p = 0.4136$) was observed. **Conclusion:** HER2/neu increased expression was identified in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and acinar adenocarcinoma of the prostate.

KEYWORDS: Acinar adenocarcinoma. Gleason. Intraepithelial prostatic neoplasia.

*Correspondencia:

Mayra A. Dantés-Durán
E-mail: dantesmayra@gmail.com

Fecha de recepción: 13-07-2022

Fecha de aceptación: 11-10-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000232

Gac Med Mex. 2023;159:93-97

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Antecedentes

De acuerdo con las estimaciones del proyecto GLOBOCAN 2012, en el mundo el carcinoma de próstata es la segunda causa de cáncer y la quinta causa de muerte por cáncer en hombres.¹ De acuerdo con *Consumer Eroski*, revista española sobre temas de consumo, a partir de los 40 años el hombre puede tener problemas prostáticos; a los 50 años, más de la mitad presenta síntomas, los cuales afectan a 90 % de los hombres mayores de 80 años.² El Instituto Nacional de Salud Pública señala que la probabilidad de desarrollar cáncer de próstata se debe a factores modificables (índice de masa corporal, fumar, factores dietéticos, estilos de vida y comportamiento sexual) y no modificables (edad, historia familiar, raza, geografía y cambios genéticos).³⁻⁷

La escala de Gleason se basa en el patrón glandular del tumor, el cual en la observación microscópica se identifica en vista panorámica. Las características citológicas no desempeñan ningún papel en el grado del tumor. Los patrones arquitectónicos primario (predominante) y secundario (el segundo en cuanto a prevalencia) son identificados y se les asigna un grado de 1 a 5, de los cuales 1 es el más diferenciado.⁸

La neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grado se refiere a la proliferación de células glandulares epiteliales que muestran atipia citológica significativa dentro de los confines de los conductos prostáticos y los acinos; ha sido aceptada como principal lesión precursora del carcinoma de próstata invasivo, y es diagnosticada en hasta 5 % de las biopsias de próstata con aguja y en casi todas las muestras de prostatectomía radical.^{9,10}

La expresión de BCL2, p53 y el antígeno nuclear celular proliferante es menos frecuente en pacientes con adenocarcinoma acinar prostático de inicio precoz, lo que indica su papel secundario en el proceso temprano del desarrollo del cáncer de próstata.¹¹

Estudios recientes demuestran que la expresión nuclear de p53 es un marcador predictivo de recidiva después de cirugía, incluso en pacientes con hormonoterapia neoadyuvante, con un riesgo de recidiva de 90 % a los 36 meses.¹²

Al respecto, el hallazgo más importante es que la frecuencia de la expresión de la proteína p53 está correlacionada con estados más avanzados de cáncer de próstata.^{13,14} Por lo tanto, los pacientes que presentan tumores con expresión p53 alterada deben ser examinados con más cuidado, ya que están en

mayor riesgo de progresión tumoral y resultado desfavorable.¹⁵

El objetivo de este estudio es conocer los patrones de expresión de BCL2, EGFR, p53, Her2/neu y Ki67 en el adenocarcinoma acinar de próstata y la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico, en el que se incluyeron 46 muestras de biopsias con aguja cortante y especímenes de prostatectomías, obtenidas de 23 casos de adenocarcinoma acinar de próstata y neoplasia intraepitelial de alto grado atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante los años 2015 a 2020. Se realizó revisión microscópica de las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, correspondientes a muestras del archivo previamente fijadas con formol amortiguado a 10 % y embebidas en parafina.

Una vez confirmadas las características histopatológicas, se seleccionaron los bloques de parafina con muestras representativas del tumor y se realizó una matriz tisular; se obtuvieron cilindros de 2 mm de diámetro y los casos se colocaron de forma ordenada en el bloque receptor, así como el control positivo y negativo correspondiente. A la matriz tisular se le realizó inmunohistoquímica para BCL2, EGFR, p53, Her2/neu y Ki67 con equipo automatizado Leica Bond-III (Figura 1).

Con el programa SPSS Statistics versión 27 se llevó a cabo análisis estadístico descriptivo de los factores clinicopatológicos y las variables cualitativas se compararon con prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud con el registro 2021-1901-025.

Resultados

Se estudiaron 23 casos. La media de edad fue de 70.3 ± 8 años. La media de antígeno prostático fue de 84.54 ng/mL; ocho casos (34.7 %) presentaron invasión angiolinfática; 14 (60.8 %), invasión perineural; cinco (21.2 %), prostatitis; y cuatro (17.3 %), hiperplasia fibroadenomatosa.

Respecto a la puntuación de Gleason, nueve casos (39.1 %) presentaron una sumatoria de 4 + 3; con sumatorias 3 + 3, 3 + 4 y 5 + 4 se observaron tres

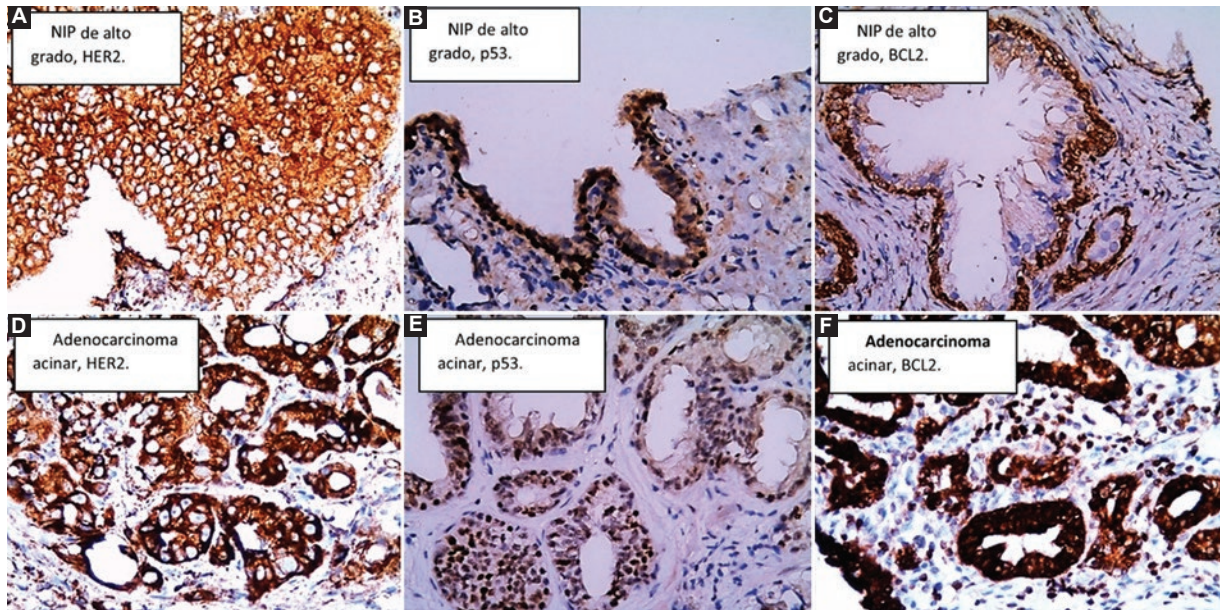


Figura 1. Patrón de expresión inmunohistoquímica en neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grado y adenocarcinoma acinar de próstata. Microscopía de campo claro. **A:** se observa positividad membranosa de HER2 en NIP de alto grado. **B:** positividad nuclear de p53 en NIP de alto grado. **C:** positividad citoplásmica de BCL2 en NIP de alto grado. **D:** positividad membranosa de HER2 en adenocarcinoma acinar. **E:** positividad nuclear de p53 en adenocarcinoma acinar. **F:** positividad citoplásmica de BCL2 en adenocarcinoma acinar.

casos en cada una; dos casos (8.7 %) sumaron 4 + 5; y con sumatorias de 4 + 4, 5 + 3 y 5 + 5 se observó un caso (4.3 %) en cada una. En cuanto al grado/grupo de la clasificación International Society of Urological Pathology (ISUP), seis casos (26 %) correspondieron a ISUP 5, dos (8.7 %) a ISUP 4, nueve (39.1 %) a ISUP 3, tres (13 %) a ISUP 2 y tres (13 %) a ISUP 1.

Se observó expresión de HER2 ($p = 0.1023$), p53 ($p = 1$) y BCL2 ($p = 0.4136$) en el adenocarcinoma acinar de próstata en comparación con la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado. La media de expresión de Ki67 fue de 5 ± 2 %. No se identificó expresión de EGFR.

Se encontró que la invasión angiolinfática estuvo asociada a un mayor grado/grupo ISUP ($p = 0.037$), y que el adenocarcinoma acinar de próstata grado/grupo ISUP 5 se asoció a mayor expresión de p53 ($p = 0.002$).

Discusión

En México, el cáncer de próstata representa la primera causa de cáncer y de mortalidad por cáncer en hombres.¹ De acuerdo con *Consumer Eroski*, a partir de los 40 años el hombre puede presentar problemas prostáticos; a los 50 años, más de la mitad manifiesta síntomas y a partir de los 80 años, 90 % de los hombres los experimenta.²

La escala de Gleason fue desarrollada en la década de 1960 y continúa siendo el predictor más consistente del desenlace en pacientes diagnosticados con este tipo de cáncer. La escala de Gleason se basa en el patrón glandular del tumor, el cual en la observación microscópica se identifica en vista panorámica. Las características citológicas no desempeñan ningún papel en el grado del tumor. Se identifican los patrones arquitectónicos primario (predominante) y secundario (el segundo en cuanto a prevalencia) y se les asigna un grado de 1 a 5, siendo 1 el más diferenciado.⁸

En el presente estudio se evaluaron 23 casos de adenocarcinoma acinar de próstata, que a su vez presentaban neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, con el fin de determinar la expresión de p53, BCL2, HER2, EGFR y Ki67 en las lesiones premaligna y maligna en un mismo paciente (Tabla 1).

Actualmente se realizan estudios para definir qué perfil inmunohistoquímico y molecular aporta más información sobre el pronóstico de vida en esos pacientes. McDonnell *et al.*, en un trabajo en el que evaluaron inmunohistoquímicamente el carcinoma de próstata, relacionaron inicialmente el BCL-2 con la aparición de cáncer de próstata independiente de andrógenos.¹¹ La inmunexpresión de p53 en cáncer de próstata es indicador de peor pronóstico incluso con grado histológico bajo o moderado. La expresión de BCL2, p53 y

Tabla 1. Nivel de expresión de HER2, BCL2 y p53 en 23 pacientes con adenocarcinoma acinar de próstata y neoplasia intraepitelial de alto grado

Proteína	NIP de alto grado				Adenocarcinoma acinar				p
	Expresión				Expresión				
	Positiva		Negativa		Positiva		Negativa		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
HER 2	9	39	14	60	10	43	13	56	0.10
BCL2	13	56	10	43	11	47	12	52	0.41
p53	11	47	12	52	15	65	8	34	1

NIP: neoplasia intraepitelial prostática.

antígeno nuclear celular proliferante es menos frecuente en pacientes con adenocarcinoma acinar prostático de inicio precoz, lo que indica su papel secundario en el desarrollo temprano del cáncer de próstata. El hallazgo más importante consiste en que la frecuencia de expresión de la proteína p53 está correlacionada con estados más avanzados de cáncer de próstata. Por lo tanto, los pacientes que presentan tumores con expresión de p53 alterada deben ser seguidos con más cuidado, ya que están en mayor riesgo de progresión tumoral y resultado desfavorable.¹⁵

En 2001, Al-Maghrabi *et al.* realizaron un estudio en el cual identificaron 35 especímenes de prostatectomía con carcinoma prostático en los que observaron focos entremezclados de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y al mismo tiempo focos completamente separados de los focos de cáncer y mezclados con epitelio benigno. Las áreas de carcinoma prostático que resultaron negativas a p53 también resultaron negativas en los focos de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado.¹⁴ A diferencia de lo anterior, en el presente estudio, cuatro de los 23 casos mostraron positividad para p53 en los focos de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y no mostraron expresión en el adenocarcinoma acinar.

Colombel *et al.* encontraron que la expresión de BCL2 se ha detectado en proporciones más altas en neoplasia intraepitelial prostática y adenocarcinoma acinar de próstata que surgieron después de ablación androgénica, en hiperplasia benigna y tumores no tratados, respectivamente.¹¹ Por tanto, el perfil de las células fetales (positividad a citoqueratinas 18 y 19, EGFR y BCL2 y carencia de p27) indica que son un blanco potencial para la transformación neoplásica y que es raro encontrarlas en la próstata normal.⁶ En 2004,

Foseca *et al.* demostraron que la expresión del oncogén HER2/neu se produce en un número significativo de pacientes con cáncer de próstata precoz, lo que sugiere su participación al inicio de la carcinogénesis local.¹⁵

Este estudio se enfocó en demostrar la correlación entre el perfil inmunohistoquímico de lesiones maligna y premaligna en un mismo paciente, comparando la expresión de los marcadores mencionados en la neoplasia intraepitelial prostática y el adenocarcinoma acinar de próstata. Se observó mayor expresión de HER2 en la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y en el adenocarcinoma acinar de próstata, aun cuando se dispuso de un número reducido de casos, lo cual constituyó la principal limitación de esta investigación. A pesar de la muestra limitada, se obtuvieron resultados cercanos a la significación estadística, por lo cual se sugiere realizar un estudio subsecuente con una mayor número de casos.

Financiamiento

La presente investigación no recibió financiamiento de ningún tipo.

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 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. Instituto Nacional de Salud Pública. [Internet]. Mortalidad por cáncer de próstata en México a lo largo de tres décadas. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020. [Consultado el 25 marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.insp.mx/avisos/4189-cancer-prostata-mx.html>.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Comunicado de prensa núm. 525/18. 31 de octubre de 2018. [Consultado el 25 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/DEFUNCIONES2017.pdf>
3. Instituto Nacional de Salud Pública [Internet]. Cáncer de próstata. Instituto Nacional de Salud Pública: 2021. [Consultado 25 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.insp.mx/infografias/cancer-prostata.html>.
4. Jínez-Sorroza LD, Sorroza-Rojas NA, Barberan-Torres JP, Jínez-Jínez HE. Factores de riesgo de cáncer de próstata: Revisión de Literatura. RECI-MUNDO. 2017;1(5),893-943.

- Torres-Sánchez LE, Espinoza-Giacinto R, Rojas-Martínez R, Escamilla-Núñez C, Vázquez-Salas RA, Campuzano JC, Lazcano-Ponce E. Prostate cancer mortality according to marginalization status in Mexican states from 1980 to 2013. *Salud Publica Mex.* 2016;58:179-86.
- Pacheco-Díaz IE. Determinación inmunohistoquímica de las proteínas basales en el PIN de alto grado y en el carcinoma de próstata. Tesis de doctorado, Universidad Autónoma de Madrid, 2012.
- American Cancer Society [Internet]. Factores de riesgo para el cáncer de próstata; 2020. [Consultado el 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
- Bolaños PM, Chacón CA. Escala patológica de Gleason para el cáncer de próstata y sus modificaciones. *Med Leg.* 2017;34(1):237-43.
- Srigley JR, Delahunt B, Samaratunga H, Billis A, Cheng L, Clouston D, et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology.* 2019; 51(5):463-73.
- Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2018;31(S1):S71-9.
- Catz SD, Johnson JL. BCL-2 in prostate cancer: a minireview. *Apoptosis.* 2003;8(1):29-37.
- Torres IR. Últimos avances anatomopatológicos en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata. *Arch Esp Urol.* 2006;59(10):1.089-110.
- Mayora A, Arvelo F. Cáncer de próstata y apoptosis. *Invest Clin.* 2011;52(4):376-96.
- Al-Maghrabi J, Vorobyova L, Chapman W, Jewett M, Zielenska M, Squire J. p53 alteration and chromosomal instability in prostatic high-grade intraepithelial neoplasia and concurrent carcinoma: analysis by immunohistochemistry, interphase in situ hybridization, and sequencing of laser-captured microdissected specimens. *Mod Pathol.* 2001;14(12):1252-62.
- Fonseca GN, Srougi M, Moreira KR, Nesrallah LJ, Ortiz V. The role of HER2/neu, BCL2, p53 genes and proliferating cell nuclear protein as molecular prognostic parameters in localized prostate carcinoma. *Sao Paulo Med J.* 2004;122(3):124-7.

Factores de riesgo para infecciones asociadas al cuidado de la salud en recién nacidos sometidos a cirugía en una unidad de cuidados intensivos neonatales

Heladia García,¹ Guadalupe Miranda-Novales,^{1*} Luis M. Lorenzo-Hernández² y Angélica Tinoco-de Luna²

¹Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia; ²Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: Las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) son causa frecuente de morbilidad y mortalidad. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de IAAS en recién nacidos (RN) sometidos a cirugía. **Material y métodos:** Estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Los casos fueron RN sometidos a cirugía, con IAAS y los controles, RN sometidos a cirugía sin IAAS. Se registraron datos perinatales, uso de profilaxis antimicrobiana, de catéter venoso central (CVC), ventilación mecánica, nutrición parenteral y sondas; edad y peso al momento de la cirugía, tipo de cirugía, clasificación de la herida quirúrgica, duración de la cirugía, número de procedimientos quirúrgicos y tipo de infección. Se realizó análisis univariado y multivariado. **Resultados:** Se incluyeron 71 casos y 142 controles. Las IAAS más frecuentes fueron las infecciones sanguíneas (36.6 %); los principales microorganismos aislados en hemocultivos fueron cocos grampositivos. Los factores de riesgo asociados a IAAS en el análisis multivariado fueron duración del CVC > 8 días (RMA = 17.2), ≥ 2 intervenciones quirúrgicas (RMA = 16.5) y cirugía abdominal (RMA = 2.6). **Conclusiones:** Los RN sometidos a cirugía, principalmente aquellos con factores de riesgo, requieren vigilancia estrecha durante el posoperatorio. El CVC debe ser retirado tan pronto sea posible.

PALABRAS CLAVE: Catéter venoso central. Cirugía. Estudio de casos y controles. Infecciones asociadas al cuidado de la salud. Recién nacido.

Risk factors for healthcare-associated infections in newborns after surgery in a neonatal intensive care unit

Abstract

Background: Healthcare-associated infections (HAIs) are a common cause of morbidity and mortality. **Objective:** To identify the risk factors for the development of HAIs in newborns (NBs) undergoing surgery. **Material and methods:** Nested case-control study. Cases were NBs undergoing surgery with HAIs, while controls were NBs undergoing surgery with no HAIs. Perinatal data, use of antimicrobial prophylaxis, use of central venous catheter (CVC), mechanical ventilation, parenteral nutrition, and other medical devices were recorded, as well as age and weight at the time of surgery, type of surgery, surgical wound classification, duration of surgery, number of surgical procedures, and type of infection. Univariate and multivariate analyses were performed. **Results:** Seventy-one cases and 142 controls were included. The most frequent HAI was bloodstream infection (36.6%); the main microorganisms isolated in blood cultures were gram-positive cocci. The risk factors

*Correspondencia:

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

Fecha de recepción: 16-08-2022

Fecha de aceptación: 14-10-2022

DOI: 10.24875/GMM.M22000746

Gac Med Mex. 2023;159:98-105

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

associated with HAIs in the multivariate analysis were CVC duration > 8 days (aOR = 17.2), ≥ 2 surgical interventions (aOR = 16.5) and abdominal surgery (aOR = 2.6). **Conclusions:** NBs undergoing surgery, mainly those with risk factors, require close monitoring during the postoperative period. CVC should be withdrawn as soon as possible.

KEYWORDS: Central venous catheter. Surgery. Case-control study. Healthcare-associated infections. Newborn.

Antecedentes

Las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) constituyen una de las causas más importantes de morbilidad, mortalidad y hospitalización prolongada en los recién nacidos (RN) hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), especialmente en los RN prematuros y de bajo peso al nacimiento; a largo plazo se han asociado a mayor riesgo de discapacidad.¹⁻³ Las tasas de incidencia de IAAS se registran desde 0.25 hasta 45.4 por 1000 días-paciente.⁴⁻⁷

Los RN que ameritan algún procedimiento quirúrgico parecen tener mayor riesgo. El porcentaje de pacientes hospitalizados en una UCIN que requieren intervenciones quirúrgicas va desde 18.5 % hasta 87 %.⁸⁻¹⁰ Las IAAS más comunes son bacteriemia, neumonía e infección del sitio quirúrgico (ISQ).^{5,6}

Las publicaciones sobre los factores de riesgo para el desarrollo de IAAS en los RN que requieren cirugía se enfocan a cierto tipo de infecciones, sobre todo del sitio quirúrgico y sanguíneas, o a procedimientos específicos, como cirugía cardíaca.¹¹⁻¹⁶ Sin embargo, existen pocos estudios publicados sobre factores de riesgo asociados a IAAS que aborden todas las infecciones y todos los procedimientos quirúrgicos.¹¹

Objetivo

Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de IAAS en recién nacidos quirúrgicos en una unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel de atención.

Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de RN sometidos a cirugía en la UCIN del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México, México. El estudio fue aprobado por el comité local de investigación y ética del Hospital de Pediatría con el número de registro R-2016-3603-49.

Para el cálculo del tamaño de muestra se usó una fórmula para diseño de casos y controles, con los siguientes parámetros: nivel de confianza de 95 %, poder de 80 %, relación caso-control de 1:2 y frecuencia de exposición en los casos de 80 %; se usó la variable prematuridad para la infección del torrente sanguíneo, de acuerdo con el estudio de Romanelli,¹⁵ con una razón de momios de 3.7. Se obtuvo un tamaño mínimo de muestra de 117 individuos (39 casos y 78 controles).

La población de estudio estuvo constituida por todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente, hospitalizados en la UCIN de mayo de 2016 a noviembre de 2017.

Se definió como caso al neonato intervenido quirúrgicamente que desarrolló algún tipo de IAAS durante el periodo posoperatorio. Un individuo de control fue un neonato seleccionado aleatoriamente intervenido quirúrgicamente y que no desarrolló IAAS.

Los casos reunieron los siguientes criterios de inclusión: RN intervenidos quirúrgicamente quienes desarrollaron IAAS dentro de los 30 días posteriores a la cirugía, de acuerdo con los criterios establecidos por los CDC (Centers for Disease Control and Prevention).¹⁷ En los sujetos de control se establecieron los siguientes: RN intervenidos quirúrgicamente que no desarrollaron IAAS dentro de los 30 días posteriores a la cirugía. Se decidió excluir a los pacientes con una infección en curso al momento de la cirugía, aquellos que fallecieron en las primeras 48 horas posteriores a la cirugía, a quienes se les colocó un sistema de derivación ventriculoperitoneal, RN con sospecha de infección, pero con cultivos negativos; así como los RN intervenidos quirúrgicamente en otro hospital.

Se incluyeron las siguientes infecciones: neumonía, neumonía asociada al uso de ventilador, sepsis, infección del torrente sanguíneo relacionada con catéter venoso central, ISQ, endocarditis e infección de vías urinarias. En los pacientes que desarrollaron más de una infección, solo se analizó la primera infección. Todas las infecciones fueron diagnosticadas de acuerdo con los criterios establecidos por los CDC.

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos. Se registraron las siguientes variables: edad gestacional,

Tabla 1. Características de los recién nacidos con y sin infecciones asociadas con la atención a la salud (IAAS)

Variable	Neonatos con IAAS (n = 71)		Neonatos sin IAAS (n = 142)		p*
	n	%	n	%	
Sexo					1.0**
Masculino	41	57.7	82	57.7	
Femenino	30	42.3	60	42.3	
VMA antes de la cirugía (sí)	52	73.2	79	55.6	0.01**
CVC (sí)	71	100	106	74.6	0.0001**
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Edad gestacional (semanas)	36	32-38	37	30-38	0.80
Peso al nacimiento (g)	2290	1520-2900	2417	1253-3077	0.80
Edad al ingreso a UCIN (días)	9	1-26	17	4-29	0.002
Edad a la cirugía (días)	13	6-33	20	7-35	0.07
Peso al momento de la cirugía (g)	2300	1555-2800	2452	1672-2972	0.20
Hospitalización en UCIN precirugía (días)	11	5-26	18	6-28	0.15
Hospitalización en UCIN poscirugía (días)	36	23-55	7	7-14	0.0001
VMA total (días)	23	12-57	5	2-20	0.0001

*Prueba U de Mann-Whitney. **Prueba de chi cuadrada de Mantel-Haenszel.
CVC: catéter venoso central; RIC; rango intercuartílico; VMA, ventilación mecánica asistida.

peso al nacer, edad al ingreso a la UCIN, malformaciones congénitas, comorbilidades, edad y peso al momento de la cirugía, profilaxis antimicrobiana, cirugía realizada, tipo de abordaje quirúrgico (cirugía de mínima invasión o cirugía abierta), tipo de herida quirúrgica (limpia, limpia contaminada, contaminada y sucia),¹⁸ duración de la cirugía, complicaciones durante la cirugía, uso de derivación cardiopulmonar y cierre esternal diferido en cirugía cardíaca, número de cirugías por paciente, tiempo de uso del catéter venoso central (CVC), duración de la ventilación mecánica asistida (VMA), días de la nutrición parenteral total (NPT), tiempo de hospitalización previo a la cirugía, desarrollo de IAAS, sitio de la infección, microorganismo aislado en los cultivos, tiempo de hospitalización total en la UCIN, condición de egreso (vivo o muerto) y causa de muerte.

En los pacientes dados de alta antes de los 30 días posteriores a la cirugía, el seguimiento se realizó en forma ambulatoria.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo estadística descriptiva: frecuencias simples, porcentajes, mediana y rango intercuartílico. Para la comparación de grupos se usó chi cuadrada para las variables cualitativas y U-Mann-Whitney para las cuantitativas. Como medida de asociación, en el

análisis univariado se calculó la razón de momios, el intervalo de confianza de 95 % y chi cuadrada de Mantel-Haenszel. Las variables con $p \leq 0.20$ en el análisis univariado se sometieron a análisis de regresión logística no condicionada. La significación estadística se fijó en $p < 0.05$. Las variables cuantitativas se dicotomizaron usando curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) para establecer el mejor punto de corte. Para el análisis de los datos se usó el programa estadístico SPSS versión 23.0 (IBM Corp., Armonk, New York, Estados Unidos).

Resultados

En el periodo comprendido entre el 1 de mayo de 2016 y el 30 de noviembre de 2017, ingresaron 528 pacientes a la UCIN. De estos pacientes, 280 fueron sometidos a cirugía, por lo que se integraron a la cohorte; de esta, se seleccionaron 213 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 71 casos (con IAAS) y 142 controles (sin IAAS).

En la Tabla 1 se muestran las características generales de los pacientes: la mediana de la edad gestacional fue similar para los casos y los controles, predominó el sexo masculino en ambos grupos, la edad de ingreso a la UCIN fue mayor en los RN del grupo de control, con diferencia estadísticamente

Tabla 2. Tipo de procedimientos quirúrgicos (n = 213)

Procedimiento quirúrgico	Neonatos con IAAS (n = 71)		Neonatos sin IAAS (n = 142)	
	n	%	n	%
Cirugía de cuello y tórax	37	52.1	100	70.4
Cardiaca*	18	25.4	41	28.9
Ligadura de conducto arterioso permeable	10	14.1	41	28.9
Reparación de hernia diafragmática congénita	4	5.6	4	2.8
Reparación de AE/FTE	3	4.2	3	2.1
Otras	2	2.8	11	7.7
Cirugía abdominal	34	47.8	42	29.6
Funduplicatura/gastrostomía	8	11.3	14	9.9
Cierre de gastrosquisis	6	8.4	3	2.1
Cierre de onfalocele	0	0	3	2.1
Ileostomía**	5	7.0	2	1.4
Reparación de atresia duodenal	5	7.0	3	2.1
Laparotomía exploradora	4	5.6	5	3.5
Colostomía	2	2.8	2	1.4
Otras	4	5.6	10	7.0
Tipo de herida quirúrgica				
Limpia	45	63.4	110	77.5
Limpia contaminada	13	18.3	24	16.9
Contaminada	10	14.1	6	4.2
Sucia	3	4.2	2	1.4

AE/FTE: atresia de esófago/fistula traqueoesofágica; IAAS: infección asociada a la atención de la salud.

*Con derivación cardiopulmonar, 13/18 (72.2 %) en neonatos con IAAS y 14/41 (34.1 %) en neonatos sin IAAS.

**En el grupo de casos, cuatro con enterocolitis necrosante y uno con atresia intestinal; en el grupo control, dos con atresia intestinal.

significativa ($p = 0.02$). No hubo diferencia en el tiempo de hospitalización antes de la cirugía en ambos grupos. El uso de VMA antes de la cirugía fue mayor en el grupo de casos. Se instaló CVC en 83 % de los RN ($n = 177$); el principal sitio en los casos fue la vena yugular interna (46.5 %), mientras que en los RN de control, la vena basilica (35.8 %).

En la Tabla 2 se describe el tipo de procedimiento quirúrgico; 47.8 % de los neonatos del grupo de casos y 29.6 % del grupo de control fueron intervenidos de cirugía abdominal. La clasificación de la herida quirúrgica fue limpia en 63.4 % *versus* 77.5 % y limpia contaminada en 18.3 % *versus* 16.9 %, en el grupo de casos y controles, respectivamente. En 15 neonatos se realizó cirugía mínimamente invasiva, siete en el grupo de casos y ocho en el grupo de control.

El 48 % de los RN de los casos requirió más de una cirugía, en comparación con solo 4.9 % del grupo de control. La mortalidad en el grupo total fue de 15.9 %; en los RN con IAAS, 14.1 % (10/71); y en los RN del grupo de control, 14.8 % (21/142). La p fue 0.59. En 80 % de los RN con IAAS, la causa de muerte fue choque séptico y en 90.5 % de los controles, choque cardiogénico.

La mediana del tiempo desde la realización de la cirugía hasta el inicio de la IAAS fue seis días (rango de 3 a 25). La duración de la hospitalización posterior a la cirugía fue mayor en los RN con IAAS comparados con los RN del grupo de control, con una mediana de 36 días y siete días, respectivamente.

La infección del torrente sanguíneo relacionada con CVC fue la IAAS más frecuente, seguida de sepsis y neumonía asociada a ventilación. De las 71 IAAS, solo siete (9.9 %) correspondieron a ISQ. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en los hemocultivos fueron cocos grampositivos (38 %), entre los que predominó *Staphylococcus coagulasa negativo* (Tabla 3).

En la Tabla 4 se describen los factores de riesgo asociados a IAAS en el análisis univariado. Las variables con un valor de $p \leq 0.20$ se sometieron a análisis de regresión logística no condicionada, en el cual los factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de IAAS fueron duración del CVC mayor de ocho días, dos o más cirugías por paciente y cirugía abdominal (Tabla 5).

Discusión

Debido a que los datos clínicos de infección, en particular de sepsis, son inespecíficos en los RN, en el grupo

Tabla 3. Tipo de infecciones asociadas a la atención de la salud posquirúrgicas y microorganismos aislados y origen de la muestra en 71 recién nacidos

Tipo de IAAS	n	%		
Infección del torrente sanguíneo relacionada con CVC	26	36.6		
Sepsis	25	35.2		
Neumonía asociada con el ventilador	12	16.9		
Infección de sitio quirúrgico	7	9.9		
Infección de vías urinarias	1	1.4		
Microorganismo aislado	Sangre	Aspirado bronquial	Aspirado de SQ	Orina
	n	n	n	n
Cocos grampositivos	27 (38 %)	5 (7.0 %)	3 (4.2 %)	0
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	18	3	1	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	1	1	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	-	-	-
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1	1	-
Bacilos gramnegativos	19 (26.8 %)	4 (5.6 %)	3 (4.3 %)	1 (1.4 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	2	-	-
<i>Escherichia coli</i>	5	2	2	-
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	3	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	2	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	-	1	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	-	-	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	-	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	-	1
Polimicrobianos	4 (5.6 %)	3 (4.3 %)	1 (1.4 %)	0
Levaduras	1 (1.4 %)	-	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	1	-	-	-
Total	51 (71.8 %)	12 (16.9 %)	7 (9.9 %)	1 (1.4 %)

CVC: catéter venoso central; SQ: sitio quirúrgico.

de casos de este estudio solo se incluyeron pacientes con IAAS confirmada clínica y microbiológica. Las principales causas microbiológicas de infecciones, como en otros reportes, fueron cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, casi en la misma proporción.^{2,9,11}

Los factores de riesgo independientes asociados a las IAAS en este grupo de neonatos quirúrgicos fueron dos o más cirugías por paciente, cirugía abdominal y uso de CVC por más de ocho días. En el estudio de Romanelli *et al.*,¹⁵ el único factor de riesgo independiente fue el tiempo de uso de la nutrición parenteral, pero el único desenlace registrado fue la sepsis.

La infección del torrente sanguíneo relacionada con CVC fue la principal IAAS, el uso del CVC por más de 8 días aumentó el riesgo en 17.2. En el estudio de Bezzio *et al.*,¹⁹ en el que incluyeron niños sometidos a cirugía cardíaca, el uso de CVC durante siete a 10 días se asoció a incremento del riesgo de 6.2 para infección

relacionada con líneas vasculares. La vena subclavia fue el sitio más frecuente de instalación del CVC, a diferencia del presente estudio, en el que el sitio de instalación más frecuente fue la vena yugular interna. La manipulación frecuente del catéter para la administración de fármacos y nutrición parenteral en pacientes críticos explica en parte el riesgo tan elevado.²⁰

La necesidad de más de una cirugía durante la misma hospitalización incrementó el riesgo de desarrollar IAAS. En el metaanálisis de Catania *et al.*¹² se reportó que tener más de dos procedimientos quirúrgicos fue un factor asociado a ISQ. La UCIN donde se realizó el presente estudio es una unidad médico-quirúrgica de referencia, y un alto porcentaje de los pacientes presenta malformaciones congénitas, además de requerir frecuentemente más de una cirugía debido a múltiples malformaciones o complicaciones de la primera cirugía. Por ejemplo, los neonatos

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a IAAS en neonatos quirúrgicos en el análisis univariado

	Casos (n = 71)	Controles (n = 142)	RM	IC 95 %	p
Relacionados con el recién nacido					
Peso al momento de la cirugía (\leq 2000 g)	31	43	1.7	0.99-3.2	0.05
Malformaciones congénitas (sí)	49	89	1.4	0.8-2.2	0.22
Peso al nacimiento ($<$ 2500 g)	43	78	1.3	0.7-2.2	0.43
Prematurez (\leq 36 semanas)	37	70	1.1	0.63-1.9	0.7
Sin profilaxis antibiótica quirúrgica	16	28	1.1	0.5-2.3	0.6
Sexo (masculino)	41	82	1.0	0.52-1.8	1.0
Comorbilidad (sí)	31	63	0.97	0.5-1.7	0.9
Edad al momento de la cirugía ($>$ 10 días)	41	98	0.6	0.3-1.1	0.10
Relacionados con el procedimiento					
Número de cirugías (\geq 2)	34	7	17.7	7.2-43.2	0.0001
Clasificación de la herida quirúrgica (C y S)	13	8	3.7	1.4-9.5	0.003
Cierre esternal diferido	12	8	3.4	1.3-8.7	0.008
Cirugía abdominal	34	36	2.7	1.4-4.9	0.001
Derivación cardiopulmonar	13	14	2.0	0.9-4.6	0.08
Duración de la cirugía ($>$ 180 minutos)	38	66	1.3	0.7-2.3	0.33
Cirugía cardíaca	19	40	0.9	0.5-1.7	0.82
Cirugía abierta	64	134	0.5	0.19-1.5	0.20
Relacionados con el manejo					
Catéter urinario	25	18	3.7	1.87-7.4	0.0001
NPT ($>$ 7 días)	41	48	2.6	1.4-4.8	0.001
Duración VMA prequirúrgica ($>$ 3 días)	45	60	2.3	1.3-4.2	0.004
Duración total VMA ($>$ 7 días)	60	62	7.0	3.4-14.5	0.0001
Duración CVC prequirúrgica ($>$ 3 días)	32	44	1.8	1.1-3.3	0.04
Duración total CVC ($>$ 8 días)	68	64	27.6	8.2-71.9	0.0001

CVC: catéter venoso central; C y S: contaminada y sucia; IAAS: infección asociada con la atención de la salud; IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %; NPT: nutrición parenteral total; RM: razón de momios; VMA: ventilación mecánica asistida.

Tabla 5. Factores de riesgo independientes asociados a IAAS en RN quirúrgicos en el análisis multivariado

Variable	RMa	IC 95 %	p*
Duración del CVC ($>$ 8 días)	17.2	3.8-49.1	0.001
Número de cirugías por paciente (\geq 2)	16.5	5.8-42.1	0.0001
Cirugía abdominal	2.6	1.2-6.6	0.04

CV: catéter venoso central; IAAS: infección asociada a la atención de la salud; IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %. RMa: razón de momios ajustada. *Chi cuadrada de Mantel-Haenszel.

con atresia esofágica o hernia diafragmática congénita posteriormente necesitan funduplicatura, o los neonatos con enterocolitis necrosante a quienes se realiza ileostomía o que desarrollan estenosis intestinal requerirán una segunda cirugía.

Otro factor asociado a las IAAS en este estudio fue la cirugía abdominal. Woldemicael *et al.*¹⁴ informaron que los procedimientos gastrointestinales representaron un factor de riesgo independiente para ISQ. Segal *et al.*²¹ reportaron que la cirugía abdominal, principalmente la reparación de gastrosquisis y las laparotomías, constituyó el procedimiento asociado a mayor

frecuencia de ISQ. En la revisión sistemática de Catania,¹² la cirugía abdominal también se asoció a mayor riesgo de ISQ. En el estudio de Dahan *et al.*,²² la presencia de patología intraabdominal activa siete días antes del inicio de la infección del torrente sanguíneo asociada a línea vascular constituyó un factor de riesgo (RM = 5.9, IC 95 % = 2.51-14.05), pero no la cirugía abdominal. Estas patologías incluyeron enterocolitis necrosante, gastrosquisis, onfalocelo y perforaciones intestinales, entre otras. En un estudio previo realizado en la misma unidad, la cirugía abdominal se encontró como un factor de riesgo para infección del torrente sanguíneo relacionada con CVC en neonatos quirúrgicos.²³ Las alteraciones en la integridad del tracto gastrointestinal pueden conducir potencialmente a la traslocación bacteriana y, por lo tanto, al desarrollo de bacteriemia.²²

En contraste con lo reportado en el metaanálisis de Catania *et al.*¹² la duración de la cirugía no fue un factor asociado a IAAS. El porcentaje de pacientes con duración de la cirugía mayor de 180 minutos fue similar en los grupos de casos y controles (53 % *versus* 46 %, respectivamente, $p > 0.05$). Rojo *et al.*¹³

informaron que no encontraron una mayor frecuencia de ISQ en cirugías más largas.

Tanto la edad gestacional como el peso al nacer fueron similares en los RN de ambos grupos ($p > 0.05$) y varios estudios han reportado estas características como factores de riesgo para IAAS en RN quirúrgicos y no quirúrgicos.^{5,9,10} En el metaanálisis de Wang *et al.*⁴ se reportó que el peso corporal fue el factor de riesgo independiente más importante para el desarrollo de IAAS en las UCIN.

La profilaxis antimicrobiana con una cefalosporina de primera generación se utilizó en la mayoría de los neonatos incluidos (80 %), la falta de su administración no fue un factor asociado al desarrollo de IAAS. En la revisión sistemática de Catania,¹² tampoco se encontró que el uso de profilaxis antimicrobiana disminuyera el riesgo de IAAS. Sin embargo, existen recomendaciones estandarizadas para su uso y los beneficios han sido demostrados anteriormente.²⁴

Una de las limitaciones de este estudio estribó en que los resultados solo pueden extrapolarse a pacientes con características y comorbilidades similares. Una de las fortalezas es que solo se incluyeron infecciones documentadas clínica y microbiológicamente, para evitar el sobrediagnóstico.

Las intervenciones son importantes para reducir el riesgo de IAAS. El uso de CVC debe limitarse, especialmente en cirugías que no implican tiempos de ayuno prolongados o pacientes que no necesitan fármacos inotrópicos.

Conclusiones

Los RN que requieren cirugía, principalmente aquellos con factores de riesgo, deben recibir cuidados especiales y un estrecho seguimiento durante el posoperatorio. Se deben reforzar las estrategias preventivas en todas las UCIN en las cuales se atiende a estos pacientes, para reducir el desarrollo de complicaciones infecciosas. Es obligatorio el pronto retiro del CVC.

Agradecimientos

A la doctora Carmen Licon Islas, por su apoyo y contribución en el artículo.

Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento de agencias de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de sujetos humanos y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en humanos o animales para este estudio.

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

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

Bibliografía

1. Sadowska-Krawczenko I, Jankowska A, Kurylak A. Healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit. *Arch Med Sci.* 2012; 8:854-8.
2. Scamardo MS, Dolce P, Esposito EP, Raimondi F, Triassi M, Zarrilli R. Trends, risk factors and outcomes of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2013-2017. *Ital J Pediatr.* 2020;46:34-44.
3. Alshaikh B, Yusuf K, Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2013;33:558-64.
4. Wang L, Du KN, Zhao YL, Yu YJ, Sun L, Jiang HB. Risk factors of nosocomial infection for infants in neonatal intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2019;25:8213-20.
5. Hsu HE, Mathew R, Wang R, Broadwell C, Horan K, Jin R, et al. Health care-associated infections among critically ill children in the US, 2013-2018. *JAMA Pediatr.* 2020;174:1176-83.
6. Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M, Suetens C, et al. Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:381-9.
7. Gkentzi D, Kortsalioudaki C, Cailles BC, Zaoutis T, Kopsidas J, Tsolia M, et al. Epidemiology of infections and antimicrobial use in Greek neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F293-7.
8. Mokaddas E, Shetty SA, Abdullah AA, Rotimi V. A 4-year prospective study of septicemia in pediatric surgical patients at a tertiary care teaching hospital in Kuwait. *J Pediatr Surg.* 2011;46:679-84.
9. Wójkowska-Mach J, Helwich E, Borszewska-Kornacka M, Gadzinowski J, Gluczynska E, Kordek A, et al. Infections reported in newborns with very low weight who required surgical treatment. Data from the Polish Neonatology Surveillance Network. *Med Wieku Rozwoj.* 2013;17:143-50.
10. Kessler U, Ebnetter M, Zachariou Z, Berger S. Postoperative sepsis in infants below 6 months of age. *World J Pediatr.* 2009;5:113-7.
11. Shankar KR, Brown D, Hughes J, Lamont GL, Losty PD, Lloyd DA, et al. Classification and risk-factor analysis of infections in a surgical neonatal unit. *J Pediatr Surg.* 2001;36:276-81.
12. Catania VD, Boscarelli A, Lauriti G, Morini F, Zani A. Risk factors for surgical site infection in neonates: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2019;7:101-11.
13. Rojo R, Fanjul M, García-Casillas MA, Corona C, Tardáguila AR, Zornoza M, et al. Surgical wound infections in newborns: analysis of risk factors. *Cir Pediatr.* 2012;25:129-34.
14. Woldemicael AY, Bradley S, Pardy C, Richards J, Trerotoli P, Giuliani S. Surgical site infection in a tertiary neonatal surgery centre. *Eur J Pediatr Surg.* 2019;29:260-5.
15. Romanelli RM, Anchieta LM, Carvalho EA, Glória e Silva LF, Nunes RV, Mourão PH, et al. Risk factors for laboratory-confirmed bloodstream infection in neonates undergoing surgical procedures. *Braz J Infect Dis.* 2014;18:400-5.
16. Levy I, Ovadia B, Erez E, Rinat S, Ashkenazi S, Birk E, et al. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors. *J Hosp Infect.* 2003;53:111-6.

17. Types of healthcare-associated infections [Internet]. EEUU: Centers for Disease Control and Prevention; 2022.
18. Zinn JL. Surgical wound classification: communication is needed for accuracy. *AORN J*. 2012;95:274-8.
19. Bezzio S, Scolfaro C, Broglio R, Calabrese R, Mignone F, Abruzzese PA, et al. Prospective incidence study of bloodstream infection in infants and children with central venous catheters after cardiac surgery in Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:698-701.
20. Mahieu LM, De Dooy JJ, Lenaerts AE, Ieven M, De Muynck AO. Catheter manipulations and the risk of catheter-associated bloodstream infection in neonatal intensive care unit patients. *J Hosp Infect*. 2001; 48:20-6.
21. Segal I, Kang C, Albersheim SG, Skarsgard ED, Lavoie PM. Surgical site infections in infants admitted to the neonatal intensive care unit. *J Pediatr Surg*. 2014;49:381-4.
22. Dahan M, O'Donnell S, Hebert J, Gonzales M, Lee B, Chandran AU, et al. CLABSI risk factors in the NICU: potential for prevention: a PICNIC study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1446-52.
23. García H, Romano-Carro B, Miranda-Novales G, González-Cabello HJ, Núñez-Enríquez JC. Risk factors for central line-associated bloodstream infection in critically ill neonates. *Indian J Pediatr*. 2019; 86:340-6.
24. Laituri C, Arnold MA. A standardized guideline for antibiotic prophylaxis in surgical neonates. *Semin Pediatr Surg*. 2019;28:53-6.

Nuevo sistema de calificación diagnóstica para apendicitis pediátrica basado en parámetros hematológicos ajustados por edad y sexo

Bahattin Aydoğdu,^{1*} Mustafa Azizoğlu,¹ Serkan Arslan,¹ Gülay Aydoğdu,² Erol Basuguy,¹ Fikret Salık,³ Mustafa Ökten¹ y Mehmet Hanifi-Okur¹

¹Departamento de Cirugía Pediátrica; ²Departamento de Patología; ³Departamento de Anestesiología. Facultad de Medicina, Universidad de Dicle, Diyarbakır, Turquía

Resumen

Antecedentes: El diagnóstico de apendicitis aguda representa un reto en pacientes pediátricos. **Objetivo:** Establecer la importancia del índice neutrófilos-linfocitos (INL), índice plaquetas-linfocitos (IPL) y otros parámetros hematológicos ajustados por edad y sexo en la predicción de apendicitis aguda, así como describir un nuevo sistema de calificación. **Material y métodos:** Se analizaron retrospectivamente expedientes clínicos de 946 niños hospitalizados por apendicitis aguda. Se desarrolló un sistema de calificación basado en INL, IPL, ILM y proteína C reactiva (PCR) ajustados por edad y sexo. **Resultados:** Los pacientes se dividieron en grupo I de exploración negativa y grupo II de apendicitis aguda; las medias de edad correspondientes fueron 12.20 ± 2.31 y 11.56 ± 3.11 . El recuento leucocitario, porcentaje de neutrófilos, INL, IPL, ILM y PCR fueron superiores en el grupo II. La calificación osciló entre 0 y 8 puntos; se determinó que 4.5 fue el mejor punto de corte para apendicitis aguda con mayor área bajo la curva (0.96), sensibilidad (94 %), especificidad (86 %), valor predictivo positivo (97.5 %), valor predictivo negativo (65 %), precisión (92.6 %) y tasa de clasificación errónea (7.4 %). **Conclusión:** El sistema de calificación que se propone, calculado por edad y sexo de los pacientes, se puede utilizar para evitar cirugías innecesarias.

PALABRAS CLAVE: Apendicitis pediátrica. Índice neutrófilos-linfocitos ajustado. Sistema de calificación novedoso.

A novel diagnostic scoring system for pediatric appendicitis based on age and sex-adjusted hematological parameters

Abstract

Background: Acute appendicitis diagnosis can sometimes be a real challenge in pediatric patients. **Objective:** To establish the importance of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and other hematological parameters adjusted for age and sex in the prediction of acute appendicitis, as well as to describe a new scoring system. **Material and methods:** Medical records of 946 children hospitalized for acute appendicitis were retrospectively analyzed. A scoring system based on NLR, PLR, lymphocyte/monocyte ratio (LMR), and C-reactive protein (CRP) adjusted for age and sex was developed. **Results:** Patients were divided into group I, with negative examination, and group II, with acute appendicitis; mean ages were 12.20 ± 2.31 and 11.56 ± 3.11 , respectively. Leukocyte count, neutrophil percentage, NLR, PLR, LMR and PCR were higher in group II. The scores ranged from 0 to 8 points; 4.5 was determined to be the best cut-off point for acute appendicitis with the highest area under the curve (0.96), sensitivity (94%), specificity (86%), positive predictive value

*Correspondencia:

Bahattin Aydoğdu
E-mail: bahattinaydogdu@hotmail.com

Fecha de recepción: 20-08-2022

Fecha de aceptación: 03-11-2022

DOI: 10.24875/GMM.M22000750

Gac Med Mex. 2023;159:106-112

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

(97.5%), negative predictive value (65%), accuracy (92.6%) and misclassification rate (7.4%). **Conclusion:** The proposed scoring system, calculated based on patient age and gender, can be used for unnecessary surgeries to be avoided.

KEYWORDS: Pediatric appendicitis. Adjusted neutrophil-lymphocyte ratio. Novel scoring system.

Antecedentes

La apendicitis es la inflamaci3n del ap6ndice vermiforme y constituye la causa m3s com6n de dolor abdominal que requiere cirug6a tanto en ni1os como en adultos.¹ Aunque los datos informados indican que la apendicitis se observa a edades tempranas, se menciona que existe un riesgo de aproximadamente 7 a 8 % de presentarla a lo largo de toda la vida.^{1,2} Es muy dif6cil decir que la exclusi3n del diagn3stico de apendicitis aguda es una decisi3n f3cil, aun cuando durante d6cadas se han realizado numerosos estudios sobre el tema y se han realizado decenas de miles de cirug6as.³ A pesar de los avances en las herramientas diagn3sticas, la exploraci3n f6sica a6n mantiene su importancia.³ Por supuesto, tambi6n sabemos que algunos cirujanos predicen qu6 paciente necesita una apendicectom6a con base 6nicamente en su propia experiencia y en la exploraci3n f6sica. Tambi6n es un hecho que se han agregado ex3menes hematol3gicos tales como el 6ndice neutr3filo-linfocito (INL), el 6ndice plaquetas-linfocitos (IPL) y el 6ndice linfocitos-monocitos (ILM); recientemente, herramientas de diagn3stico similares que analizan las tasas de estos par3metros hematol3gicos se han agregado a estas experiencias y se han popularizado en la literatura de los 6ltimos a1os.^{4,5} Sin embargo, nuestro conocimiento es solo la punta del iceberg.

Este informe tiene como objetivo establecer la importancia del INL, IPL y otros par3metros hematol3gicos ajustados por edad y sexo en la predicci3n de apendicitis aguda, as6 como proponer un sistema de calificaci3n novedoso para el diagn3stico de apendicitis aguda basado en par3metros hematol3gicos.

Material y m6todos

Pacientes

Se recopilaron retrospectivamente para su an3lisis los expedientes cl6nicos consecutivos de 946 pacientes pedi3tricos (de cinco a 18 a1os) hospitalizados con diagn3stico de apendicitis aguda en un hospital universitario entre enero de 2018 y diciembre de 2021. Los pacientes se dividieron seg6n los

hallazgos perioperatorios en grupo con exploraci3n negativa (grupo I) y grupo con apendicitis aguda (grupo II).

Criterios de exclusi3n

Se excluyeron los pacientes con otras causas de dolor abdominal agudo como gastroenteritis, estre1imiento, linfadenitis mesent6rica, c3lculos en el ur6ter, torsi3n de ovario o apendicitis perforada. Tambi6n se excluyeron los pacientes que desarrollaron peritonitis diarreica secundaria a apendicitis perforada por ingreso tard6o al hospital, as6 como aquellos que al momento del ingreso fueron COVID-19 positivos, presentaron infecci3n de v6as respiratorias altas con duraci3n de los s6ntomas superior a 48 horas, estaban tomando antibi3ticos o analg6sicos, eran menores de cinco a1os, con otras enfermedades concomitantes o antecedente de cirug6a abdominal. Fueron excluidos los pacientes cuyo tratamiento de la apendicitis no fue quir6rgico.

Procedimientos anal6ticos

De cada paciente se obtuvo la siguiente informaci3n: edad, sexo, s6ntomas, valores ajustados por edad y sexo de recuento leucocitario, porcentaje de neutr3filos, cuenta plaquetaria, INL, IPL, ILM, prote6na C reactiva (mg/dL) y bilirrubinas; el di3metro apendicular se determin3 por ecograf6a abdominal. Se investigaron los hallazgos patol3gicos y los m6todos quir6rgicos. Se calcularon los 6ndices hematol3gicos y otros par3metros por separado para cada paciente seg6n la edad y el sexo; se calcul3 cu3nto se desviaban del valor de referencia y se asignaron puntos a estos valores. Posteriormente se volvieron a calcular estos puntos para cada paciente. Como resultado de estos c3lculos se expresaron valores de corte. La biometr6a hem3tica se llev3 a cabo al ingreso con un analizador de hematolog6a automatizado (Analizador LH 780, Beckman Coulter Inc., Brea, California, Estados Unidos).

Evaluaci3n cl6nica y proceso

La anamnesis y exploraci3n f6sica de los pacientes que acudieron al servicio de urgencias pedi3tricas por

dolor abdominal, anorexia, náuseas o vómitos fueron realizadas por el pediatra. Se estudiaron las pruebas de laboratorio (todas las muestras se analizaron dentro de los 45 minutos posteriores a su recolección), así como las radiografías y ultrasonografías abdominales de los pacientes con probable abdomen agudo quirúrgico según las evaluaciones iniciales. Posteriormente, en los pacientes que se consideró necesario se llevó a cabo interconsulta con el equipo de cirugía pediátrica.

Aunque se trata de un análisis retrospectivo, durante el periodo de estudio todos los pacientes con sospecha de apendicitis fueron evaluados por el equipo de cirugía pediátrica. Independientemente del diámetro del apéndice en la ecografía, los síntomas referidos por el paciente y la exploración física se tomaron como base para la decisión quirúrgica. Se realizó manejo conservador cuando el examen físico fue negativo. Se planificó la intervención quirúrgica de los pacientes cuya exploración física resultó positiva a pesar de una dosis única de antibióticos e hidratación; los pacientes fueron sometidos a apendicectomía lo antes posible.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo análisis estadístico de los datos cuantitativos y cualitativos, incluidas las estadísticas descriptivas y la frecuencia de todos los elementos. Los datos continuos se expresan como medias \pm desviación estándar. Las variables continuas se investigaron mediante la prueba de Shapiro-Wilk para determinar su distribución; aquellas con distribución normal se compararon con la prueba t de Student. Se eligieron pruebas no paramétricas cuando los datos no se ajustaron a la distribución normal. Las variables categóricas se evaluaron mediante prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, según fuera necesario. Se utilizó la curva de característica operativa del receptor (ROC, *receiver operating characteristic curve*) para caracterizar y comparar la precisión de las variables. El área bajo la curva (ABC) representó la precisión del marcador para distinguir entre apendicectomías negativas y apendicitis aguda. Se calculó el valor de corte para los datos que se pudieron evaluar. También se calculó la sensibilidad y especificidad con intervalos de confianza de 95 %, así como la razón de verosimilitud. Los análisis se realizaron utilizando SPSS Statistics para Windows, versión 21.0 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, Estados Unidos). Todos los valores de p fueron bilaterales y cuando fueron ≤ 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

Tabla 1. Características basales

	n	%
Sexo		
Masculino	658	69.60
Femenino	288	30.40
Síntomas		
Anorexia	785	82.90
Dolor abdominal	946	100.00
Náuseas	767	81.07
Diagnóstico		
Exploración negativa	116	12.30
Apendicitis aguda	830	87.70
Método quirúrgico		
Laparoscopia	788	83.30
Laparotomía	110	11.62
Infecciones de heridas	72	7.60
Absceso intraabdominal	15	1.58
Estancia hospitalaria		
< 24 horas	769	81.20
> 24 horas	177	18.80

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Dicle con registro 09062022/162.

Resultados

Se analizaron los datos de 946 pacientes consecutivos. La media de edad del grupo con exploración negativa (grupo I) y del grupo con apendicitis aguda (grupo II) fue de 12.20 ± 2.31 y 11.56 ± 3.11 , respectivamente, sin diferencia perceptible entre los grupos ($p > 0.05$). La relación hombre: mujer fue de 2.2:1. Había 116 pacientes en el grupo 1 y 830 pacientes en el grupo II. La tasa de exploración negativa fue superior en las niñas ($p < 0.05$). Aunque todos los pacientes manifestaron dolor abdominal, 83 % presentó anorexia y 72 %, ambas. La Tabla 1 resume las características basales de los pacientes.

En la Tabla. 2 se detallan los resultados de laboratorio de los pacientes que se sometieron a cirugía debido a diagnóstico preliminar de apendicitis aguda. No existió diferencia entre los niveles de bilirrubina de los pacientes en quienes la exploración física fue negativa y aquellos con diagnóstico de apendicitis aguda (diagnóstico definitivo perioperatorio y confirmado histopatológicamente),

Tabla 2. Resultados de laboratorio

Parámetro de laboratorio	Exploración negativa		Apendicitis aguda		p
	Media	DE	Media	DE	
Recuento leucocitario	9.69	1.93	14.17	3.02	< 0.001
Plaquetas	259.13	63.41	286.17	69.42	< 0.001
Linfocitos	2.38	1.01	1.93	0.63	< 0.001
Monocitos	0.96	0.33	1.22	0.55	< 0.001
Neutrófilos	6.34	1.8	12.01	2.87	< 0.001
Índice neutrófilos-linfocitos	3.4	2.24	6.9	2.83	< 0.001
Índice plaquetas-linfocitos	127.58	60.23	165	71.95	< 0.001
Índice linfocitos-monocitos	2.59	0.96	1.74	0.69	< 0.001
INL ajustado	2.41	1.71	5.5	2.23	< 0.001
IPL ajustado	1.13	0.54	1.52	0.69	< 0.001
ILM ajustado	0.65	0.24	0.41	0.16	< 0.001
Bilirrubina directa	0.26	0.15	0.27	0.14	> 0.05
Bilirrubina total	0.7	0.44	0.66	0.41	> 0.05
Proteína C reactiva	0.7019	2.01	3.71	5.55	< 0.001

ILM: índice linfocitos-monocitos; INL: índice neutrófilos-linfocitos; IPL: índice plaquetas-linfocitos.

aunque se observaron diferencias significativas en el resto de los parámetros.

En individuos sanos, Moosmann *et al.* calcularon y determinaron los valores de INL, IPL y ILM según la edad y el sexo, con un intervalo de confianza de 95 % (Tabla 3).⁶ En nuestro estudio, calculamos INL, IPL y ILM de cada paciente; posteriormente estos valores se dividieron entre los valores de referencia de INL, IPL y ILM. De esta forma, se calcularon los valores “ajustados por edad y sexo” de cada paciente por separado, los cuales se registraron en los expedientes.

El análisis de la curva ROC se utilizó para predecir el valor de corte y otros resultados relevantes. Para los tres valores relacionados (INL, IPL, ILM), las variables ajustadas tuvieron un mejor resultado que las no ajustadas, con diferencias aproximadas de tres puntos porcentuales, como se aprecia en la Tabla 4. El gráfico de la curva ROC se muestra en la Figura 1.

Desarrollamos un nuevo sistema de calificación para determinar la presencia o no de apendicitis basado en los parámetros INL, IPL, ILM y proteína C reactiva “ajustados por edad y sexo”. Se aplica a pacientes ingresados en el servicio de urgencias por dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho, náuseas o anorexia, que no reúnan ninguno de

los criterios de exclusión indicados en el apartado de Material y métodos. Se atribuyó una calificación de acuerdo con los valores sanguíneos; los detalles se resumen en la Tabla 5. La puntuación total oscila entre 0 y 8 puntos; se identificó alto riesgo de apendicitis con puntuación alta. Se determinó 4.5 puntos como el mejor valor de corte para el diagnóstico de apendicitis aguda.

Discusión

Aunque la apendicitis aguda es una de las emergencias quirúrgicas más comunes en la infancia, el diagnóstico sigue siendo un desafío debido a su posible presentación clínica atípica.⁷ De tal forma, para superar las dificultades en el diagnóstico de apendicitis aguda y definir una herramienta estandarizada para tal fin, se han propuesto docenas de diferentes parámetros y puntuaciones clínicas, de laboratorio y radiológicos.^{7,8} Desafortunadamente, ninguno ha sido lo suficientemente útil para el diagnóstico diferencial entre patologías abdominales agudas quirúrgicas y patologías no quirúrgicas. A pesar de todos los esfuerzos, el número de exploraciones negativas aún no ha disminuido como se deseaba.

Tabla 3. Valores de referencia de INL, IPL y ILM*

Edad	Mujeres			Hombres		
	INL	IPL	ILM	INL	IPL	ILM
6	1.08	101.77	5.17	1.13	101.72	4.56
7	1.17	97.28	4.94	1.15	107.74	4.71
8	1.12	105.46	5.05	1.1	105.31	4.56
9	1.17	108.81	4.66	1.18	103.24	4.53
10	1.24	111.53	4.5	1.13	105.15	4.14
11	1.15	108.88	4.16	1.22	112.57	4.27
12	1.19	108.91	4.43	1.21	111.91	4.09
13	1.35	110.32	4.28	1.22	116.85	4.11
14	1.57	109.23	4.12	1.34	109.36	3.95
15	1.56	115.4	3.92	1.22	110.71	3.83
16	1.58	118.11	3.88	1.49	113.63	3.78
17	1.69	122.4	3.86	1.7	112.07	3.55
18	1.76	118.78	3.73	1.76	112.64	3.59

*Estos valores pertenecen al percentil 50.
ILM: índice linfocitos-monocitos; INL: índice neutrófilos-linfocitos; IPL: índice plaquetas-linfocitos.

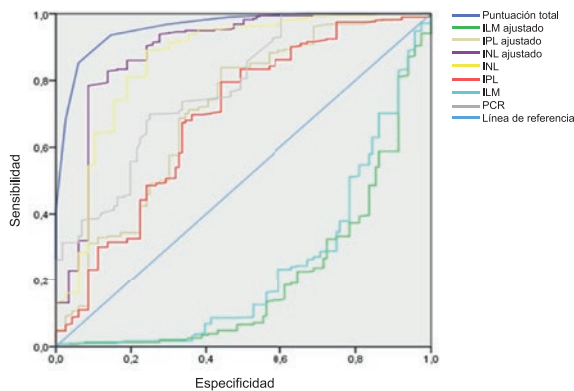


Figura 1. Análisis de la curva ROC.

Tiempo atrás, la puntuación de Alvarado,⁹ la puntuación de Air¹⁰ y PAS (puntuación de apendicitis pediátrica)¹¹ comenzaron a ser utilizadas por cirujanos o médicos de urgencias pediátricas para predecir el diagnóstico de apendicitis aguda y su gravedad. De acuerdo con las puntuaciones mencionadas, la ecografía se había utilizado en la práctica.⁸

La ultrasonografía es una modalidad rápida y segura que no requiere acceso intravenoso, aplicación de

medios de contraste ni exposición a la radiación.⁸ En un metaanálisis realizado por Doria *et al.*, que incluyó a 7448 pacientes, se informó que la sensibilidad y la especificidad de la ecografía fueron de 88 % y 94 %, respectivamente.¹² Sin embargo, hasta donde sabemos, también es cierto que la ultrasonografía depende del operador,¹² y aunque con ella se reporta un diámetro del apéndice de 9 cm, existen publicaciones que indican que se puede optar por tratamiento no quirúrgico si la exploración física es negativa, incluso si hay apendicitis complicada.¹³ En un metaanálisis publicado por Fugazzola *et al.* se informó que la tasa de éxito de la proporción global del tratamiento no quirúrgico es de aproximadamente 90 %.¹³ De tal forma, aún no está claro qué tipo de modalidad terapéutica debe seguirse en los pacientes cuya exploración física sea negativa y no se visualice el apéndice en el informe ultrasonográfico.

La clásica elevación del recuento leucocitario con predominio de neutrófilos, que ha utilizado durante mucho tiempo, es, por supuesto, importante en el diagnóstico de apendicitis aguda.¹⁴ Recientemente, se han agregado parámetros rápidos, económicos y de fácil acceso como INL, IPL y ILM.¹⁵⁻¹⁹

Zouari *et al.* estudiaron a 102 niños consecutivos que se sometieron a apendicectomía y compararon el grupo con apendicitis aguda con el grupo de exploración negativa.²⁰ Informaron que un nivel de proteína C reactiva ≥ 10 mg/L al ingreso y una leucocitosis ≥ 16 100/mL eran factores predictivos de apendicitis aguda pediátrica. En su estudio, Çelik *et al.* informaron valores de corte de 10.4 y 284 y ABC de 0.71 y 0.64, respectivamente para INL y IPL en la comparación de apendicitis aguda no complicada y complicada.¹⁹ Un metaanálisis de Corea incluyó 19 estudios con un total de 5974 casos pediátricos e informó un ABC de 0.86, sensibilidad de 82 % y especificidad de 86 % para INL.⁴

Existen numerosos estudios que investigan el valor de corte, la sensibilidad y la especificidad del recuento leucocitario, neutrófilos, proteína C reactiva, INL, IPL y ILM en la apendicitis pediátrica.²⁰⁻²² Estos valores definidos difieren en casi todos ellos. Como razón principal se argumenta que los valores de corte también son diferentes debido a las diferencias poblacionales. Pero al leer, discutir y analizar, encontramos que casi todos los artículos se informan sobre la base de valores no ajustados. Sabemos y creemos que los valores de referencia de INL, IPL e ILM varían según la edad y el sexo del niño. Creemos que se obtuvieron resultados diferentes

Tabla 4. Valores de INL, IPL y ILM de los pacientes, con sus respectivos valores de corte

	ABC (IC 95 %)	p	Valor de corte	Sensibilidad	Especificidad	LR+
INL	0.86 (0.81-0.90)	< 0.001	4.16	89	75.8	3.33
INL ajustado	0.89 (0.85-0.93)	< 0.001	2.57	94	72.5	3.41
IPL	0.68 (0.63-0.74)	< 0.001	129.1	68	65.5	1.97
IPL ajustado	0.71 (0.65-0.76)	< 0.001	1.14	71.2	65	2.01
ILM	0.24 (0.18-0.29)	< 0.001	1.83	37.7	24	0.49
ILM ajustado	0.20 (0.15-0.25)	< 0.001	0.47	26.5	27.5	0.36
Proteína C reactiva	0.77 (0.73-0.82)	< 0.001	0.5	70	75	2.77
Puntuación total	0.96 (0.94-0.97)	< 0.001	4.5	94	86	6.3

ABC: área bajo la curva; LR+: razón de verosimilitud; ILM: índice linfocitos-monocitos; INL: índice neutrófilos-linfocitos; IPL: índice plaquetas-linfocitos.

Tabla 5. Nuevo sistema de calificación para la apendicitis pediátrica (Dicle Pediatric Appendicitis Score, DIPAS)*

	INL ajustado		IPL ajustado		ILM ajustado		Proteína C reactiva	
	< 2.57	> 2.57	< 1.14	> 1.14	> 0.42	< 0.42	< 0.5	> 0.5
Recuento leucocitario negativo [#]	0	1	0	1	0	1	0	1
Recuento leucocitario positivo [#]	1	2	1	2	1	2	1	2

*Se obtiene una puntuación de 0 a 8. Una puntuación alta implica un alto riesgo de apendicitis.

[#]Según la edad y el sexo.

ILM: índice linfocitos-monocitos; INL: índice neutrófilos-linfocitos; IPL: índice plaquetas-linfocitos.

porque INL, IPL, ILM y otros valores se calcularon independientemente de la edad y el sexo del paciente. En el presente estudio, se calcularon esos parámetros ajustados a cada paciente. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que utiliza parámetros sanguíneos ajustados por edad y sexo. El sistema de calificación para la predicción de apendicitis pediátrica que proponemos es el primero creado con datos ajustados por edad y sexo.

En un paciente ingresado en el hospital con dolor abdominal y sensibilidad en el cuadrante inferior derecho, el aumento leve de glóbulos blancos se considera indicativo de apendicitis aguda, mientras que el aumento severo de glóbulos blancos se considera indicativo de apendicitis perforada. Bilici *et al.* encontraron una media más alta de leucocitos en un grupo de apendicitis aguda en comparación con un grupo sin apendicitis aguda.²³ Eun *et al.* informaron valores de 0.79, 0.66, 0.73 y 0.68, para la sensibilidad y especificidad del recuento leucocitario y la proteína C reactiva, respectivamente.⁴

Aunque los niveles de leucocitos son generalmente altos en la apendicitis aguda, en algunos casos pueden ser bajos. En pacientes con valores bajos de leucocitos

se observa disminución de la cuenta de linfocitos e incremento en la de neutrófilos. Este proceso dinámico indica el inicio de la cascada del mecanismo inflamatorio.¹⁹ Algunos estudios han aumentado aún más el valor diagnóstico del recuento leucocitario al combinar su uso con los niveles de albúmina modificados por isquemia y pentraxina-3.²⁴ Por supuesto, no se debe olvidar que estos valores, así como el índice neutrófilos-linfocitos pueden incrementarse ante torsión testicular, necrosis gástrica, vólvulo, invaginación intestinal, isquemia mesentérica aguda, etcétera.^{25,26}

Para resumir, dado que los pacientes con recuento leucocitario bajo tienen menos probabilidades de ser diagnosticados con apendicitis aguda que los pacientes con recuento leucocitario alto, los pacientes se dividieron en dos, con recuento leucocitario bajo y alto. Posteriormente, los otros datos de estos pacientes como INL, IPL, ILM y proteína C reactiva se calificaron como se menciona en la sección de resultados, después de que los resultados se probaron estadísticamente.

En nuestro estudio, en el que calculamos puntuaciones de entre 0 y 8 puntos, 4.5 se determinó como el mejor valor de corte para apendicitis aguda, con

mayor ABC (0.96), sensibilidad (94 %), especificidad (86 %), valor predictivo positivo (97.5 %), valor predictivo negativo (65 %), precisión (92.6 %) y tasa de clasificación errónea (7.4 %).

Conclusión

En la infancia, los valores de referencia de INL, IPL y ILM varían según la edad y el sexo. Especialmente en el sistema de calificación propuesto, la edad y el sexo del paciente deben tenerse en cuenta al evaluar los resultados de los exámenes sanguíneos. Se necesitan más estudios para determinar el valor de corte óptimo y la fiabilidad y validez de esta calificación.

Las limitaciones del estudio fueron el número de pacientes y la heterogeneidad de las poblaciones.

Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento alguno.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Responsabilidades éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis y la publicación de los datos clínicos adquiridos de forma rutinaria y no se requirió el consentimiento informado para este estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Krzyzak M, Mulrooney SM. Acute appendicitis review: background, epidemiology, diagnosis, and treatment. *Cureus*. 2020;12:e8562.
2. Téoule P, Laffolie J, Rolle U, Reissfelder C. Acute appendicitis in childhood and adulthood. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117:764-74.
3. Mariadason JG, Wang WN, Wallack MK, Belmonte A, Matari H. Negative appendectomy rate as a quality metric in the management of appendicitis: impact of computed tomography, Alvarado score and the definition of negative appendectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94:395-401.

4. Eun S, Ho IG, Bae GE, Kim H, Koo CM, Kim MK, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of pediatric acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:7097-107.
5. Duman L, Karaibrahimoğlu A, Büyükyavuz Bİ, Savaş MÇ. Diagnostic value of monocyte-to-lymphocyte ratio against other biomarkers in children with appendicitis. *Pediatr Emerg Care*. 2022;38:e739-42.
6. Moosmann J, Krusemark A, Dittrich S, Ammer T, Rauh M, Woelfle J, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio. *Int J Lab Hematol*. 2022;44:296-301.
7. Zhang G, Wu B. Meta-analysis of the clinical efficacy of laparoscopic appendectomy in the treatment of acute appendicitis. *World J Emerg Surg*. 2022;17:26.
8. Moghadam MN, Salarzadeh M, Shahraki Z. Diagnostic accuracy of ultrasound in diagnosing acute appendicitis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Radiol*. 2022;29:437-448.
9. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*. 1986;15:557-64.
10. Alemrajabi M, Zadeh MK, Davani SZ, Nasiri F, Riazi S, Nasiri M. Comparison of appendicitis inflammatory response (AIR) and Lintula scoring systems in diagnosing acute appendicitis among children. *J Med Life*. 2022;15:443-7.
11. Samuel M. Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg*. 2002;37:877-81.
12. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, et al. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? a meta-analysis. *Radiology*. 2006;241:83-94.
13. Fugazzola P, Coccolini F, Tomasoni M, Stella M, Ansaloni L. Early appendectomy vs. conservative management in complicated acute appendicitis in children: a meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2019;54:2234-41.
14. Benabbas R, Hanna M, Shah J, Sinert R. Diagnostic accuracy of history, physical examination, laboratory tests, and point-of-care ultrasound for pediatric acute appendicitis in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2017;24:523-51.
15. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2020;219:154-63.
16. Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano AJ, Barrena-Delfa S, Núñez-Cerezo V, Estefanía K, Velayos M, Serradilla J, Martínez-Martínez L. Índice neutrófilo-linfocito como predictor de peritonitis en apendicitis aguda en niños. *Cir Pediatr*. 2019;32:185-9.
17. Prasetya D, Rochadi, Gunadi. Accuracy of neutrophil lymphocyte ratio for diagnosis of acute appendicitis in children: a diagnostic study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;48:35-8.
18. Basuguy E, Okur MH, Arslan S, Aydoğdu B, Akdeniz S, Azizoğlu M. Çocuklarda torakoport yardımlı laparoskopik apendektomi sonuçlarımız. *Dicle Tıp Dergisi*. 2020;47:727-34.
19. Celik B, Nalcacioglu H, Ozcatal M, Altuner-Torun Y. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in identifying complicated appendicitis in the pediatric emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2019;25:222-8.
20. Zouari M, Louati H, Abid I, Ben-Abdallah AK, Ben-Dhaou M, Jallouli M, Mhiri R. C-reactive protein value is a strong predictor of acute appendicitis in young children. *Am J Emerg Med*. 2018;36:1319-20.
21. Caruso AM, Pane A, Garau R, Atzori P, Podda M, Casuccio A, et al. Acute appendicitis in children: not only surgical treatment. *J Pediatr Surg*. 2017;52:444-8.
22. Hartwich J, Luks FI, Watson-Smith D, Kurkchubasche AG, Muratore CS, Wills HE, et al. Nonoperative treatment of acute appendicitis in children: a feasibility study. *J Pediatr Surg*. 2016;51:111-6.
23. Bilici S, Öztaş T, Dursun A. Is there a supporting value of platelet distribution width and plateletcrit in the diagnosis of acute appendicitis in children? *J Pediatric Infect Dis*. 2019;14:176-9.
24. Falchi D, Bakır AC, Risteski T, Abu-Tziam H, Yüksel S, Inal-Azizoğlu S. Diagnostic value of the ischemia modified albumin and pentraxin 3 in pediatric appendicitis: a meta analysis. *J Clin Trial Exp Invest*. 2022;1:1-9.
25. Klyuev SA, Asharur RM, Goremykin IV, Masevkin VG, Shintaev TK, Azizoğlu M. Two types of gastric volvulus in children: case reports and review of the literature. *J Clin Trial Exp Invest*. 2022;1:10-6.
26. Klyuev SA, Goremykin IV, Masevkin VG, Gorodkov SY, Nikolaev AV, Shintaev TK, et al. Acute gastric dilation with necrosis: case report and literature review. *J Clin Trial Exp Invest*. 2022;1:32-46.

Desigualdades en la mortalidad por diabetes en México: 2010-2019

Oswaldo S. Medina-Gómez* y Jorge Escobedo-de la Peña

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: Se ha demostrado que el impacto de la diabetes mellitus se expresa de manera diferenciada entre los grupos sociales. **Objetivo:** Estimar las brechas en la desigualdad en la mortalidad por diabetes mellitus a través de medidas absolutas y relativas según distribución geográfica y condiciones sociales. **Material y métodos:** Se analizaron las muertes registradas en México por diabetes mellitus entre 2010 y 2019 y se calcularon las mediciones de desigualdad a nivel estatal por sexo. **Resultados:** La tasa de mortalidad nacional por diabetes mellitus ajustada por edad mostró un incremento durante el periodo estudiado. **Conclusión:** Las desigualdades presentes en la mortalidad por diabetes deben considerarse para el diseño de estrategias de salud.

PALABRAS CLAVE: Desigualdades en salud. Diabetes mellitus. México. Mortalidad.

Inequalities in diabetes mortality in Mexico: 2010-2019

Abstract

Background: The impact of diabetes mellitus has been shown to be differentially expressed between social groups. **Objective:** To estimate inequality gaps in diabetes mellitus mortality through absolute and relative measures according to geographic distribution and social conditions. **Material and methods:** Diabetes mellitus-related deaths recorded in Mexico between 2010 and 2019 were analyzed, and inequality measurements at the state level were calculated by gender. **Results:** National age-adjusted diabetes mellitus mortality rate showed an increase during the study period. **Conclusion:** The inequalities present in diabetes mortality should be considered for the design of health strategies.

KEYWORDS: Health inequalities. Diabetes mellitus. Mexico. Mortality.

Antecedentes

En 2017, se reportaron 4.5 millones de personas que vivían con diabetes mellitus (DM) y aproximadamente cinco millones de defunciones se debieron a esta enfermedad. Se espera que en 2045 el número de enfermos

auge a 693 millones y 49.7 % de la población mundial presente diabetes sin que sea diagnosticada.¹

En México se han realizado diversos esfuerzos en materia de promoción, prevención y atención oportuna para DM;^{2,3} sin embargo, no se ha logrado plenamente el éxito esperado. La Encuesta Nacional de Salud 2016

*Correspondencia:

Oswaldo S. Medina-Gómez
E-mail: epired@gmail.com

Fecha de recepción: 08-09-2022

Fecha de aceptación: 03-11-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000298

Gac Med Mex. 2023;159:113-118

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

reportó que 9.4 % de la población cuenta con diagnóstico médico previo de diabetes, del cual 87.8 % informó haber recibido tratamiento médico. La edad promedio en la que se diagnostica DM en la población mexicana es de 49 años (40 a 57 años), aunque la tendencia es que sea a edades más tempranas. De no realizar acciones preventivas, la prevalencia de DM para el año 2050 podría alcanzar 34.0 %.^{4,5}

Numerosos estudios han demostrado que el impacto de la enfermedad se expresa diferenciadamente entre los grupos sociales. En el mundo se ha identificado que la condición social, nivel de escolaridad e ingresos constituyen determinantes importantes que contribuyen al aumento de la mortalidad relacionada con la diabetes.⁶⁻⁸

La DM se presentan principalmente en las comunidades de bajos ingresos y afecta especialmente a las mujeres. Las condiciones sociales de vida asociadas a la marginación son un determinante social que incide en la predisposición a enfermar y en el acceso al diagnóstico y tratamiento oportuno de enfermedades como obesidad, diabetes e hipertensión.⁹⁻¹³

Debido a que la DM se considera un problema de salud pública que impacta en los sistemas de salud y en la calidad de vida de las personas, esta investigación tuvo como objetivo estimar la brecha de desigualdad en la mortalidad por diabetes mellitus a través de medidas absolutas y relativas de acuerdo con la distribución geográfica y condiciones sociales en México en el periodo 2010-2019.

Material y métodos

Se realizó un estudio ecológico sobre la base de mediciones absolutas y relativas de la desigualdad en la mortalidad por diabetes en México. Se identificaron como muertes por diabetes aquellas con registro de los códigos E10 a E14 de la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades, reportadas por el Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) en el periodo 2010-2019. Se consideró a la población informada por el Consejo Nacional de Población (Conapo) para el mismo periodo de tiempo. La tasa de mortalidad por DM se ajustó por edad mediante el método directo, tomando en cuenta la población mundial proyectada por las Naciones Unidas para el año 2020.^{14,15}

El cálculo de las medidas de desigualdad entre las entidades federativas y por sexo se realizó conforme a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud¹⁶ considerando las tasas ajustadas; el

cálculo se realizó a partir de las fórmulas presentadas en la Tabla 1. Cada valor de referencia de las mediciones de desigualdad en salud significa ausencia de esta.

El presente estudio es un análisis de fuentes secundarias de información disponibles públicamente. No se recopilaron datos primarios, por lo cual no se requirió un sometimiento previo a un comité de ética.

Resultados

Durante 2010 se notificaron 74 416 muertes por DM, mientras que en 2019 se produjeron 92 305 defunciones. La tasa nacional ajustada por edad en 2010 fue de 93.10 por cada 100 000 habitantes, mientras que en 2019 se redujo a 88.67 por cada 100 000 habitantes.

En 2010, la tasa ajustada de mortalidad por diabetes fue mayor en las mujeres (95.64 × 100 000 habitantes) en comparación con los hombres (87.69 por cada 100 000 habitantes), mientras que en 2019 la mortalidad en mujeres se redujo a 87.79 por cada 100 000 habitantes y en los hombres disminuyó a 86.90 por cada 100 000 habitantes (Tabla 2).

Las entidades con mayor tasa ajustada de mortalidad por DM en 2010 fue Tabasco, mientras que Sinaloa fue la entidad con menor mortalidad. Para 2019, Tabasco continuó con la mayor tasa de mortalidad (Figura 1).

En el caso de Tabasco, la tasa de mortalidad ajustada por DM en 2010 fue de 79.5 × 100 000 habitantes y se incrementó en 2019 a 149.1 × 100 000 habitantes. La reducción más importante ocurrió en Veracruz: en 2010 presentó una tasa de 108.9 × 100 000 habitantes y en 2019, 53.1 × 100 000 habitantes (Figura 1).

Las mediciones de desigualdad entre las entidades federativas muestran un incremento importante en la diferencia absoluta en las tasas ajustadas de mortalidad por diabetes durante el periodo de estudio.

El índice de disparidad ponderada muestra una tendencia al incremento, excepto durante 2017, cuando se observó una reducción respecto a los años previos, pero posteriormente se incrementó de nuevo. La diferencia media no ponderada en el primer año analizado fue de 14.4 y se incrementó a 16.7 en 2019 (Tabla 3).

El índice de Theil, que permite conocer la desigualdad al interior de los grupos, en 2010 tuvo un valor de 10.6, mientras que en 2019 se incrementó a 27.1, lo que refleja el incremento de la brecha de desigualdad en la mortalidad por DM entre las entidades federativas. En 2017, las desigualdades de la mortalidad

Tabla 1. Mediciones absolutas y relativas de desigualdad en salud

Indicador	Fórmula	Tipo de medición	Valor de ausencia de desigualdad	Interpretación del resultado
Diferencia de las tasas de mortalidad.	$D = y_{high} - y_{low}$	Absoluta	Cero	Cuanto mayor sea el valor absoluto de D, mayor el nivel de desigualdad.
Razón de tasas	$R = y_{high}/y_{low}$	Relativa	Uno	Cuanto mayor sea el valor de R de 1, mayor el nivel de desigualdad
Varianza entre grupos	$BGV = \sum_j (y_j - \mu)^2$	Absoluta	Cero	BGV toma solo valores positivos; a mayor valor, niveles más altos de desigualdad.
Índice de disparidad no ponderada	$IDISU = \frac{1}{n} * \frac{\sum_j y_j - \mu }{\mu} * 100$	Relativa	Cero	IDISU toma solo valores positivos; a mayor valor, niveles más altos de desigualdad.
Diferencia media del subgrupo de mejor rendimiento (no ponderada)	$MDBU = \sum_j p_j y_f - y_{ref} $	Absoluta	Cero	MDBU toma solo valores positivos; valores más grandes, niveles más altos de desigualdad
Diferencia media del promedio (no ponderada)	$MDMU = \sum_j p_j y_j - \mu $	Absoluta	Cero	MDMU toma solo valores positivos; con valores más grandes, niveles más altos de desigualdad
Índice de Theil (TI)	$TI = \sum_j p_j \frac{y_j}{\mu} \ln \frac{y_j}{\mu} * 1000$	Relativa	Cero	Cuanto mayor sea el valor absoluto de TI, mayor el nivel de desigualdad
Desviación logarítmica media (MLD)	$MLD = \sum_j p_j \left -\ln \left(\frac{y_j}{\mu} \right) \right * 1000$	Relativa	Cero	Cuanto mayor sea el valor absoluto de MLD, mayor el nivel de desigualdad.
Desviación estándar entre grupo (BGSD)	$BGSD = \sqrt{\sum_j p_j (y_j - \mu)^2}$	Absoluta	Cero	BGSD solo toma valores positivos; valores más grandes indican niveles más altos de desigualdad.
Coefficiente de variación (COV)	$COV = \frac{BGSD}{\mu} * 100$	Relativa	Cero	COV solo toma valores positivos con valores más grandes que indican niveles más altos de desigualdad.

p_j : porcentaje de población para el subgrupo j ; n : número de subgrupos μ ; $\sum_j p_j y_j$: configuración de promedio; y_{high} : subgrupo con la estimación más alta; y_j : estimación para el subgrupo j ; y_{low} : subgrupo con la estimación más baja; y_{ref} : estimación para el subgrupo de referencia. El grupo de referencia se refiere a aquel con la estimación más alta en el subgrupo con la estimación más baja de mortalidad.

Fuente: modificado a partir de Health Equity Assessment Toolkit Plus (HEAT Plus): software for exploring and comparing health inequalities in countries. Upload database edition. Version 1.0©. Suiza: World Health Organization; 2017.¹⁶

por diabetes entre los estados del país mostraron una reducción respecto a la tendencia entre 2010 y 2016; sin embargo, posteriormente volvió a incrementarse.

Discusión

Los resultados muestran una reducción significativa en las brechas de desigualdad en la mortalidad por diabetes entre hombres y mujeres durante el periodo analizado, lo cual es consistente con las observaciones de Gutiérrez *et al.*¹⁷

Sin embargo, la medición de las desigualdades permite identificar un comportamiento heterogéneo entre los estados respecto a la reducción de la mortalidad

por DM, lo que se expresa en incremento en las brechas de desigualdad en la mortalidad por esta enfermedad. Tales diferencias pueden ser explicadas, tal como lo revelan los resultados de la regresión de Poisson, a condiciones de infraestructura y acceso a servicios de salud; sin embargo, se debe considerar que las condiciones de marginalidad que determinan los modos y estilos de vida, incluyendo el acceso a servicios de salud y el ejercicio pleno del derecho a la salud, pueden contribuir a las desigualdades en salud encontradas, mismas que deben estudiarse en el futuro.

Diversos estudios han reportado que la escolaridad y el nivel de ingresos de las personas determinan la

Tabla 2. Tasa de mortalidad por diabetes mellitus según sexo en México, 2010-2019

Año	Nacional		Hombres		Mujeres	
	Tasa bruta	Tasa ajustada	Tasa bruta	Tasa ajustada	Tasa bruta	Tasa ajustada
2010	64.50	93.10	64.45	87.69	64.54	95.64
2011	62.58	90.38	63.02	85.64	62.16	92.24
2012	65.10	92.15	66.07	88.29	64.17	93.06
2013	67.27	93.06	68.25	89.02	66.32	94.11
2014	69.97	94.83	71.32	91.39	68.68	95.33
2015	72.07	95.74	73.36	92.13	70.84	96.32
2016	76.26	99.03	78.57	96.67	74.04	98.36
2017	75.95	96.57	78.40	94.42	73.60	95.68
2018	71.53	88.94	73.82	87.09	69.33	88.08
2019	72.96	88.67	76.10	87.79	69.95	86.90

Tasa por 100 000 habitantes. Elaboración propia con base a información del INEGI.

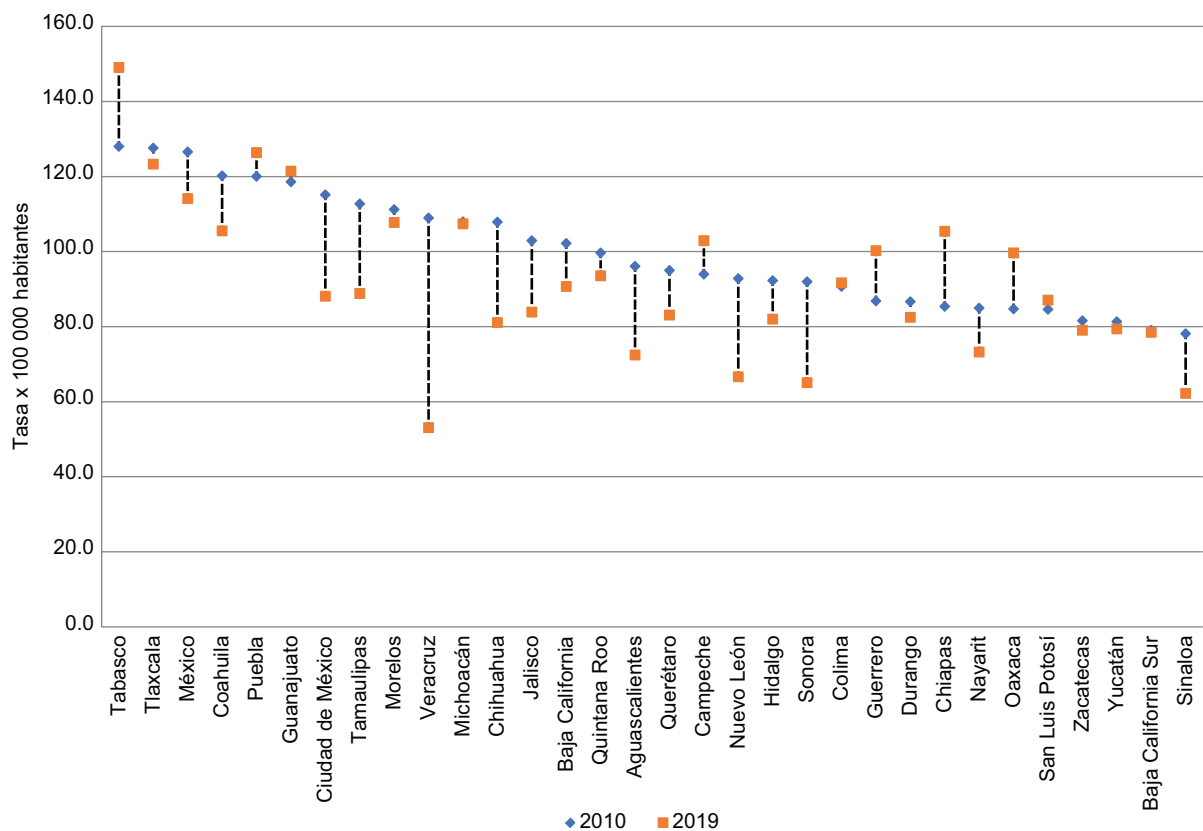


Figura 1. Tasa de mortalidad ajustada por entidad federativa en México, 2010 y 2019.

disponibilidad y accesibilidad de los alimentos, así como el consumo de grasas saturadas y sodio, que afecta la progresión de la DM tipo 2 y sus

complicaciones, así como el acceso a servicios que afectan la detección oportuna, progresión y el control de la enfermedad.^{18,19} Por ello, es necesario reconocer

Tabla 3. Medidas de desigualdad en el ámbito estatal en la mortalidad por diabetes en México, 2010-2020

Medida de desigualdad	Año									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Diferencia de tasas (D)	49.9	46.7	56.4	64.5	68.3	84.0	127.4	78.9	81.4	96.0
Razón de tasas (R)	1.6	1.6	1.8	1.9	2.0	2.5	3.2	2.1	2.3	2.8
Varianza entre grupos (BGV)	233.4	232.4	229.8	218.1	332.3	380.3	464.0	282.4	340.1	269.4
Índice de disparidad (no-ponderado) (IDISU)	13.6	13.8	13.7	13.5	14.9	14.8	16.5	14.4	17.2	17.7
Diferencia media del subgrupo de mejor rendimiento (no ponderada) (MDBU)	21.8	20.0	24.2	28.5	29.9	45.4	49.7	32.9	31.4	38.9
Diferencia media del promedio (no ponderada) (MDMU)	14.4	13.7	13.9	13.8	15.1	15.0	17.5	15.4	16.9	16.7
Índice de Theil (TI)	10.6	11.9	11.4	10.5	16.5	19.7	21.6	12.3	17.8	27.1
Desviación logarítmica media (MLD)	10.8	12.2	11.6	10.7	17.0	21.6	23.3	12.5	18.3	28.4
Desviación estándar entre grupo (BGSD)	15.3	15.2	15.2	14.8	18.2	19.5	21.5	16.8	18.4	21.7
Coefficiente de variación (COV)	14.5	15.4	15.0	14.4	18.0	19.2	20.3	15.7	18.8	23.0

Fuente: elaboración propia partir de la información obtenida de las referencias 14 y 15.

las condiciones sociales y económicas que generan desigualdades en salud en el contexto local; su estudio resulta indispensable para el diseño de políticas sanitarias en el ámbito nacional y regional²⁰⁻²² que fortalezcan las acciones ya implementadas respecto a la modificación de estilos de vida y alimentación, con lo que se garantizará un entorno proclive para que los individuos tomen decisiones en beneficio a su salud.

El presente estudio muestra las diversas dimensiones de la desigualdad asociadas a la mortalidad por diabetes en México. Su principal aportación estriba en la identificación de las brechas existentes mediante mediciones absolutas y relativas que permiten la comparación con estudios posteriores, así como fomentar el uso de mediciones de desigualdad para el monitoreo y evaluación de políticas de salud enfocadas en la promoción, prevención y atención de la salud. En el país no se habían realizado previamente este tipo de mediciones, las cuales contribuyen a abordar un problema complejo como la diabetes y visibilizan los grandes esfuerzos no solo de los sistemas de salud, responsables de la calidad de la atención y el acceso a los servicios de salud, sino de diversos sectores sociales y económicos, que pueden incidir en el bienestar y mejorar la salud de la población.

Para lo anterior, es necesario diseñar políticas intersectoriales que permitan un impacto en las condiciones sociales que determinan los comportamientos

individuales y reducir las brechas de desigualdad presentes en México.^{23,24}

La inversión en la mejora de las condiciones de vida, como la creación y mantenimiento de entornos saludables, la disponibilidad y accesibilidad de los alimentos y agua apta para el consumo humano, junto con la creación de políticas públicas dirigidas a la promoción y la prevención, como el etiquetado frontal en los alimentos con alto contenido calórico, pueden fomentar cambios sustanciales en los estilos de vida de las personas e impactar favorablemente en las condiciones de salud de las personas y las comunidades.²⁵⁻²⁷

Conclusiones

Este estudio describe las desigualdades sociales en la mortalidad por diabetes en México en el periodo 2010-2019. La tendencia histórica muestra un importante incremento en las brechas de desigualdad entre las entidades federativas, aun cuando las diferencias entre hombres y mujeres se han reducido. La falta de acceso a los servicios de salud y a la alimentación fueron determinantes sociales de mayor mortalidad por diabetes, por lo que deben considerarse en el diseño de estrategias de salud para enfrentar a la diabetes mellitus, tarea en la que es necesario realizar rutinariamente la medición de las brechas de desigualdad en salud, tal como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para realizar este estudio.

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 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. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-81.
2. Latinovic L, Rodríguez-Cabrera L, Méndez-García M, Pico-García L, García-Zúñiga R. La promoción de la salud en México. En: Arroyo-Acevedo HV, editor. *La promoción de la salud en América Latina: modelos, estructuras y visión crítica.* Puerto Rico: Universidad de Puerto Rico; 2004.
3. Muñoz-Hernández O. Programas Integrados de Salud (PREVENIMSS). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44:S1-2.
4. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes mellitus previamente diagnosticada en México. *Salud Publica Mex.* 2018;60:224-32.
5. González-González C, Tysinger B, Goldman DP, Wong R. Projecting diabetes prevalence among Mexicans aged 50 years and older: the Future Elderly Model-Mexico (FEM-Mexico). *BMJ Open.* 2017;7:e017330.
6. Dray-Spira R, Gary-Webb TL, Brancati FL. Educational disparities in mortality among adults with diabetes in the U.S. *Diabetes Care.* 2010;33:1200-5.
7. Espelt A, Arriola L, Borrell C, Larranaga I, Sandin M, Escolar-Pujolar A. Posición socioeconómica y diabetes mellitus tipo 2 en Europa 1999-2009: un panorama de desigualdades. *Curr Diabetes Rev.* 2011;7:148-58.
8. Espelt A, Kunst AE, Palència L, Gnavi R, Borrell C. Twenty years of socio-economic inequalities in type 2 diabetes mellitus prevalence in Spain, 1987-2006. *Eur J Public Health.* 2012;22:765-771.
9. Lee TC, Glynn RJ, Peña JM, Paynter NP, Conen D, Ridker PM, Pradhan AD, Buring JE, Albert MA. Socioeconomic status and incident type 2 Diabetes Mellitus: data from the Women's Health Study. *PLoS One.* 2011;6:e27670.
10. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2011;40:804-18.
11. Yu VL, Raphael D. Identifying and addressing the social determinants of the incidence and successful management of type 2 diabetes mellitus in Canada. *Can J Public Health.* 2004;95:366-368.
12. Thomas C, Nightingale CM, Donin AS, Rudnicka AR, Owen CG, Sattar N, et al. Socio-economic position and type 2 diabetes risk factors: patterns in UK children of South Asian, black African-Caribbean and white European origin. *PLoS One.* 2012;7:e32619.
13. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 x 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *Lancet.* 2017;389:1229-37.
14. Mortalidad [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía de México; 2021.
15. México en cifras: estimaciones y proyecciones de la población por entidad federativa [Internet]. México: Consejo Nacional de Población de México; 2020.
16. Health Equity Assessment Toolkit Plus (HEAT Plus): software for exploring and comparing health inequalities in countries. Upload database edition [Internet]. Version 2.0. Suiza: World Health Organization, 2018.
17. Gutiérrez JP, García-Saisó S, Espinosa-de la Peña R, Balandrán DA. Desigualdad en indicadores de enfermedades crónicas y su atención a adultos en México: análisis de tres encuestas de salud. *Salud Publica Mex.* 2016;58:666-75.
18. Espelt A, Borrell C, Roskam AJ, Rodríguez-Sanz M, Stirbu I, Dalmau-Bueno A, et al. Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia.* 2008;51:1971-9.
19. Vandenheede H, Deboosere P, Espelt A, Bopp M, Borrell C, Costa G, et al. Educational inequalities in diabetes mortality across Europe in the 2000s: the interaction with gender. *Int J Public Health.* 2015;60:401-10.
20. Marmot M. The health gap: Doctors and the social determinants of health. *Scand J Public Health.* 2017;45:686-93.
21. Medina-Gómez OS, Villegas-Lara B. Homicidios en jóvenes y desigualdades sociales en México, 2017. *Homicidios em jóvenes y desigualdades sociais no México, 2017.* *Rev Panam Salud Publica.* 2019;43:e94.
22. Medina-Gómez OS, López-Arellano O. Asociación de los tipos de carencia y grado de desarrollo humano con la mortalidad infantil en México, 2008. *Cad Saude Publica.* 2011;27:1603-10.
23. Ståhl T, Wismar M, Ollila E, Lahtinen E, Leppo K. Salud en todas las políticas: perspectivas y potenciales. Finlandia: Ministerio de Asuntos Sociales y Salud de Helsinki; 2006.
24. Gobernanza intersectorial para la salud en todas las políticas: estructuras, acciones y experiencias. Suiza: Organización Mundial de la Salud/ Oficina Regional para Europa; 2012.
25. Santos-Antonio G, Bravo-Rebatta F, Velarde-Delgado P, Aramburu A. Efectos del etiquetado nutricional frontal de alimentos y bebidas: sinopsis de revisiones sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica.* 2019;43:e62.
26. Mozaffarian D, Angell SY, Lang T, Rivera JA. Role of government policy in nutrition-barriers to and opportunities for healthier eating. *BMJ.* 2018;361:k2426.
27. Arrúa A, Curutchet MR, Rey N, Barreto P, Golovchenko N, Sellanes A, et al. Impact of front-of-pack nutrition information and label design on children's choice of two snack foods: Comparison of warnings and the traffic-light system. *Appetite.* 2017;116:139-46.

Resultados de una década de queratoplastia óptica en pacientes pediátricos

Norma Morales-Flores,¹ Ana P. Murillo-López,¹ Lucero Pedro-Aguilar,² Enrique O. Graue-Hernández¹ y Alejandro Navas^{1*}

¹Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva; ²Banco de Ojos. Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La queratoplastia en población pediátrica ha sido considerada un procedimiento de alto riesgo. **Objetivo:** Conocer datos demográficos de pacientes menores de 18 años tratados con queratoplastia óptica, indicaciones de la cirugía y sus resultados. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, en el que se revisaron expedientes de pacientes menores de 18 años tratados con queratoplastia óptica de 2009 a 2019. **Resultados:** Un total de 53 ojos fueron incluidos. El diagnóstico y el procedimiento más comunes fueron el queratocono y la queratoplastia penetrante. El promedio de agudeza visual inicial fue de 2.05 ± 0.99 logMAR y en la última visita, 0.82 ± 1.33 . El tiempo de supervivencia del injerto fue de 130.34 meses. Se registraron cuatro fallas. En cuanto a las cirugías asociadas, antes del trasplante se registró cierre de herida corneal en siete ojos y durante la queratoplastia, vitrectomía anterior en dos ojos y después del trasplante, implante de válvula de Ahmed y resutura. Un total de ocho ojos tuvieron glaucoma, cinco con diagnóstico antes del trasplante. Respecto al rechazo, 15 ojos tuvieron un episodio durante el seguimiento y el tiempo promedio de rechazo al trasplante fue de 10.8 meses. **Conclusión:** Se puede lograr una supervivencia prolongada del injerto con el mejor conocimiento y manejo de los diferentes factores asociados.

PALABRAS CLAVE: Córnea. Niños. Oftalmología. Queratocono. Queratoplastia.

Results of one decade of optical keratoplasty in pediatric patients

Abstract

Background: Keratoplasty in the pediatric population has been considered a high-risk procedure. **Objective:** To know the demographic data of patients younger than 18 years treated with optical keratoplasty, indications for surgery and its results. **Material and methods:** A retrospective study was carried out at Conde de Valenciana Ophthalmology Institute, in which the medical records of patients younger than 18 years treated with optical keratoplasty from 2009 to 2019 were analyzed. **Results:** A total of 53 eyes were included. The most common diagnosis and procedure were keratoconus and penetrating keratoplasty, respectively. Mean initial visual acuity was 2.05 ± 0.99 logMAR, and 0.82 ± 1.33 at last visit. Survival time was 130.34 months. Four failures were recorded. As for associated surgeries, corneal wound closure was recorded in seven eyes prior to transplant; during the keratoplasty procedure, anterior vitrectomy in two eyes, and after the transplant, Ahmed valve implantation and re-suture. A total of eight eyes had glaucoma, five of them diagnosed prior to transplantation. Regarding rejection, 15 eyes had an episode during follow-up, and mean time to transplant rejection was 10.8 months. **Conclusion:** Prolonged graft survival can be achieved with better knowledge and management of different associated factors.

KEYWORDS: Cornea. Children. Ophthalmology. Keratoconus. Keratoplasty.

*Correspondencia:

Alejandro Navas

E-mail: alejandro.navas@institutedeoftalmologia.org

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

Fecha de recepción: 11-09-2022

Fecha de aceptación: 05-10-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000304

Gac Med Mex. 2023;159:119-124

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Antecedentes

La queratoplastia en la población pediátrica ha sido considerada un procedimiento de alto riesgo y no se practicaba comúnmente hasta hace relativamente poco tiempo.¹ Existen múltiples retos en los niños debido a las dimensiones anatómicas pequeñas y la menor rigidez de los tejidos, por lo que se requieren técnicas especializadas. A pesar de lo anterior, los avances en la tecnología y manejo posoperatorio han permitido aumentar la cantidad de cirugías y conocer los resultados para seguir aumentando la supervivencia de los injertos.¹

Las indicaciones de queratoplastia difieren entre países desarrollados y en desarrollo. Los traumatismos e infecciones son las causas más comunes en países en desarrollo, mientras que el queratocono y las opacidades congénitas suelen ser más comunes en países desarrollados.² La información disponible de estos datos en México es escasa, por lo cual el objetivo es conocer datos demográficos, indicaciones y resultados clínicos de la queratoplastia en la población pediátrica.

Independientemente de la indicación, varios factores contribuyen a la complejidad del trasplante corneal en niños, entre ellos la dificultad para valorar la agudeza visual, la menor rigidez corneal y escleral asociada al pequeño tamaño ocular, la cicatrización más rápida (promueve que las suturas se aflojen más rápido, lo cual aumenta el riesgo de infección [incidencia de 10 a 50 %]) y la neovascularización. Por último, la falta de habilidad de los niños para comunicar síntomas como dolor, malestar o baja visual retrasa el diagnóstico y manejo de posibles complicaciones.³ La mayoría de las queratoplastias en niños suelen ser penetrantes, sin embargo, existen informes de novedosos procedimientos lamelares o laminares, como queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) y trasplantes lamelares endoteliales (DSAEK o DMEK).²

Publicaciones previas han reportado que la tasa de supervivencia de la queratoplastia penetrante en niños varía entre 22 y 88 % a un año de seguimiento. En general, las principales causas de falla son rechazo, infección y glaucoma.³

En la Tabla 1 se presentan los estudios publicados entre 2008 y 2019 sobre queratoplastia en niños.²⁻¹¹

El rechazo inmunológico es una complicación común después de la queratoplastia y tiene gran influencia sobre la transparencia y tiempo de supervivencia del injerto. Existen diversos factores de

riesgo para rechazo o falla del injerto que han sido estudiados, como edad del receptor, diagnóstico preoperatorio, estado de rechazo del receptor, antecedente de queratoplastia en ojo contralateral, cirugías asociadas y glaucoma preoperatorio.⁴

La edad en el momento de la cirugía es un factor de riesgo para rechazo. En un estudio de Lowe *et al.*, el grupo de 13 a 19 años tuvo mayor supervivencia del trasplante que otros grupos de menor edad. Dos Santos *et al.* no encontraron diferencia entre los menores de dos años y el resto de los niños.³ La frecuencia de rechazo varía en las diferentes publicaciones, en parte por los diferentes conceptos adoptados por cada autor. Los estudios indican que menos de 30 % de los rechazos en niños son reversibles.³ Otro factor de riesgo para falla del injerto es la cirugía concomitante al momento de trasplante, como la lentesectomía o vitrectomía.²

La importancia del injerto transparente en edades tempranas y de un eje visual libre radica en que minimizan la incidencia de ambliopía.³ Desafortunadamente, un injerto transparente no es sinónimo de buena agudeza visual. Un estudio multicéntrico reportó que si bien se identificó que 80 % de los injertos era transparente, solo 33 % tenía una agudeza visual de 20/200.³ El pronóstico visual es peor en los niños con glaucoma congénito. El control efectivo y temprano de la presión intraocular antes y después del trasplante es imperativo para prevenir daño al nervio óptico, mejorar la supervivencia del injerto y mejorar la agudeza visual final.³ Huan *et al.* reportaron una tasa de supervivencia del injerto de 32 % en pacientes con glaucoma, a diferencia de 70 % en pacientes sin glaucoma.¹

La agudeza visual suele ser mejor en los pacientes en quienes se indicó la cirugía por opacidad corneal adquirida, ya que probablemente desarrollaron una visión adecuada antes de las alteraciones corneales.³ Se sabe que las queratoplastias por queratocono tienen mayor éxito en términos de supervivencia del injerto. El registro de Injertos Corneales de Australia reportó que la tasa de supervivencia a cinco años de 722 ojos operados por queratocono fue de 97.5 %.⁹

La mayoría de los estudios están enfocados en queratoplastias penetrantes y muy pocos reportan indicaciones y resultados de queratoplastias lamelares. Low *et al.* compararon y analizaron los resultados de queratoplastia penetrante y queratoplastia lamelar anterior; aunque esta última suele ser todavía técnicamente más difícil, ofrece varias ventajas sobre la penetrante en términos de menor incidencia de rechazo y falla.⁶

Tabla 1. Estudios publicados entre 2008 y 2019 sobre queratoplastia en niños^{2-8,10,12,13}

País/año	Mun-Wei et al. ²	Kusumesh et al. ⁴	Shi et al. ⁵	Low et al. ⁶	Al-Ghamdi et al. ⁷	Patel et al. ⁸	McClellan et al. ⁹	Limaeim et al. ¹⁰	Hovlykke et al. ¹¹	Dos Santos Araujo et al. ³										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%										
N ojos	16	66	410	44	165	58	19	16	65	51										
Edad	1-17 años	2 meses-12 años	2.5 meses-14 años	1 mes-15 años	5 meses-12 años	2 semanas-14 años	2 semanas-5 años	3 meses-14 años	< 16 años	< 7 años										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%										
Indicación																				
Congénita	1	18.75	24	36.36	112	27.32	18	40.9	130	78.79	9	15.52	8	42.11	2	12.5	3	4.62	37	72.5
Adquirida no traumática	11	68.75	37	56.06	148	36.10	25	59.10	18	10.91	43	74.14	11	57.89	8	50	54	83.08	10	19.6
Adquirida traumática	2	12.5	5	7.58	150	36.6	0		17	10.3	6	10.34	NA	NA	6	37.50	8	12.31	4	7.84
Agudeza visual al año																				
6/12 o mejor	3	18.75	NA	NA	NA	NA	8	4.80	18	35.29	7	36.8	2	12.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6/15-6/60	1	6.25	NA	NA	NA	NA	52	31.51	16	32	3	15.8	6	37.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
< 6/60	6	7.5	NA	NA	NA	NA	105	63.63	12	25.32	9	47.4	8	50	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Supervivencia del injerto al año																				
Injerto transparente	5	31.75	NA	NA	NA	NA	—	92.8	73	44.24	42	82	14	73.68	8	52	38	60	—	64.7
Falla del injerto	1	8.25	NA	NA	NA	NA	NA	NA	92	55.75	8	16	3	15.7	NA	NA	25	40	NA	NA

La queratoplastia pediátrica sigue siendo un reto y el éxito depende de un buen manejo multidisciplinario. La familia también es una parte importante en el seguimiento y antes de iniciar este proceso debe estar enterada de los posibles resultados anatómicos y funcionales, así como de los riesgos asociados.³ También es importante considerar el estado socioeconómico, ya que en países en desarrollo el apego suele ser deficiente, por lo tanto, existe un mal seguimiento e identificación tardía de complicaciones que requieren tratamiento.⁴ De la misma manera, la identificación de las principales causas en cada país ayudaría a instituir estrategias para prevenir la ceguera corneal pediátrica.⁵ Aun cuando la recuperación de la visión sea mínima, cualquier ganancia proporciona un beneficio funcional y social que mejora la calidad de vida.⁷

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, para lo cual se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión: de uno u otro sexo, edad de 0 a 18 años y tratados con queratoplastia óptica. Fueron excluidos los pacientes con expedientes incompletos y quienes fueron tratados con queratoplastia tectónica.

Se revisaron los expedientes de niños tratados entre 2009 y 2019. Se recolectó información demográfica de los pacientes, indicación de queratoplastia, agudeza visual en la primera y última cita, cirugías previas, durante o después de la queratoplastia, incidencia de glaucoma y tiempo hasta la falla del injerto, la cual se definió como opacificación corneal central irreversible. El tiempo de supervivencia se calculó como el intervalo entre la queratoplastia y la fecha en la que se diagnosticó la falla del injerto.

Se realizó análisis estadístico descriptivo en el que se reportaron frecuencias y proporciones para las variables cualitativas; para las variables continuas se obtuvieron medidas de dispersión y de tendencia central, promedios, así como desviación estándar o medianas, según correspondiera. La supervivencia de los injertos se analizó mediante el método de supervivencia de Kaplan-Meier con el programa SPSS versión 21 (IBM/SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Resultados

De 46 pacientes, se analizaron 53 ojos. La edad promedio al momento de la queratoplastia fue de

Tabla 2. Indicación para queratoplastia

Diagnóstico	Número de ojos (n = 53)	%
Opacidad congénita		
Glaucoma congénito	2	3.7
Distrofia endotelial	2	3.7
Anomalia de Peters	1	1.8
Queratogloblo	1	1.8
Opacidad adquirida no traumática		
Hidrops por queratocono	10	18.8
Queratitis intersticial	2	3.7
Queratitis herpética	1	1.8
Queratitis micótica	1	1.8
Opacidad adquirida traumática		
Cicatriz/leucoma	7	13.2
Queratocono	26	49

13.75 ± 3.89 años, 28 pacientes eran del sexo masculino (62 %) y 18 del femenino (38 %). El queratocono en 26 ojos (49 %) constituyó el diagnóstico más común como indicación de queratoplastia (Tabla 2). El procedimiento más frecuente fue queratoplastia penetrante en 47 ojos (89 %), DALK en cinco ojos (9 %) y DSAEK en un ojo (2 %). El promedio de agudeza visual inicial fue de 2.05 ± 0.99 logMAR y en la última visita, 0.82 ± 1.33 ($p < 0.05$). El tiempo de seguimiento promedio fue de 56.98 ± 42.83 meses (rango de 2 a 211 meses), mientras que el tiempo de supervivencia promedio del injerto fue de 130.34 meses (IC 95 % = 115.34-145.33). La tasa de supervivencia a un año fue de 86.79 %. Se identificó un total de cuatro fallas: una a los cinco meses del trasplante, otra a los 63 meses, una falla primaria y otra a los 92 meses.

Respecto a las cirugías asociadas, la más común antes del trasplante fue cierre de la herida corneal en siete ojos (13.2 %), la más común durante la queratoplastia fue la vitrectomía anterior en dos ojos y la más común después del trasplante fue el implante de válvula de Ahmed y resutura, cada una en cuatro ojos (Tabla 3). El tiempo de supervivencia del injerto en los cinco ojos con cirugía previa y en los tres ojos con cirugía concomitante fue diferente al de los ojos sin cirugías asociadas ($p = 0.02$), como puede observarse en la Figura 1. Por otro lado, el tiempo de supervivencia de los 15 ojos con cirugía después del trasplante no fue diferente ($p = 0.601$), según se aprecia en la Figura 2. Un total de 17 ojos (32.1 %) tuvieron hipertensión ocular, de los cuales ocho (15.1 %) tuvieron diagnóstico confirmado de glaucoma. De estos ocho

Tabla 3. Cirugías asociadas

Cirugía	Número de ojos (n = 53)	%
Cirugías antes del trasplante		
Cierre de herida corneal	7	13.2
Implante de válvula de Ahmed	3	5.6
Iridectomía	1	1.8
Vitrectomía	1	1.8
Panfotocoagulación	1	1.8
Facoemulsificación+lente intraocular	1	1.8
Trasplante tectónico	1	1.8
Cirugías combinadas con trasplante		
Vitrectomía anterior	2	3.7
Facoemulsificación+lente intraocular	1	1.8
Implante de válvula de Ahmed	1	1.8
Cirugías después del trasplante		
Implante de válvula de Ahmed	4	7.54
Resutura	4	7.54
Recolocación de tubo valvular	2	3.7
Bevacizumab	2	3.7
Trabeculectomía	1	1.8
Trabeculoplastia laser selectiva	1	1.8

ojos, cinco tenían el diagnóstico de glaucoma previo al trasplante. El tiempo de supervivencia promedio del injerto en pacientes sin glaucoma fue de 116.7 meses y de 132.5 meses en pacientes con glaucoma, sin que fuera estadísticamente significativo ($p = 0.582$). Respecto al rechazo, 15 ojos tuvieron un episodio durante el seguimiento y el tiempo promedio de rechazo del trasplante fue de 10.8 meses.

Discusión

La indicación para queratoplastia en la población pediátrica varía ampliamente entre los diversos estudios. Las opacidades congénitas y el queratocono son las principales causas en países desarrollados mientras que el trauma y las queratitis infecciosas son las principales en países en desarrollo.^{1,2} En este estudio el queratocono fue la indicación más común para queratoplastia. La tasa de supervivencia del injerto a un año se ha reportado en 35 a 82 %;¹ en el presente estudio fue de 86.79 %. Dos Santos Araujo *et al.* informaron una supervivencia de 64.7 % en Brasil, pero se debe tomar a consideración que la principal indicación para queratoplastia fue la opacidad congénita.³ En esta investigación se encontró cuatro ojos con falla del injerto, de los cuales uno pertenecía al grupo de opacidades congénitas (16 %), dos a opacidades adquiridas traumáticas (28.5 %) y uno al grupo de queratocono (3.8 %).

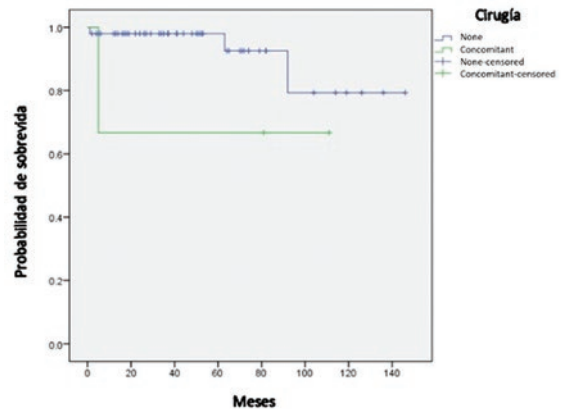


Figura 1. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los injertos según si tenían o no cirugías asociadas.

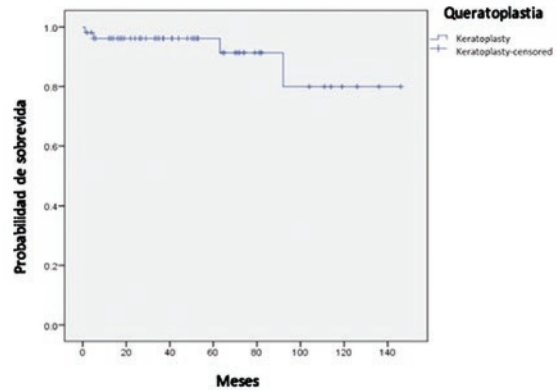


Figura 2. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los injertos en el tiempo de seguimiento, 86.79 % a los 12 meses.

Interesantemente, la segunda indicación más común se clasificó en el grupo de opacidad adquirida no traumática, pero también relacionada con queratocono: opacidad secundaria a *hidrops* corneal (18.8 %). Aún no se conoce completamente la patogénesis del *hidrops*, pero se relaciona con ruptura de la membrana de Descemet que lleva a la infiltración de humor acuoso al estroma corneal, la cual provoca edema corneal importante.¹²

Entre más extensa sea el área de la córnea involucrada, mayor será el tiempo de resolución del edema corneal.¹² El *hidrops* corneal fue común en nuestra población, a diferencia de lo que sucede en otros países donde es un hallazgo raro, con una estimación de 2.6 a 2.8 %.⁸ Otros autores han reportado una estimación de 1.43 casos de *hidrops* agudo por cada 1000 pacientes, con necesidad de trasplante en

20 %.¹³ Aunque el *hidrops* agudo tiende a ser autolimitado, la mayoría de las veces deja una cicatriz que compromete la visión y requiere trasplante para la rehabilitación visual.⁸ Lo anterior se asocia a morbilidad significativa en una población joven, ya que se ha reportado que la edad promedio en la que inicia el *hidrops* es de aproximadamente 25 años de edad.⁸

La agudeza visual promedio al inicio fue de 2.05 ± 0.99 y en la última visita aumentó 0.82 ± 1.33 . Un total de 25 ojos (47.16 %) tuvo una agudeza visual final superior a 0.30 logMAR, resultado mejor comparado con los de otros estudios en los cuales el queratocono también constituyó la principal indicación de trasplante, con una agudeza final de 0.30 logMAR, que solo se reportó en 35.29 % de los pacientes.²

Numerosos estudios han demostrado que el glaucoma afecta la tasa de supervivencia del injerto en adultos y niños; sin embargo, en el presente análisis no se identificaron diferencias al respecto. Otras investigaciones han demostrado que la supervivencia del injerto también es reducida en pacientes con antecedente de cirugía previa; la anterior observación es reforzada por la diferencia significativa en la supervivencia de injertos en ojos con antecedente o no de cirugía previa o concomitante al trasplante encontrada en este estudio. Aunque se ha reportado una supervivencia disminuida en ojos con cirugía subsecuente al trasplante, no fue un hallazgo en el presente análisis.

Las diferencias con otros reportes pueden estar relacionadas con la indicación de la queratoplastia y el rango de edad considerado como edad pediátrica: se ha señalado que los resultados son más favorables cuando las queratoplastias son indicadas por queratocono y menos favorables en ojos con opacidad congénita.⁹

Las limitaciones de este estudio son el reducido tamaño de la muestra y el abordaje retrospectivo.

Conclusiones

Lo que esta investigación y otras han demostrado es que si bien la queratoplastia en niños es un desafío, se puede lograr una supervivencia prolongada del injerto si se tiene un mejor conocimiento y manejo de los diferentes factores asociados. También se demuestra la importancia de conocer las indicaciones del trasplante y los riesgos asociados con ellas, debido a que la supervivencia del injerto varía entre las etiologías.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Karadag, R, Chan TCY, Azari AA, Nagra PK, Hammersmith KM, Rapuano CJ. Survival of primary penetrating keratoplasty in children. *Am J Ophthalmol.* 2016;171:95-100.
2. Mun-Wei L, Mdsaid H, Punitan R, Ibrahim M, Shatriah I. Indications, clinical outcomes, and survival rate of pediatric penetrating keratoplasty in suburban Malaysia: a 10-year experience. *Cureus.* 2018;10:e3744.
3. Dos Santos-Araújo M, Santos NC, Souza LB, Sato EH, Freitas DD. Primary pediatric keratoplasty: etiology, graft survival, and visual outcome. *Am J Ophthalmol.* 2020;212:162-8.
4. Kusumesh R, Vanathi M. Graft rejection in pediatric penetrating keratoplasty: clinical features and outcomes. *Oman J Ophthalmol.* 2015;8:33-7.
5. Shi W, Jin H, Li S, Liu M, Xie L. Indications of paediatric keratoplasty in north China. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007;35:724-7.
6. Low JR, Anshu A, Tan ACS, Htoon HM, Tan DT. The outcomes of primary pediatric keratoplasty in Singapore. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:496-502.
7. Al-Ghamdi A, Al-Rajhi A, Wagoner MD. Primary pediatric keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *JAAPOS.* 2007;11:41-7.
8. Gaskin JC, Patel DV, McGhee CN. Acute corneal hydrops in keratoconus - new perspectives. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:921-8.
9. McClellan K, Lai T, Grigg J, Billson F. Penetrating keratoplasty in children: visual and graft outcome. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1212-4.
10. Limaïem R, Chebil A, Baba A, Ben Youssef N, Mghaieth F, El Matri L. Pediatric penetrating keratoplasty: indications and outcomes. *Transplant Proc.* 2011;43:649-51.
11. Hovlykke M, Hjortdal J, Ehlers N, Nielsen K. Acta Clinical results of 40 years of paediatric keratoplasty in a single university eye clinic. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:370-7.
12. Mohebbi M, Pilafkan H, Nabavi A, Mirghorbani M, Naderan M. Treatment of acute corneal hydrops with combined intracameral gas and approximation sutures in patients with corneal ectasia. *Cornea.* 2000;39:258-62.
13. Fujita A, Yoshida J, Toyono T, Usui T, Miyai T. Severity assessment of acute hydrops due to recurrent keratoconus after penetrating keratoplasty using anterior segment optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2019;44:1189-94.

Correlación de la cuantificación de fibrosis hepática por morfometría mediante HepaScan con el análisis de las biopsias hepáticas. Estudio piloto

Nathalie Alemán-García,¹ José A. García-García,² Marco A. Durán-Padilla,³
María E. Gutiérrez-Díaz-de Ceballos,³ Thelma Rizo-Pica,³ Ana del C. Susunaga-Notario¹
y Celia Sánchez-Pérez^{1*}

¹Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología, Universidad Nacional Autónoma de México; ²Dirección de Educación y Capacitación en Salud, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"; ³Servicio de Patología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: El estándar de oro para determinar el grado de fibrosis hepática (FH) continúa siendo la evaluación de la biopsia. Existen técnicas de morfometría que permiten cuantificar la FH en estudios histopatológicos. **Objetivo:** Medir la correlación entre la evaluación histológica de FH y la cuantificación por morfometría del porcentaje de fibrosis (PF) mediante HepaScan. **Material y métodos:** Estudio piloto observacional, analítico, transversal, prospectivo y prolectivo en el que se analizaron cortes histopatológicos de hígado de 29 personas fallecidas por alguna hepatopatía y 22 personas fallecidas por otras causas (controles). El PF se calculó con HepaScan en fotografías digitales de cortes histológicos teñidos con la técnica Masson, comparándolo con el diagnóstico de tres patólogos expertos. **Resultados:** Fueron analizadas 401 imágenes del grupo con hepatopatía y 250 del grupo de control. La concordancia interobservador tuvo un índice kappa de 0.329. Entre los grupos de clasificación histopatológica existieron diferencias estadísticas en el PF ($p = 0.0001$). La capacidad predictiva de HepaScan con base en el área bajo la curva característica operativa del receptor fue de 0.983, 0.812 y 0.895 para fibrosis leve, moderada y severa, respectivamente. **Conclusiones:** HepaScan mostró muy buen desempeño para evaluar el PF en cortes histológicos, por lo que puede coadyuvar al diagnóstico patológico cualitativo.

PALABRAS CLAVE: Fibrosis hepática. HepaScan. Morfometría.

Correlation of liver fibrosis quantification by morphometry using HepaScan with the analysis of liver biopsies. A pilot study

Abstract

Background: The gold standard for determining the degree of liver fibrosis (LF) continues to be biopsy evaluation. There are morphometry techniques that allow LF to be quantified on histopathological studies. **Objective:** To measure the correlation between LF histological evaluation and fibrosis percentage (FP) morphometric quantification using the HepaScan software. **Material and methods:** Observational, analytical, cross-sectional, prospective, prolective pilot study in which liver histological sections from 29 people who died from some liver disease and from 22 people who died from other causes (controls) were analyzed. FP was calculated with HepaScan on digital photographs of histological sections stained with the Masson technique,

*Correspondencia:

Celia Sánchez-Pérez
E-mail: celia.sanchez@icat.unam.mx

Fecha de recepción: 04-10-2022

Fecha de aceptación: 26-10-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000325

Gac Med Mex. 2023;159:125-131

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

comparing it with the diagnosis established by three expert pathologists. **Results:** Four-hundred and one images from the group with liver disease and 250 from the control group were analyzed. Inter-observer agreement had a kappa index of 0.329. There were FP statistically significant differences ($p = 0.0001$) between histopathological classification groups. HepaScan predictive capacity based on the area under the receiver operating characteristic curve was 0.983, 0.812, and 0.895 for mild, moderate, and severe fibrosis, respectively. **Conclusions:** HepaScan showed very good performance for evaluating FP in histological sections, which is why it can contribute to qualitative pathological diagnosis.

KEYWORDS: Liver fibrosis. HepaScan. Morphometry.

Antecedentes

La cirrosis hepática es causa importante de pérdida de salud global, pero prevenible y subestimada.^{1,2} En 2020, en el mundo había alrededor de 1500 millones de personas con algún tipo de hepatopatía crónica (incidencia de 20.7/100 000 habitantes).³ En 2021, la enfermedad hepática en México fue la séptima causa de muerte.⁴ Esta enfermedad tiene alta prevalencia e implica un elevado consumo de recursos para su atención.⁵

En las guías de la evaluación de fibrosis hepática (FH) mediante métodos invasivos y no invasivos, de la Asociación Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado, se estableció que la biopsia hepática constituye el estándar de oro para el diagnóstico (nivel de evidencia y recomendación A1),¹ sin soslayar las limitaciones y problemas inherentes a su realización, consideraciones que concuerdan con las conclusiones de otras publicaciones.⁶⁻⁸ En la evaluación de la biopsia influyen aspectos técnicos e inherentes al evaluador (criterio y experiencia), como la falta de acuerdo intra e interobservador en la evaluación de FH debido a subjetividad en la interpretación.⁹

Dado el carácter invasivo de la biopsia hepática,^{1,6,7} sus dificultades técnicas,⁸⁻¹⁰ complicaciones,¹¹⁻¹³ falta de concordancia en la interpretación^{1,9} y costos asociados,^{1,9,13} en las dos décadas anteriores se impulsó el desarrollo de métodos no invasivos, en los cuales se han obtenido avances importantes, si bien existe cierto grado de incertidumbre cuando se interpretan y aplican los resultados en la clínica.^{1,9,14}

La cuantificación digital de la FH se ha utilizado en ensayos clínicos y otros estudios que requieren precisión en la evaluación de nuevos tratamientos y herramientas diagnósticas. Múltiples investigaciones muestran técnicas morfométricas para su cuantificación.¹⁴⁻¹⁶ No en todos los casos se ha logrado una discriminación fiable entre fibrosis leve y moderada. Además, estos métodos tienen limitantes como la incapacidad para detectar fibrosis perisinusoidal.¹⁶

Utilizamos el programa HepaScan, desarrollado por investigadores del Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología (Universidad Nacional Autónoma de México), para la cuantificación de fibrosis y esteatosis en imágenes de biopsias hepáticas. HepaScan utiliza una representación del color de la fibrosis en laminillas de cortes histopatológicos con tinción de Masson, en el espacio de color LAB de la Commission International de l'Éclairage (CIE). La representación del color se da en un espacio tridimensional de los componentes luminosidad (L), transición de rojo-verde (A) y transición de amarillo-cian (B). El color de la fibrosis se representa como un punto. En HepaScan, la representación final del color se toma de la selección de tres zonas identificadas como fibrosis, de estas se promedian los componentes LAB para encontrar el color resultante, que se emplea como mascarilla filtro para cada pixel de la imagen. Con la cuenta de los pixeles que coinciden con el valor del filtro se calcula la cantidad de fibrosis.¹⁷

El objetivo del presente estudio fue correlacionar la cuantificación de FH mediante HepaScan con la evaluación cualitativa realizada por el patólogo: sin fibrosis, leve, moderada y severa. Se validó como una herramienta cuantitativa complementaria.

Material y métodos

Se realizó un estudio piloto observacional, analítico, transversal, prospectivo y prolectivo. En forma aleatoria se analizaron cortes histológicos de hígado de 51 personas fallecidas, 29 personas por hepatopatías crónicas y 22 por otras causas (controles), atendidas en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Se realizaron cortes histopatológicos hepáticos teñidos con la técnica de Masson. Cada corte se fotografió con un microscopio óptico Carl Zeiss Axiostar, con un objetivo 5x y una cámara Canon Power Shot A640 de 10 megapíxeles con un lente 4x. Se tomaron entre cinco y 15 imágenes por corte histopatológico. Las unidades de medida en este estudio fueron cada una de las imágenes fotográficas, obtenidas al mismo aumento y por el mismo especialista.

Diagnóstico histopatológico

Cada imagen con FH fue evaluada en forma cegada e independiente por tres patólogos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con al menos 20 años de antigüedad como especialistas, conforme a los criterios descritos en la Tabla 1. Se tomó como diagnóstico final el de mayor concordancia. Cuando ningún evaluador coincidió en el diagnóstico, se convocó a un cuarto para obtener dos de cuatro concordancias. La evaluación cualitativa histopatológica se categorizó de la siguiente forma: sin fibrosis, fibrosis leve, moderada y severa.

Cuantificación computarizada de fibrosis con HepaScan

Se utilizó HepaScan para cuantificar el porcentaje de fibrosis (PF) en cada imagen de los cortes histopatológicos, proceso realizado por un especialista en ingeniería biomédica con experiencia de cinco años en la identificación de fibrosis en cortes histopatológicos. El algoritmo del HepaScan binariza la imagen en escala de grises y la segmenta en sus respectivas componentes en el espacio de color LAB referido.¹⁷ El especialista seleccionó tres zonas de la imagen que correspondieron a fibrosis, en una ventana emergente amplificó cada zona para una mejor selección, promediando los componentes de LAB y agregando tres veces el valor de la desviación estándar en la distribución de color de estas zonas. Con lo anterior se formó una mascarilla de color que se utilizó para identificar los píxeles de la imagen dentro del rango de valores de la mascarilla, los cuales fueron cuantificados para calcular el porcentaje de estos respecto a la imagen original, que corresponde al PF. En la Figura 1 se muestra la interfaz del usuario para el módulo de cálculo de fibrosis.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva. Se estimó la concordancia entre los tres evaluadores mediante coeficiente kappa de Cohen-Fleiss, en relación con la estratificación de la gravedad de la fibrosis. La cuantificación del PF se contrastó con el diagnóstico histopatológico mediante análisis de la varianza y la prueba *post hoc* correspondiente. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para contrastar la variable PF y el grado de fibrosis emitido por los

Tabla 1. Criterios diagnósticos de fibrosis utilizado en la evaluación histológica

Diagnóstico de fibrosis	Criterios
Ausencia de fibrosis	Sin fibrosis
Fibrosis leve	Fibrosis incipiente, sin formación de nódulos bien definidos
Fibrosis moderada	Fibrosis moderada, con formación de nódulos de paredes incompletas
Fibrosis severa	Fibrosis abundante, nódulos bien definidos y total destrucción del parénquima hepático

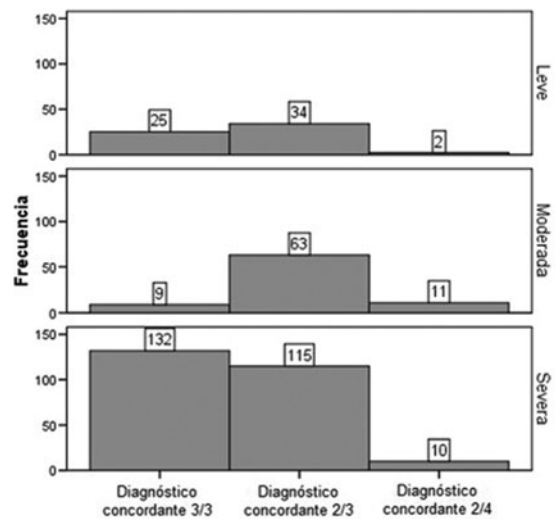


Figura 1. Concordancia de la evaluación histopatológica en cada grupo de gravedad de la fibrosis hepática.

patólogos. Se consideró que hubo diferencias estadísticamente significativas con $p \leq 0.05$. Se construyeron curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para determinar el punto de corte del PF en el que se alcanzaron simultáneamente la sensibilidad y especificidad más elevadas para relacionar los diferentes grupos de diagnóstico. Se utilizaron los programas SPSS versión 26 (IBM, Chicago, Illinois, Estados Unidos) y R versión 3.5.1.

Resultados

Fueron analizadas 651 imágenes en total con el programa HepaScan, 401 del grupo con algún grado de FH (29 personas fallecidas por hepatopatía

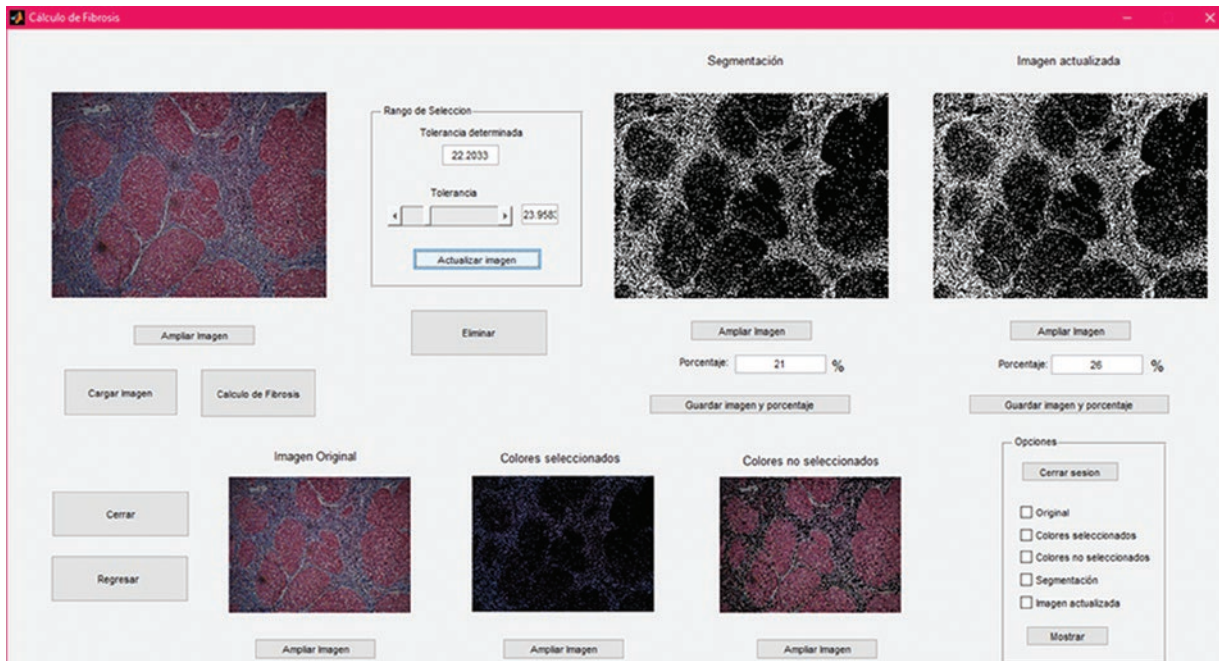


Figura 2. Interfaz del usuario de HepaScan para la cuantificación del porcentaje de fibrosis (PF). El programa comienza con la solicitud de la imagen por analizar; posteriormente, se requiere que el usuario, un observador experimentado, seleccione tres diferentes zonas correspondientes a fibrosis hepática en una ventana emergente que permite la ampliación de la imagen. Las tres zonas deben representar variaciones visuales en las características de color, iluminación y definición presentes en la imagen. Una vez realizada la selección, en la interfaz del HepaScan se presenta la segmentación propia de la discriminación de fibrosis sobre la imagen original, bajo el título Segmentación, además se despliega el PF bajo la imagen. En el recuadro Rango de Selección, opcionalmente se puede modificar el valor del filtro de color con una tolerancia a seleccionar con la barra Tolerancia. La segmentación y discriminación con este nuevo valor del filtro de color se activa al seleccionar el botón Actualizar imagen. La imagen actualizada se despliega del lado derecho de la imagen de segmentación bajo el título Imagen actualizada y el PF correspondiente a esta discriminación se despliega abajo. Complementariamente, en la parte inferior de la interfaz, se muestra la imagen original, la imagen con las zonas de fibrosis seleccionadas y la imagen con el tejido que no fue discriminado. En el recuadro Opciones se pueden seleccionar, con fines de comparación, diferentes imágenes del procesamiento, las cuales son desplegadas en una pantalla emergente.

crónica) y 250 del grupo control (22 personas fallecidas por otras causas).

Diagnóstico histopatológico

En las imágenes de los casos se observaron los siguientes porcentajes de gravedad de la fibrosis: 15.2 % leve, 20.7 % moderada y 64.1 % severa. El nivel de concordancia en las evaluaciones se muestra en la Figura 2. La concordancia global interobservador tuvo un índice kappa de 0.329. La concordancia obtenida de los diagnósticos histopatológicos para cada grupo de gravedad de la fibrosis se resume en la Tabla 2.

Cuantificación del porcentaje de fibrosis con HepaScan

En la Figura 3 aparecen imágenes de cada grupo diagnóstico (sin fibrosis, fibrosis leve,

moderada y severa) acompañadas de su cuantificación mediante HepaScan. Los porcentajes de fibrosis en cada grupo de diagnóstico se muestran en la Tabla 2. En la Figura 4 se observa la distribución del PF en cada grupo de diagnóstico.

Análisis comparativo

El análisis de la varianza entre los cuatro grupos de diagnóstico (grupo control y tres con distintos niveles de gravedad de la fibrosis) mostró diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.0001$). La prueba *post hoc* de Games-Howel (por falta de homocedasticidad) evidenció diferencias entre los grupos ($p \leq 0.0001$). Se evidenció una fuerte correlación entre el PF y el diagnóstico por los patólogos (coeficiente de correlación de Spearman = 0.9, $p \leq 0.0001$).

En la Figura 5 se muestran las curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para discriminar entre los diferentes grupos de diagnóstico. Las áreas bajo las

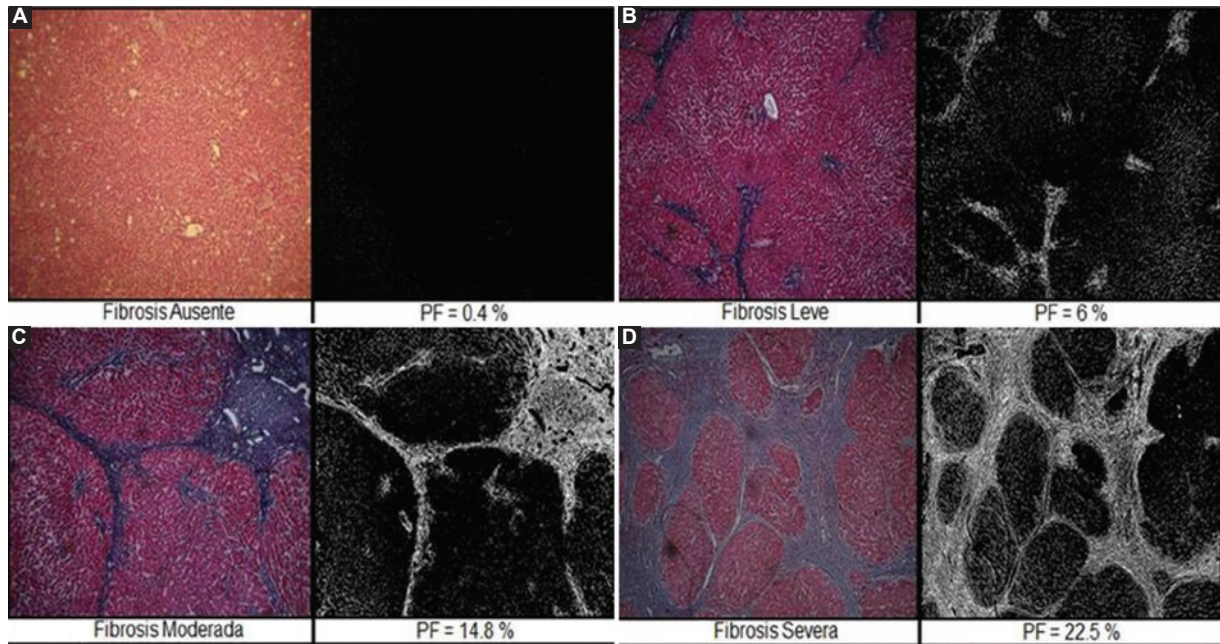


Figura 3. (A-D) Comparación de la gravedad de la fibrosis hepática mediante el diagnóstico histopatológico y las imágenes de HepaScan, con la correspondiente cuantificación de la fibrosis.

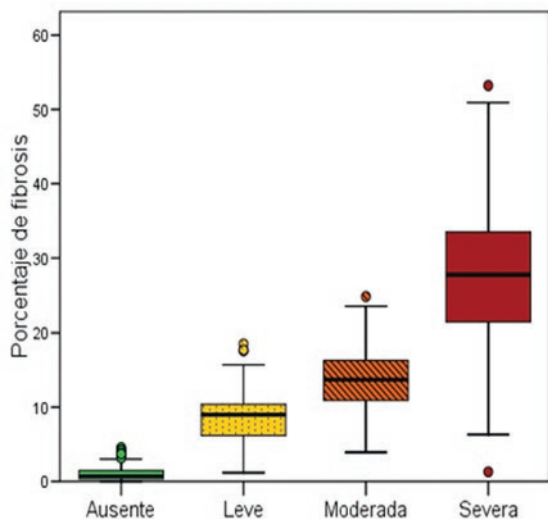


Figura 4. Diagrama de caja y bigote para el porcentaje de fibrosis evaluado mediante HepaScan en cada grupo de gravedad de la fibrosis hepática. Se muestran los valores atípicos considerados internos.

curvas ROC (AUROC) en cada grupo de fibrosis fueron las siguientes: 0.983 en leve, con 3.2 % como el mejor valor de corte para PF, con sensibilidad de 95 % y especificidad de 96 %; 0.812 en moderada, con 10.0 % como el mejor valor de corte para PF, con sensibilidad de 80 % y especificidad de 64 %; y 0.895 en severa, con 17.15 % como el mejor valor de corte de PF, con sensibilidad de 89 % y especificidad de 80 %.

Tabla 2. Concordancia entre evaluadores de la fibrosis hepática por patología y el contraste con el análisis cuantitativo mediante HepaScan

Diagnóstico de fibrosis	Diagnóstico concordante*			Porcentaje de fibrosis hepática calculado con HepaScan	
	3/3 (%)	2/3 (%)	2/4 (%)	n**	PF ± DE(%)
Ausente	100	100	100	250	1.0 ± 0.9
Leve	41.0	55.7	3.3	61	8.7 ± 3.7
Moderada	10.8	75.9	13.3	83	14.5 ± 6.0
Severa	51.4	44.7	3.9	257	28.0 ± 9.4

*3/3 indica concordancia perfecta; 2/3, concordancia de al menos dos de tres observadores; 2/4, concordancia de al menos dos de cuatro observadores, cuando hubo discordancia completa inicial entre los tres primeros observadores.

**Total = 651.

PF: porcentaje promedio de fibrosis; DE: desviación estándar.

Discusión

La FH es una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.¹ La biopsia hepática tiene funciones diagnósticas, clasificatorias, pronósticas y de seguimiento en enfermos con fibrosis.¹⁸ Aun cuando la biopsia hepática ha sido considerada como el estándar de oro para su evaluación, existen opiniones contrarias debido a sus riesgos, limitaciones y subjetividad para evaluar el PF,^{18,19} lo cual ha sido

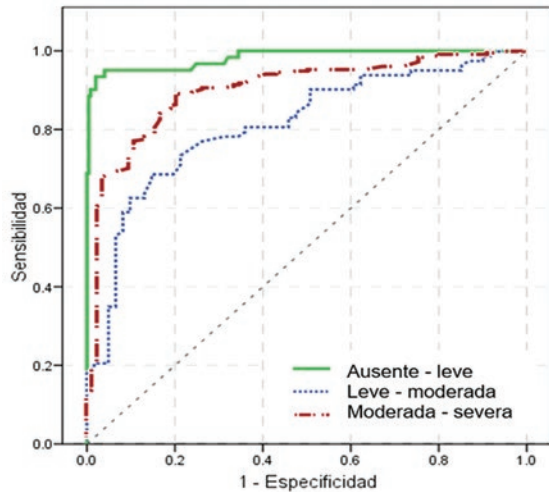


Figura 5. Curvas ROC para el porcentaje de fibrosis evaluado mediante HepaScan en cada grupo de gravedad de la fibrosis hepática.

corroborado en nuestro estudio por la baja concordancia interobservador (índice kappa de 0.329), lo que evidencia un problema como prueba diagnóstica.

Las pruebas no invasivas para el diagnóstico de FH no han sustituido totalmente a la biopsia, pero es clara la tendencia de reducir la necesidad de realizarla,⁶ si bien tienen limitaciones importantes. Existen enfoques novedosos y de vanguardia^{20,21} como las técnicas de imagen de ultrasonografía, tomografía computarizada y resonancia magnética.^{1,22} La elastografía transitoria ha tenido una aplicación clínica creciente, aunque existen limitaciones dependiendo del método de uso.^{23,24}

También se han desarrollado marcadores bioquímicos y moleculares.^{25,26} Aunque ninguna modalidad no invasiva tiene la precisión que posee el estudio histopatológico para la estratificación de FH, algunas muestran una buena aproximación.^{26,27} Existen pocos métodos cuantitativos para robustecer los resultados cualitativos acerca de la presencia de FH en estudios de histopatología. El cálculo del PF con HepaScan aumentó progresivamente conforme la fibrosis aumentaba de leve a severa. Entre los cuatro grupos de diagnóstico hubo diferencias significativas. Se documentó una fuerte correlación entre el PF medido por HepaScan con la gravedad de la fibrosis detectada por los patólogos ($\rho = 0.9$ y $p \leq 0.0001$).

El desempeño de HepaScan para cuantificar FH y relacionarla con los tres grupos de gravedad fue elevado en todos los casos. En el grupo de fibrosis leve (AUROC = 0.983) se obtuvo la mayor sensibilidad (95 %) y especificidad (96 %); en contraste con la baja

discriminación por parte de los patólogos para evaluar este grupo. La relación del PF con el grupo de fibrosis moderada fue buena (AUROC = 0.812), con sensibilidad de 80 % y especificidad de 64 %, lo que representa una gran ventaja dado que este grupo fue el que mostró la más baja concordancia para un diagnóstico 3/3 por patólogos y que en 89 % de los casos al menos uno de los diagnósticos histopatológicos no concordó. Existió mayor concordancia al diagnosticar fibrosis severa, corroborada por el PF para este grupo de diagnóstico (AUROC = 0.895), con sensibilidad de 89 % y especificidad de 80 %. No existen estudios para contrastar estos resultados.

Existe necesidad de métodos cuantitativos para coadyuvar en la evaluación histopatológica, la cual depende de la experiencia del observador y para la que no hay criterios de estandarización. Estos métodos deben relacionarse con parámetros clínicos, bioquímicos y moleculares de daño hepático, de tal forma que caractericen la progresión o regresión de la enfermedad y demuestren su utilidad en el diagnóstico, en mostrar la eficacia de los tratamientos y en mejorar el pronóstico de los pacientes.

Las principales limitaciones de este estudio piloto consistieron en el tamaño de muestra y que no se incluyeron más enfermedades que causan FH (no solo las asociadas al consumo de alcohol).

Se cumplió con el objetivo de validar el algoritmo del HepaScan para la cuantificación de la FH, con la cual se complementaría la evaluación cualitativa realizada por patólogos.

Conclusiones

Este estudio permitió evidenciar la utilidad de HepaScan como una herramienta para evaluar cuantitativamente la FH en cortes histopatológicos y discriminar con alta confiabilidad entre la ausencia de fibrosis y los grupos con fibrosis leve, moderada y severa, y entre ellos mismos. Será necesario desarrollar un estudio para relacionar esta cuantificación de FH con HepaScan, con marcadores clínicos, bioquímicos y moleculares, para posicionar el uso complementario de este programa en el diagnóstico de FH, de tal forma que permita determinar la progresión o regresión de la enfermedad.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK, Omata M, Kumar A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatology*. 2017;11:1-30.
- Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:2650-66.
- De Oliveira CPMS, Cotrim HP, Arrese M. Factores de riesgo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en poblaciones de Latinoamérica: situación actual y perspectivas. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;13:S5-8.
- Estadísticas de defunciones registradas 2021 [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2021.
- Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: unmet needs and a blueprint for the future. *Hepatology*. 2022;75:473-88.
- Wong GL. Non-invasive assessments for liver fibrosis: the crystal ball we long for. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:1009-15.
- Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36:184-91.
- Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69:1382-403.
- Jain D, Torres R, Celli R, Koelmel J, Charkoftaki G, Vasiliou V. Evolution of the liver biopsy and its future. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:20.
- Khalifa A, Lewin DN, Sasso R, Rockey DC. The utility of liver biopsy in the evaluation of liver disease and abnormal liver function tests. *Am J Clin Pathol*. 2021;156:259-67.
- Boyum JH, Atwell TD, Schmit GD, Poterucha JJ, Schleck CD, Harmsen WS, et al. Incidence and risk factors for adverse events related to image-guided liver biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:329-35.
- Stott B, Dang JC. Updated statistics for liver biopsy risk. *Am Fam Physician*. 2021;103:453.
- Jing H, Yi Z, He E, Xu R, Shi X, Li L, et al. Evaluation of risk factors for bleeding after ultrasound-guided liver biopsy. *Int J Gen Med*. 2021;14:5563-71.
- Lazzarini A, Levine R, Ploutz-Snyder R, Sanderson O. Advances in digital quantification technique enhance discrimination between mild and advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2005;25:1142-1149.
- Xi-Zhang L, Ming-Hwui H, Yung-Nien S, Shu-Chu S, Nan-Haw C, Xiou-Zhen G. Computer morphometry for quantitative measurement of liver fibrosis: comparison with Knodell's score, colorimetry and conventional description reports. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13:75-80.
- Pilette C, Rousselet M, Bedossa P, Chappard D, Oberti F, Rifflet H, et al. Histopathological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis vs semi-quantitative scores. Comparison with serum markers. *J Hepatol*. 1998;28:439-46.
- freepng.fr [Internet]. Francia: Espace Couleur Lab Teinte Commission Internationales de l'Éclairage; 2022.
- Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643-54.
- Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med*. 2017;377:756-68.
- Ianni-Filho D, Boin IFSF, Yamanaka A. Bioimpedance: new approach to non-invasive detection of liver fibrosis - a pilot study. *Arq Gastroenterol*. 2018;55:2-6.
- Lambrecht J, Verhulst S, Mannaerts I, Reynaert H, van Grunsven LA. Prospects in non-invasive assessment of liver fibrosis: Liquid biopsy as the future gold standard? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864:1024-36.
- Bi J, Liu L, Qin T. Comparison of magnetic resonance elastography and transient elastography in the diagnosis of hepatic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10:8692-700.
- Kang KA, Jun DW, Kim MS, Kwon HJ, Nguyen MH. Prevalence of significant hepatic fibrosis using magnetic resonance elastography in a health check-up clinic population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:388-96.
- Hassan S, Syed S, Kehar SI. Review of diagnostic techniques of hepatic fibrosis. *J Pak Med Assoc*. 2014;64:941-45.
- Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*. 2020;69:1343-52.
- Caballeria L, Torán P, Caballeria J. Markers of hepatic fibrosis. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:310-16.
- Lim TS, Kim JK. Is liver biopsy still useful in the era of non-invasive tests? *Clin Mol Hepatol*. 2020;26:302-04.

Concentración de metales en sangre de cordón umbilical debido a exposición prenatal en una cohorte de la Ciudad de México

Martha M. Téllez-Rojo*, Luis F. Bautista-Arredondo, Antonio Rosa-Parra y Gisela Martínez Silva

Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud, Morelos, México

Resumen

Antecedentes: En México es exigua la evidencia sobre la exposición prenatal a metales. **Objetivo:** Estimar la concentración de arsénico, cadmio, manganeso y plomo en sangre de cordón umbilical (SCU), y su asociación con las concentraciones en sangre materna durante el embarazo y parto. **Material y métodos:** Se analizó la concentración de los metales en sangre materna durante el embarazo ($n = 901$), parto ($n = 732$) y en la SCU ($n = 512$) de participantes de la cohorte PROGRESS, residentes en la Ciudad de México. Se estimó la asociación entre la concentración en SCU y los biomarcadores maternos mediante modelos lineales generalizados, ajustados por covariables relevantes. **Resultados:** La media ($\mu\text{g/L}$) de plomo, arsénico y manganeso en SCU fue 27.14 (25.28-29.14), 0.77 (0.71-0.84) y 42.60 (40.45-44.83), respectivamente. El valor del cadmio no se pudo estimar porque 86.2 % de las mediciones fueron inferiores al límite de detección. Las concentraciones de plomo y manganeso en SCU se asociaron significativamente a los biomarcadores maternos durante el embarazo y el parto; solo se observó asociación con arsénico en el parto. **Conclusiones:** La exposición prenatal a metales tóxicos en periodos sensibles de la organogénesis evidencia un problema de salud pública desatendido. Se requiere un biomonitoreo poblacional y establecer regulación dirigida a proveer atención a población vulnerable.

PALABRAS CLAVE: Biomonitoreo. Cordón umbilical. Embarazo. Exposición prenatal. Metales. Sangre.

Prenatal exposure to metals and concentration thereof in umbilical cord blood in a Mexico City cohort

Abstract

Background: In Mexico, there is a paucity of evidence on the magnitude of prenatal exposure to metals. **Objective:** To estimate the concentration of arsenic, cadmium, manganese and lead in umbilical cord blood (UCB) and its association with maternal blood concentrations during pregnancy and delivery. **Material and methods:** Metal concentration in maternal blood was analyzed during pregnancy ($n = 901$), delivery ($n = 732$) and in UCB ($n = 512$) from participants of the PROGRESS cohort residing in Mexico City. The association between concentrations in UCB and maternal biomarkers was analyzed using generalized linear models, adjusted for relevant covariates. **Results:** Mean concentrations ($\mu\text{g/L}$) of lead, arsenic and manganese in UCB were 27.14 (25.28-29.14), 0.77 (0.71-0.84) and 42.60 (40.45-44.83), respectively. Cadmium concentration could not be estimated because 86.2% of measurements were below the detection limit. Lead and manganese concentrations in UCB were significantly associated with maternal biomarkers during pregnancy and delivery; at delivery, association was only observed with arsenic.

*Correspondencia:

Martha M. Téllez-Rojo
E-mail: mmtellez@insp.mx

Fecha de recepción: 06-10-2022

Fecha de aceptación: 29-11-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000329

Gac Med Mex. 2023;159:132-137

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Conclusions: *Prenatal exposure to toxic metals in sensitive periods of organogenesis shows a neglected public health problem. Biomonitoring of the population and establishment of regulations aimed at providing care to vulnerable populations is required.*

KEYWORDS: *Biomonitoring. Umbilical cord. Pregnancy. Prenatal exposure. Metals. Blood.*

Antecedentes

La exposición a sustancias tóxicas en el ambiente es responsable de 16 % de la mortalidad mundial, 92 % de la cual ocurre en países de medianos y bajos ingresos. La Organización Mundial de la Salud incluye metales como el plomo (Pb), arsénico (As) y cadmio (Cd) entre las 10 sustancias de mayor preocupación para la salud pública. El aumento en los procesos industriales y de manufactura han resultado en mayor exposición humana directa a metales y sustancias tóxicas, sumada a la exposición por aire, acuíferos y suelos contaminados.^{1,2}

El Pb y el manganeso (Mn) se alojan en órganos blanco, donde permanecen por años alterando la función de estos y liberándose al torrente sanguíneo en periodos metabólicos altamente activos como el embarazo.^{3,4} Durante la gestación, la placenta impide parcialmente que los metales alcancen al feto con diferentes niveles de eficiencia dependiendo de cada metal: Pb y As alcanzan tejidos embrionarios como cerebro, hígado y riñones; Cd, riñón, hueso y tejido pulmonar fetal.⁵ A diferencia del Pb y el As, el Mn, un metal esencial, cruza libremente la barrera fetoplacentaria y en concentraciones elevadas se aloja en tejidos del hígado y cerebro⁶ con potencial tóxico.

Los efectos más graves para la salud humana por la exposición a metales se observan en el ámbito ocupacional, empero los efectos en población general y particularmente en la infancia requieren atención por las implicaciones de las exposiciones crónicas, aun a bajas dosis.⁷ El Pb afecta todos los sistemas y órganos humanos desde la etapa prenatal; el sistema nervioso es particularmente vulnerable.³ La exposición prenatal a As se ha asociado a disminución en el crecimiento fetal y neonatal; en la infancia se ha relacionado con deficiencias intelectuales, efectos cardiovasculares y respiratorios.⁵ Los efectos neurológicos por exposición *in utero* a Mn y en los primeros años de vida han sido documentados con amplitud.⁴ Los riñones y los huesos son los órganos más afectados por la toxicidad del Cd.⁸

La evidencia sobre niveles de exposición prenatal a metales tóxicos en México es escasa. En este contexto, el objetivo de este estudio es estimar las

concentraciones de As, Cd, Mn y Pb en sangre de cordón umbilical (SCU) y estimar su asociación con las concentraciones en sangre materna durante el embarazo y el parto, con el fin último de identificar el embarazo como una ventana de oportunidad para prevenir los efectos tóxicos en el neonato.

Material y métodos

La población de estudio consistió en mujeres residentes en la Ciudad de México y su descendencia, participantes en la cohorte de embarazo y nacimiento PROGRESS. En 2007-2011, en clínicas del Instituto Mexicano del Seguro Social se reclutaron mujeres embarazadas mayores de edad con menos de 20 semanas de gestación. En la visita del segundo y tercer trimestre de embarazo se recolectó sangre materna con las mujeres en ayunas. Dentro de las 12 horas posteriores al parto, se recolectó una muestra de sangre venosa materna y, cuando fue posible, una muestra de SCU.

La concentración de metales en sangre se analizó mediante ICP-MS/MS.⁹ El límite de detección se determinó para cada lote utilizando el método por comparación de blancos preparados. En el segundo trimestre de embarazo se recolectó información sociodemográfica, de exposición a tabaquismo individual y pasivo y autorreporte de peso pregestacional. Adicionalmente, se estimó el índice de masa corporal pregestacional mediante un modelo lineal de efectos mixtos a partir de mediciones de peso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo y registros clínicos.

La distribución de las concentraciones de metales se realizó a través de percentiles. Dada la asimetría de las distribuciones, estas se resumieron con la media geométrica e intervalo de confianza; no se reportaron las concentraciones de un metal cuando valores no detectables se identificaron en más de 50 % de la muestra.

Se calcularon estadísticas descriptivas de la concentración de los metales en SCU en relación con variables sociodemográficas maternas. La asociación se estimó a través de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para dos grupos independientes

(escolaridad) y la prueba de Kruskal-Wallis para las variables restantes.

Se generaron modelos lineales para cada etapa de estudio, a fin de estimar la asociación entre variables sociodemográficas maternas y las concentraciones de metales (datos no mostrados). Se estimó la asociación entre metales en SCU y los biomarcadores maternos mediante un modelo lineal generalizado, para lo cual se eligió la distribución probabilística y liga que permitieran el mejor ajuste siguiendo los criterios de información de Akaike y bayesiano. Para As se escogió una distribución gaussiana inversa; para Mn y Pb, gaussiana y gamma, respectivamente; todas con liga logarítmica. Para que los coeficientes estimados tuvieran una interpretación biológicamente relevante, se presentan resultados asociados a un incremento del rango intercuartílico en las concentraciones maternas correspondientes. Los modelos fueron ajustados por edad, educación materna, nivel socioeconómico, índice de masa corporal pregestacional y exposición a tabaco. Se realizó un análisis de residuos de devianza para verificar la bondad de ajuste de los modelos propuestos.¹⁰

El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad del Instituto Nacional de Salud Pública. Después de explicar los objetivos y procedimientos del estudio, las mujeres expresaron consentimiento informado por escrito.

Resultados

Se obtuvieron 901 y 751 muestras de sangre venosa en el segundo y tercer trimestre del embarazo, respectivamente de los binomios madre-hija/hijo; 710 (75 %) contaron con ambas mediciones. Se recolectó muestra de SCU de 512 participantes. Las concentraciones detectables de Pb y Mn fueron > 99 % y 90-99 % respectivamente; las correspondientes para As fue 68-92 % y para Cd, 14-93 %. Las concentraciones en SCU tuvieron la mayor correlación con la medición materna al momento del parto, siendo la más alta la de Pb ($\rho = 0.71$, $p < 0.01$), seguida por As ($\rho = 0.48$, $p < 0.01$) y Mn ($\rho = 0.27$, $p < 0.01$), como se detalla en la Tabla 1.

El promedio de edad de las participantes fue 27 años, 74 % cursó estudios superiores a secundaria y 88 % perteneció a un nivel socioeconómico medio-bajo. La mayoría nunca ha fumado (63 %), 37 % fue exfumador y 54 % reportó exposición a tabaquismo pasivo; 39 % inició el embarazo con sobrepeso y

19 %, con obesidad. La Tabla 2 muestra estadísticas descriptivas de variables sociodemográficas maternas en relación con las concentraciones de metales en SCU. No se identificó asociación significativa entre estas variables y las concentraciones maternas durante el embarazo (datos no mostrados); al analizarlas en relación con las concentraciones en SCU tampoco se encontró un patrón consistente de asociación.

Las concentraciones de As, Mn y Pb en SCU se asociaron significativamente a las concentraciones maternas durante el embarazo de manera creciente conforme avanzó la edad gestacional (Tabla 3). Un incremento de un rango intercuartílico de As en sangre materna durante el parto se asoció a incremento de la concentración en SCU en 43.9 % (IC 95 % = 29.5, 60.0); un incremento equivalente de Pb se asoció a un incremento de 63.3 % (IC 95 % = 53.2, 74.0) en SCU; el valor correspondiente de Mn fue 15.1 % (IC 95 % = 9.5, 21.0).

Discusión

Este análisis documenta que 99 % de los recién nacidos de la población de estudio mostró concentraciones detectables de Pb y Mn, 82 % de As y 14 % de Cd en SCU; Pb, Mn y As se asociaron significativamente con las concentraciones maternas durante el embarazo o parto.

Las concentraciones medias de Pb en SCU (27.14 $\mu\text{g/L}$, IC 95 % = 25.28, 29.14) y durante el embarazo (30.98 $\mu\text{g/L}$, IC 95 % = 29.64, 32.37) fueron mayores que las reportadas en estudios similares. La cohorte MIREC en Canadá¹¹ indicó una media geométrica en SCU de 7.48 $\mu\text{g/L}$ (IC 95 % = 7.28, 7.68) y de 5.7 $\mu\text{g/L}$ (IC95 % 5.6, 5.9) durante el embarazo; un estudio en China informó 14.2 $\mu\text{g/L} \pm 7.6$ en SCU⁶ y el estudio JECS en Japón estimó el mismo indicador en sangre materna en 6.4 $\mu\text{g/L}$ (IC 95 %: 6.3, 6.4).¹² Se observa que 21 % de las mujeres embarazadas y 20 % de los recién nacidos superaron el valor de referencia vigente en México (50 $\mu\text{g/L}$) para realizar acciones de protección a la salud.

La Agencia para Sustancias Tóxicas de Estados Unidos indica concentraciones normales de Mn en sangre de 4 a 15 $\mu\text{g/L}$.⁴ Este estudio identificó una concentración de Mn en SCU de casi tres veces el valor máximo indicado (42.60 $\mu\text{g/L}$, IC 95 % = 40.45, 44.83) y en 95 % de los recién nacidos superó el rango de referencia. Los valores reportados en MIREC

Tabla 1. Estadísticas descriptivas de la concentración de metales en sangre materna y cordón umbilical. Cohorte PROGRESS, Ciudad de México

Variable	n	LDD (µg/L)	% < LDD	Mín.	Percentiles					Máx.	Media geométrica (IC 95 %)
					5	25	50	75	95		
Arsénico (µg/L)											
Segundo trimestre	900	0.4	10.1	0.01	0.22	0.55	0.73	0.92	1.63	27.52	0.69 (0.67-0.73)
Tercer trimestre	751	0.4	7.6	0.002	0.30	0.54	0.73	0.98	2.23	7.31	0.74 (0.70-0.77)
Promedio embarazo	710	0.4		0.04	0.38	0.59	0.75	0.97	1.69	14.76	0.77 (0.75-0.80)
Parto	731	0.4	31.7	0.004	0.02	0.40	0.77	1.30	2.88	19.40	0.54 (0.49-0.60)
Cordón umbilical	511	0.3	17.6	0.007	0.15	0.54	0.75	1.22	3.32	20.20	0.77 (0.71-0.84)
Cadmio (µg/L)											
Segundo trimestre	900	0.07	19.2	0.0002	0.01	0.13	0.22	0.33	0.61	12.42	0.16 (0.15-0.18)
Tercer trimestre	750	0.07	17.9	0.0001	0.01	0.13	0.21	0.32	0.54	1.77	0.16 (0.15-0.18)
Promedio embarazo	709	0.07		0.003	0.05	0.13	0.21	0.32	0.55	1.38	0.19 (0.18-0.21)
Parto	728	0.07	6.7	0.002	0.05	0.17	0.28	0.42	0.84	21.72	0.25 (0.24-0.27)
Cordón umbilical*	508	0.07	86.2	0.01	0.03	0.09	0.17	0.41	1.02	1.56	No calculada**
Manganeso (µg/L)											
Segundo trimestre	901	0.7	5.4	0.005	0.20	10.72	13.52	16.86	24.11	40.10	10.39 (9.60-11.27)
Tercer trimestre	750	0.6	10.3	0.008	0.10	13.90	18.18	22.40	30.35	90.52	10.82 (9.58-12.22)
Promedio embarazo	710	0.7		0.02	3.78	12.4	15.80	19.75	23.35	53.33	12.35 (11.39-13.39)
Parto	732	0.6	0.4	0.005	12.00	17.71	22.75	29.50	42.13	113.66	22.46 (21.61-23.34)
Cordón umbilical	512	0.6	0.6	0.11	22.16	33.75	43.96	56.77	86.28	295.78	42.60 (40.45-44.83)
Plomo (µg/L)											
Segundo trimestre	900	0.7	0.1	0.1	10.98	19.20	28.15	43.96	90.12	187.06	29.50 (28.21-30.72)
Tercer trimestre	750	0.7	0	0.19	11.76	19.92	29.59	46.41	96.66	282.50	30.77 (29.35-32.26)
Promedio embarazo	709	0.6		8.02	11.93	20.19	29.91	45.85	87.88	169.85	30.98 (29.64-32.37)
Parto	732	0.6	0.3	0.04	12.43	21.18	32.07	51.26	99.38	258.10	33.01 (31.34-34.75)
Cordón umbilical	512	0.7	0.6	0.05	9.58	16.69	27.61	44.28	89.53	410.02	27.14 (25.28-29.14)

*La distribución está basada solo en las concentraciones por encima del LDD.

**Debido a que más de 50 % de las mediciones se encontraban por debajo del LDD.

LDD: límite de detección promedio. Máx.: máxima. Mín.: mínima.

y JECS fueron 31.45 (IC 95 % = 30.88-32.04) y 16.1 µg/L (IC 95 % = 13.2, 19.6), respectivamente.^{11,12}

Las concentraciones de Cd en SCU en este estudio alcanzaron un máximo de 1.56 µg/L, pero al igual que lo reportado en Canadá¹¹ y Estados Unidos,¹³ no pudimos estimar la media debido al alto porcentaje de valores no detectables. Empero, la media durante el embarazo (0.19 µg/L, IC 95 % = 0.18, 0.21) fue parecida a la reportado por MIREC (0.22 µg/L, IC 95 % = 0.21, 0.23).

Mientras que las concentraciones de As en SCU en MIREC no se estimaron porque casi 50 % de las muestras estuvieron debajo del límite de detección, en nuestro estudio fue 17.6 %, con una media de 0.77 µg/L (IC 95 % = 0.71, 0.84). Este valor fue considerablemente menor que el del estudio en China (2.0 ± 1.4).^{6,11}

Nuestros hallazgos son congruentes con la literatura que registra protección placentaria parcial contra tóxicos ambientales; sin embargo, documentamos que los metales alcanzan al feto durante la organogénesis. La

asociaciones más fuertes se encontraron con Pb y Mn, metales con amplia difusión simple hacia la placenta.⁶ El As en SCU se asoció principalmente con el de la madre al momento del parto, lo cual puede deberse a su corta vida media en sangre.⁵ Respecto al Cd, confirmamos la eficiencia de la barrera fetoplacentaria para prevenir la exposición fetal,⁸ aun así, 14 % de las muestras de SCU tuvieron valores detectables.

Las concentraciones documentadas de los metales estudiados en SCU evidencian la presencia de exposición fetal. El único ambiente en el que ha vivido un recién nacido es el intrauterino, por ello se requiere biomonitorio y acciones de prevención en mujeres embarazadas para reducir esta exposición.

Actualmente, el sistema de salud de México no monitorea ni atiende a las y los niños con niveles elevados de metales en sangre, incluso para el caso de Pb para el cual existe la NOM-199 que define valores de referencia y acciones a seguir. En 2019 se aprobó el Programa de Acción Inmediata para el Control de la Exposición a Plomo en México, que

Tabla 2. Estadísticas descriptivas de la concentración de metales en sangre de cordón umbilical en relación con variables sociodemográficas maternas. Cohorte PROGRESS, Ciudad de México

Variable	Muestra completa		Arsénico (P50)		Cadmio*		Manganeso (P50)		Plomo (P50)	
	n	%	Mediana	RIC	n	%	Mediana	RIC	Mediana	RIC
Muestra completa			0.7	0.7	70	14.0	44.0	23.0	27.6	27.6
Edad de la madre										
Tercil 1: (18-24 años)	170	33.3	0.8	0.7	24	14.1	43.5	23.7	26.6	28.5
Tercil 2: (25-29 años)	164	32.1	0.7	0.6	21	12.8	45.4	22.6	24.5 [†]	23.5
Tercil 3: (30-44 años)	177	34.6	0.7	0.7	25	14.4	43.6	22.6	30.9	27.8
Años de educación										
≤ 9	131	25.6	0.8	0.6	19	14.5	45.6	28.4	29.6	30.3
> 9	380	74.4	0.8	0.7	51	13.5	43.5	21.4	26.9	26.6
Nivel socioeconómico										
Bajo	267	52.2	0.8	0.7	41	15.4	45.7	23.2	28.7	31.7
Medio	183	35.8	0.7	0.6	23	12.8	42.4	21.7	25.7	22.9
Alto	61	11.9	0.8	0.7	6	9.8	41.4	21.2	28.7	23.3
Tabaquismo**										
Nunca fumador	323	63.3	0.7	0.7	42	13.1	44.2	22.8	27.5	26.9
Exfumador	186	36.5	0.8	0.7	27	14.5	43.5	24.4	27.6	30.1
Tabaquismo de segunda mano										
No	234	45.8	0.8	0.7	29	12.4	43.1	22.8	28.1	26.2
Sí	277	54.2	0.7	0.7	41	14.9	44.6	23.2	27.4	28.7
IMC pregestacional										
Bajo peso y normal***	215	42.1	0.7	0.7	30	14.0	43.5	23.2	26.6	26.8
Sobrepeso	198	38.7	0.8	0.7	21	10.6	45.3	23.3	28.3	30.6
Obesidad	98	19.2	0.7	0.6	19	19.8	42.2	22.3	29.6	23.8

†p < 0.01.

*Concentraciones > LDD.

**Solo una persona reportó fumar durante el embarazo.

***Nueve personas con bajo peso.

IMC: índice de masa corporal; P50: percentil 50. RIC: rango intercuartílico.

Tabla 3. Cambio porcentual en las concentraciones de metales en sangre de cordón umbilical asociado a incremento igual al rango intercuartílico en las concentraciones maternas de los metales correspondientes. Cohorte PROGRESS, Ciudad de México

Variable	Arsénico [†]	Manganeso [†]	Plomo [†]
	(%)	(%)	(%)
Segundo trimestre	4.2	10.6*	45.9*
Tercer trimestre	8.7	11.3*	55.6*
Promedio embarazo	10.8	15.1*	63.3*
Parto madre	43.9*	8.4*	66.5*

†Los coeficientes están ajustados por edad, educación, índice de masa corporal pregestacional, nivel socioeconómico y tabaquismo materno, actual y de segunda mano.

*p < 0.01.

incluye un componente de vigilancia epidemiológica universal para mujeres embarazadas y menores de 6 años en regiones de alta exposición¹⁴ y un monitoreo poblacional a través de la Encuesta Nacional de

Salud y Nutrición en todo el país. Se requiere avanzar en la implementación de este Programa y eventualmente sumar otros tóxicos químicos, lo que permitiría diseñar intervenciones específicas para su control.

No identificamos características sociodemográficas asociadas a los niveles de exposición materna, lo que sugiere que las mujeres de este estudio fueron igualmente susceptibles a la exposición. Dado que estudiamos mujeres residente en Ciudad de México, sería importante desarrollar estudios con variabilidad geográfica en el resto del país para identificar zonas de mayor vulnerabilidad.

Es importante destacar que la exposición a tóxicos ambientales en etapas tempranas de la vida conduce a efectos que pueden favorecer el desarrollo de enfermedades en la edad adulta, incluyendo alteraciones del sistema inmune y respiratorio, mayor riesgo de presentar efectos cardiovasculares, así como alteraciones de la función hepática y renal.^{3,4,8}

La principal fortaleza de este estudio es su diseño longitudinal que permite identificar inequívocamente el ambiente intrauterino como fuente única de exposición del neonato. También reconocemos algunas limitaciones: al no tener variabilidad geográfica, los resultados no son extrapolables a otras zonas del país, donde el patrón de exposición podría diferir. Los retos operativos en la toma de muestras de SCU limitaron el tamaño de la población para el análisis de asociación que presentamos y, debido a la disponibilidad de información, nuestro análisis se realizó en muestras de sangre, aun cuando la orina se considera un mejor biomarcador para metales como As y Cd.

Conclusiones

Este estudio constituye evidencia de un problema de salud pública desatendido en México. En 1878, la *Gazeta Médica de México* reportó casos de intoxicación por plomo en niños de Oaxaca;¹⁵ casi 150 años después, México continúa sin resolver este problema. Las concentraciones en SCU documentan exposición prenatal a metales tóxicos en periodos sensibles de la organogénesis y no dejan dudas sobre la direccionalidad y temporalidad de la exposición.

Se requiere implementar un sistema de biomonitorio nacional que identifique la dimensión y distribución de este problema para poder controlarlo. Ante recursos limitados, la inclusión de un componente ambiental en las encuestas nacionales de salud es una alternativa menos costosa que un sistema de biomonitorio universal. Asimismo, es impostergable establecer regulación para la provisión de atención oportuna, especialmente a mujeres embarazadas y a los niños en sus primeros años.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los participantes y al personal de la cohorte PROGRESS, al Centro Médico ABC por donar las instalaciones en las cuales se realizó este estudio; así como al doctor Robert Wright, investigador responsable de la cohorte PROGRESS en Estados Unidos.

Financiamiento

El estudio fue financiado por la Universidad de Harvard con fondos de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos a través de los proyectos R01ES014930 y R01ES013744.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- Calderón J, Ortiz-Pérez D, Yáñez L, Díaz-Barriga F. Human exposure to metals. Pathways of exposure, biomarkers of effect, and host factors. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2003;56:93-103.
- Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet.* 2018;391:462-512.
- Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Lladós F, Diamond G, Sage G, et al. Toxicological profile for lead. EE. UU.: U.S. Department of Health and Human Services/Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007.
- Williams M, Todd GD, Roney N, Crawford J, Coles C, McClure PR, et al. Toxicological profile for manganese. EE. UU.: U.S. Department of Health and Human Services/Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2012.
- Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Lladós F, Diamond G, Sage G, et al. Toxicological profile for arsenic. EE. UU.: U.S. Department of Health and Human Services/Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007.
- Li A, Zhuang T, Shi J, Liang Y, Song M. Heavy metals in maternal and cord blood in Beijing and their efficiency of placental transfer. *J Environ Sci (China).* 2019;80:99-106.
- NTP monograph. Health effects of low-level lead. EE. UU.: National Toxicology Program/U.S. Department of Health and Human Services; 2012.
- Farooq O, Ashizawa A, Wright S, Tucker P, Jenkins K, Ingeman L, et al. Toxicological profile for cadmium. EE. UU.: U.S. Department of Health and Human Services/Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2012.
- Renzetti S, Just AC, Burris HH, Oken E, Amarasiwardena C, Svensson K, et al. The association of lead exposure during pregnancy and childhood anthropometry in the Mexican PROGRESS cohort. *Environ Res.* 2017;152:226-32.
- Siegel S, Castellan N. Estadística no paramétrica. Aplicada a las ciencias de la conducta. Cuarta edición. México: Editorial Trillás; 1995.
- Arbuckle TE, Liang CL, Morisset AS, Fisher M, Weiler H, Cirtiu CM, et al. Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study. *Chemosphere.* 2016;163:270-82.
- Nakayama SF, Iwai-Shimada M, Oguri T, Isobe T, Takeuchi A, Kobayashi Y, et al. Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2019;29:633-47.
- Kim K, Melough MM, Vance TM, Noh H, Koo SI, Chun OK. Dietary cadmium intake and sources in the US. *Nutrients.* 2018;11:2.
- Consejo de Salubridad General. Programa de Acción de Aplicación Inmediata para el Control de la Exposición a Plomo en México. México: Consejo de Salubridad General; 2019.
- Ruiz-Sandoval G. Envenenamiento lento por plomo en los habitantes de Oaxaca. *Gac Med Mex.* 1878;13:393-403.

Rickettsiosis de fiebre manchada. Estudio de casos notificados en un hospital pediátrico de segundo nivel en el noreste de México, 2012-2022

Lorena Rodríguez-Muñoz,¹ Rebeca Barrera-Salinas,¹ Carlos Sánchez-García,^{1*} Fortino Solórzano-Santos,² Denisse N. Vaquera-Aparicio³ y Delmi López-Castillo⁴

¹Servicio de Pediatría Médica, Hospital del Niño "Dr. Federico Gómez Santos", Saltillo, Coahuila; ²Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", Ciudad de México; ³Servicio de Infectología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León; ⁴Práctica privada, Monterrey, Nuevo León. México

Resumen

Antecedentes: La rickettsiosis de fiebre manchada es una enfermedad grave y con alta tasa de letalidad si no se identifica oportunamente. **Objetivo:** Describir las características de los pacientes hospitalizados por rickettsiosis de fiebre manchada, así como los factores de riesgo asociados a mal pronóstico. **Material y métodos:** Se recabaron los datos del expediente clínico de pacientes hospitalizados entre agosto de 2012 y julio de 2022. Las variables se analizaron mediante prueba U de Mann-Whitney, prueba exacta de Fisher y regresión logística univariada y multivariada. **Resultados:** Se analizaron 26 pacientes, en quienes se identificó una mortalidad de 57.6 %. En la comparación entre grupos, el número de plaquetas fue menor en los no supervivientes ($16.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ versus $25.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.031$). El porcentaje de pacientes supervivientes que recibieron tratamiento más de 72 horas después del inicio de la fiebre fue 45.5 % (cinco pacientes) versus 86.7 % de los no supervivientes (13 pacientes), $p = 0.034$. Recibir tratamiento después de 72 horas del inicio de la fiebre incrementó 7.09 veces la probabilidad de desenlace fatal (RM = 8.09, IC 95 % = 1.1-55.8, $p = 0.034$). **Conclusiones:** Iniciar tratamiento adecuado posterior a 72 horas del inicio de la fiebre podría ser un factor de riesgo de mortalidad, de ahí que la importancia del diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Rickettsia. Fiebre manchada. Mortalidad.

Spotted fever rickettsioses. Study of cases reported in a secondary care pediatric hospital of northeastern Mexico, 2012-2022

Abstract

Background: Spotted fever rickettsiosis is a serious disease with a high mortality rate if not timely detected. **Objective:** To describe the characteristics of patients hospitalized for spotted fever rickettsiosis, as well as the risk factors associated with poor prognosis. **Material and methods:** Data from medical records of patients hospitalized between August 2012 and July 2022 were collected. Variables were analyzed using Mann-Whitney's U-test, Fisher's exact test, and univariate or multivariate logistic regression analysis. **Results:** Twenty-six patients were analyzed, among which a mortality of 57.6% was identified. In the between-group comparison, platelet count was lower in non-survivors ($16.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs. $25.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.031$). The percentage of surviving patients who received treatment more than 72 hours after fever onset was 45.5% (five patients) vs.

*Correspondencia:

Carlos Sánchez-García
E-mail: sanchez.carlos8516@gmail.com

Fecha de recepción: 31-10-2022

Fecha de aceptación: 14-12-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000354

Gac Med Mex. 2023;159:138-144

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

86.7% of non-survivors (13 patients) ($p = 0.034$). Receiving treatment 72 hours after fever onset increased by 7.09 times the probability of a fatal outcome (OR = 8.09, 95% CI = 1.1-55.8, $p = 0.034$). **Conclusions:** Starting adequate treatment 72 hours after the onset of fever may be an important risk factor for mortality, hence the importance of timely diagnosis and appropriate treatment of this disease.

KEYWORDS: *Rickettsia*. Spotted fever. Mortality.

Antecedentes

La enfermedad producida por *Rickettsia rickettsii* en la región occidental de Estados Unidos por muchos años se denominó fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR). En virtud de la dificultad de diferenciar las especies de *Rickettsia* del grupo de fiebres manchadas con las pruebas que comúnmente están disponibles, a partir de 2010 en América del Norte se registran como rickettsiosis de fiebre manchada, para incluir las ocasionadas por *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia parkeri* y *Rickettsia spp. 364D*.¹

La rickettsiosis de fiebre manchada es una enfermedad grave, con alta tasa de letalidad si no se identifica oportunamente.² Las enfermedades causadas por las bacterias del género *Rickettsia* son zoonosis que en la naturaleza afectan a mamíferos e insectos vectores; el ser humano funge como huésped accidental.³

En México, *Rhipicephalus sanguineus sensu lato*, la garrapata café del perro, fue identificada por primera vez en 1945 y se considera la responsable de la transmisión de las rickettsias.⁴ La transmisión de la infección al huésped animal (perro) o humano se da por medio de la saliva que excreta la garrapata cuando se está alimentando; también se puede transmitir por contaminación de escoriaciones de la piel o mucosas debido al contacto con las heces de las garrapatas o sus tejidos en caso de que el vector sea aplastado.

El periodo de incubación varía de dos a 21 días (promedio de 14 días) y posteriormente se inicia el cuadro clínico, el cual es inespecífico: al principio fiebre, cefalea y malestar general, y al segundo a cuarto día puede aparecer un exantema maculopapular en tobillos y muñecas, que posteriormente evoluciona a purpúrico y petequiral; siempre afecta las palmas y plantas y suele ser el dato clínico que orienta el diagnóstico. Un diagnóstico adecuado y un tratamiento oportuno con doxiciclina, el antibiótico de elección, son claves para disminuir las complicaciones y la muerte por rickettsiosis.^{3,4}

La mortalidad por rickettsiosis varía de acuerdo con las series consultadas: en revisiones clínicas en Estados Unidos se reconoce un promedio de mortalidad por FMMR de 5 a 10 %. La mortalidad es mayor en la población pediátrica, especialmente en los menores de 10 años.^{1,4,5} Al incluir en los reportes otras fiebres manchadas menos graves, como las causadas por *Rickettsia parkeri*, la mortalidad actualmente es de 0.5 %.^{2,6}

En México, los estados del norte son los más afectados por esta enfermedad, entre los que se incluyen Baja California, Sonora y la Comarca Lagunera (entre Coahuila y Durango), donde se reportan tasas de letalidad entre 17 y 55 %.^{4,7-9} Existen estudios de seroprevalencia de anticuerpos y detección de ácido desoxirribonucleico de *Rickettsia rickettsii* en personas asintomáticas en diferentes estados, lo que permite inferir que la frecuencia de infecciones es más elevada de lo que se ha informado.¹⁰

En Coahuila, desde 1940 se han descrito casos en la región de la Comarca Lagunera y en 2012 se inició la identificación y seguimiento de los casos de FMMR en la región sureste del estado, donde hasta el momento ha causado grandes daños a la población.⁵

Objetivo

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y demográficas de los pacientes hospitalizados por rickettsiosis de fiebre manchada, así como los factores de riesgo asociados con mal pronóstico, en un hospital pediátrico de segundo nivel de la región noreste de México.

Material y métodos

Se incluyeron los pacientes atendidos durante el periodo de agosto de 2012 a julio de 2022 en un hospital pediátrico de segundo nivel de la región noreste de México. El Comité de Ética en Investigación aprobó la realización de este protocolo; no se incluyeron

datos que pudieran identificar a ningún participante individualmente.

Se recabaron los datos clínicos, demográficos y valores de laboratorio de los pacientes ingresados con diagnóstico de rickettsiosis de fiebre manchada. Se consideraron casos confirmados, aquellos que tuvieron detección de *Rickettsia spp.* en suero por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se utilizó el gen *gltA9*, con valor de umbral de ciclos de 20.

Los datos fueron expresados con estadística descriptiva. Para la comparación entre grupos (supervivientes y no supervivientes), las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney; las variables cualitativas se revisaron mediante la prueba exacta de Fisher. Los datos estadísticamente significativos en la comparación entre grupos fueron evaluados mediante regresión logística univariada. También se realizó regresión logística multivariada ajustada para la edad.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21.0. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

En el periodo descrito, 26 pacientes cumplieron los criterios de rickettsiosis de fiebre manchada; 10 pacientes (38.5 %) fueron de sexo femenino; la mediana de edad fue 7.5 años; 20 pacientes (76.9 %) refirieron contacto con animales y 14 (53.8 %) tenían residencia en el medio rural. La mediana de tiempo de inicio del tratamiento después de que comenzó la fiebre fue de cuatro días; 69.2 % de los participantes recibió tratamiento después de 72 horas de la presentación de este síntoma (Tabla 1).

Los síntomas más frecuente fueron fiebre (100 %), exantema (88.5 %), dolor abdominal (65.4 %), mialgias (61.5 %) y artralgias (65.4 %), como se detalla en la Tabla 2.

En cuanto a los valores de laboratorio, la mediana de sodio fue 128.9 mmol/L y del número de plaquetas, $19.5 \times 10^3/\mu\text{L}$; asimismo, se encontraron valores incrementados de transaminasas, deshidrogenasa láctica y proteína C reactiva (Tabla 3)

La mortalidad ascendió a 57.6 %. En la comparación entre supervivientes (11 pacientes) y no supervivientes (15 pacientes), las características clínicas, demográficas y los valores de laboratorio no demostraron diferencias estadísticamente significativas, con excepción de la mediana del número de plaquetas, la

cual fue menor en los no supervivientes ($16.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ versus $25.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.031$); el número de pacientes en quienes el tratamiento comenzó después de las 72 horas de iniciada la fiebre fue mayor en el grupo con desenlace fatal (13 [86.7 %] versus cinco [45.5 %], $p = 0.034$). Los datos anteriores se detallan en las Tablas 1 y 3.

Desafortunadamente no todos los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano; doxiciclina fue el medicamento utilizado en todos aquellos que sí recibieron antibiótico.

En la regresión logística univariada se encontró que la probabilidad de presentar desenlace fatal se incrementaba 6.4 % por cada disminución de mil plaquetas; sin embargo, este parámetro no resultó estadísticamente significativo ($p = 0.181$). El comienzo del tratamiento después de 72 horas del inicio de la fiebre presentó una razón de momios (RM) de 7.8, con un intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %) de 1.1-52.3 ($p = 0.034$).

Al realizar la regresión logística multivariada ajustada para la edad, recibir tratamiento después de 72 horas del inicio de la fiebre resultó en un aumento de 7.09 veces la probabilidad de desenlace fatal (RM = 8.09, IC 95 % = 1.1-55.8, $p = 0.034$), resultado que se detalla en la Tabla 4.

Discusión

En México, entre 2012 y 2021 se reportaron 3527 casos de fiebre manchada en todo el país;¹¹ los estados con mayor número fueron los estados del norte, con una tasa de letalidad variable de 17 a 57 %.^{5,7-9,12}

Los datos clínicos más frecuentemente reportados son fiebre y exantema; y en los exámenes iniciales de laboratorio, hiponatremia, plaquetopenia y elevación de las enzimas hepáticas, hallazgos que contribuyen a la sospecha del diagnóstico.¹³ En nuestro estudio, 100 % de los pacientes cursó con fiebre, 88.5 % con exantema, 92 % con plaquetopenia, 92 % con hiponatremia y 77 % con alteración en al menos uno de los tiempos de coagulación.

Un dato clínico importante es el deterioro neurológico en los pacientes con cuadro grave, específicamente en los casos de meningoencefalitis por rickettsiosis de fiebre manchada se ha llegado a documentar un incremento de la mortalidad de hasta 19 veces.¹⁴ En nuestro estudio, el grupo de los no supervivientes presentó mayor frecuencia de crisis convulsivas y datos de meningitis, pero sin diferencia

Tabla 1. Características de los pacientes pediátricos con rickettsiosis de fiebre manchada

Característica	Total (n = 26)		Supervivientes (n = 11)		No supervivientes (n = 15)		p
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Edad en años	7.5	6.1	8.2	6.7	7.4	5.9	0.721
Inicio del tratamiento después de comenzada la fiebre (días)	4	2.5	4.5	4	4	2	0.165
Tiempo de inicio del exantema (días)	2.5	1	3	2	2	1	0.551
	n	%	n	%	n	%	
Sexo femenino	10	38.5	6	54.5	4	26.7	0.228
Antecedente de contacto con animales	20	76.9	10	90.9	10	71.4	0.245
Inicio del tratamiento 72 horas después de comenzada la fiebre	18	69.2	5	45.5	13	86.7	0.034
Lugar de residencia rural	14	53.8	7	63.6	7	46.7	0.324
Cicatriz de mordedura de vector	4	15.4	0	0	4	26.7	0.091

RIC: rango intercuartílico.

estadísticamente significativa respecto al grupo de los supervivientes.

En Sonora, Álvarez Hernández *et al.* reportaron una cohorte retrospectiva de 104 pacientes pediátricos hospitalizados por fiebre manchada entre 2003 y 2014; los casos fatales cursaron con alteración en la función renal y manifestaciones hemorrágicas, a diferencia de los supervivientes. La tasa de letalidad fue de 20.2 %.⁴ En 2021, un nuevo estudio de vigilancia epidemiológica de los casos de fiebre manchada en Sonora encontró que de los 432 casos reportados en el periodo 2015-2018, la mediana de plaquetas era significativamente más baja en los pacientes que fallecieron: 18 000 plaquetas/ μ L *versus* 52 000 plaquetas/ μ L en los supervivientes.¹⁵ En nuestro estudio se encontró que por cada disminución de mil plaquetas/ μ L la probabilidad de presentar desenlace fatal se incrementaba 6.4 %, lo cual, sin embargo, no resultó estadísticamente significativo.

En Yucatán, desde 2005 se ha reconocido la presencia de esta enfermedad, especialmente en población pediátrica; se ha reportado una tasa de letalidad de 33.5 %.⁸

En Mexicali, Baja California, se presentó un brote de FMMR en 2008; a partir de entonces, cada año continúan los reportes de casos. En una revisión de 2009 a 2019, Zazueta *et al.* reunieron la serie más amplia de pacientes hasta el momento en el país, 779 pacientes que cumplían con la definición operacional de caso, 53.66 % de los cuales tuvo un resultado positivo en la prueba serológica por inmunofluorescencia

indirecta y 46.34 %, un resultado positivo por PCR. Esos investigadores incluyeron a todos los grupos de edad y encontraron una tasa de letalidad de 17.97 %; interesantemente, 125 de los 140 decesos se presentaron en pacientes que contaban con una prueba de PCR positiva y aproximadamente un cuarto de las defunciones fue en menores de 15 años.⁹

En nuestro estudio se incluyeron únicamente pacientes cuyo diagnóstico fue confirmado por PCR, debido a la dificultad para obtener una segunda muestra para estudio serológico confirmatorio por inmunofluorescencia indirecta, aunado al hecho de que la prueba diagnóstica de elección en los pacientes con tiempo de evolución menor a ocho días es la PCR, puesto que la mayoría de los pacientes que fallecen por esta causa lo hace en los primeros 10 días de la enfermedad, cuando los anticuerpos aún no son detectables en sangre.¹⁶ Lo anterior pudo contribuir a la alta tasa de letalidad que encontramos, que no difiere de 55 % informado por De Lara Huerta en un estudio de 115 pacientes con rickettsiosis en la región de la Comarca Lagunera en Coahuila y Durango.⁴

Entre los factores que parecieron influir en el desenlace del grupo analizado se encuentran el retraso en el diagnóstico y el inicio tardío del tratamiento adecuado, el cual se proporcionó hasta que el paciente fue hospitalizado; recibir tratamiento después de 72 horas del inicio de la fiebre resultó en un aumento de 7.09 veces la probabilidad de desenlace fatal.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con rickettsiosis de fiebre manchada

Manifestación	Total (n = 26)		Supervivientes (n = 11)		No supervivientes (n = 15)		p
	n	%	n	%	n	%	
Fiebre	26	100	11	100	15	100	—
Cefalea	15	57.7	5	45.5	10	66.7	0.248
Irritabilidad	11	42.3	6	54.5	5	33.3	0.248
Mialgias	16	61.5	6	54.5	10	66.7	0.412
Artralgias	17	65.4	7	63.6	10	66.7	0.598
Hiporexia	7	26.9	3	27.3	4	26.7	0.655
Náuseas	11	42.3	3	27.3	8	53.3	0.178
Vómito	13	50	3	27.3	10	66.7	0.055
Dolor abdominal	17	65.4	6	54.5	11	73.3	0.281
Diarrea	10	38.5	3	27.3	7	46.7	0.277
Escalofríos	5	19.2	2	18.2	3	20	0.654
Malestar general	15	57.7	6	54.5	9	60	0.548
Fotofobia	2	7.7	1	9.1	1	6.7	0.677
Inyección conjuntival	3	11.5	2	18.2	1	6.7	0.381
Exantema	23	88.5	10	90.9	13	86.7	0.619
Meningismo	1	3.8	0	0	1	6.7	0.6
Convulsiones	7	26.9	1	10	6	40	0.118
Déficit neurológico focal	2	7.7	0	0	2	13.3	0.35
Epistaxis	5	19.2	0	0	5	33.3	0.057
Gingivorragia	2	7.7	0	0	2	13.3	0.35
Hematemesis	5	19.2	1	10	4	26.7	0.313
Hematuria	4	15.4	0	0	4	26.7	0.108
Melena	2	7.7	0	0	2	13.3	0.35
Equimosis	5	19.2	2	20	3	20	0.68
Hematomas	5	19.2	2	20	3	20	0.687
Piel moteada	3	11.5	0	0	2	20	0.198
Edema generalizado	1	3.8	0	0	1	6.7	0.6
Edema de extremidades	1	3.8	1	10	0	0	0.4
Edema palpebral	3	11.5	2	20	1	6.7	0.346
Petequias	12	46.2	4	40	8	53.3	0.404
Hipotensión arterial	9	34.6	3	30	6	40	0.47
Estado de choque	10	38.5	3	30	7	46.7	0.341

Diferentes estudios han demostrado que el retraso en el inicio del tratamiento con doxiciclina es uno de los factores de riesgo más importantes para

mortalidad, especialmente si el fármaco se administra después de cinco días del inicio del cuadro clínico.¹⁷⁻²⁰

Tabla 3. Parámetros de laboratorio de los pacientes pediátricos con rickettsiosis de fiebre manchada

Parámetro	Total (n = 26)		Supervivientes (n = 11)		No supervivientes (n = 15)		p
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
TTP (segundos)	53.2	21.5	40.2	23.4	57.5	16.1	0.071
TP (segundos)	14.4	5.9	13.3	3.3	18	7	0.605
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	19.5	10.7	25.9	36	16	6.4	0.031
Hemoglobina (g/dL)	13	2	13.3	1.5	12.7	2.9	0.849
Sodio (mmol/L)	128.9	7.6	128	8.4	130.5	10.1	0.397
AST (UI/L)	433.9	364.5	479.4	411.9	404.1	347.5	0.605
ALT (UI/L)	100.9	125.4	132.1	159.7	91.9	131.8	0.935
DHL (UI/L)	1650.5	2943.5	1730	2552.4	1650.5	3453.7	0.557
Bilirrubina total (mg/dL)	2.7	3.3	1.4	2.3	4.5	2.5	0.071
Albúmina (g/dL)	2.7	0.9	3	1.1	2.4	0.9	0.238
VSG (mm/h)	4.5	22.7	10	22.5	4	23.2	0.456
PCR (mg/L)	121.4	243.2	178.8	281.1	103.5	226.8	0.837

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica. RIC: rango intercuartílico; TP: tiempo de protrombina; TTP: tiempo parcial de trombolastina.

Tabla 4. Regresión logística univariada y multivariada

Variable	Univariado			Multivariado		
	RM	IC 95 %	p	RM	IC 95 %	p
Edad en años	1.008	0.8-1.2	0.944	0.968	0.7-1.2	0.801
Inicio de tratamiento 72 horas después de comenzar la fiebre	7.8	1.1-52.3	0.034	8.09	1.1-55.8	0.034
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.94	0.8-1.02	0.181	—	—	—

IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %, RM: razón de momios.

Antes de la década de 1990, el uso de tetraciclinas estaba reservado para los pacientes mayores de ocho años de edad con diagnóstico de fiebre manchada; en los menores de esta edad se indicaba cloranfenicol, sin embargo, la respuesta al tratamiento era menor e, incluso, se reportaba incremento en la mortalidad al usar este medicamento. Posteriormente, diversos estudios demostraron que la doxiciclina no causa hipoplasia del esmalte ni cambios de coloración en los dientes y se reconoce como el tratamiento de primera elección en todos los grupos de edad.^{20,21} A pesar de lo anterior, un estudio de la Universidad de Sonora, México, publicado en 2018, reportó que 62 % de 343 médicos entrevistados solo estuvo de acuerdo con el uso de doxiciclina como primera línea de tratamiento para fiebre manchada en los niños menores de ocho

años de edad; adicional a esto, solo 40 % de los médicos de primer nivel de atención identificó de forma correcta el tiempo para el inicio del medicamento.²²

Se ha considerado que algunos genotipos de *Rickettsia rickettsii* tienen una mayor virulencia y que esto pudiera ser determinante en la mayor letalidad.²³ En México, la información respecto a la distribución de genotipos es insuficiente.

En 2012, en la región sureste de Coahuila se detectó un brote epidémico; actualmente esta región debe considerarse endémica dada la frecuencia de casos anuales.

Considerando la alta tasa de letalidad en esta región, se requiere una mayor información y difusión hacia el sector médico, con énfasis en el primer nivel de atención, que permitan orientar un

diagnóstico más temprano. A nivel comunitario se deberán hacer campañas para intentar el control del vector.

Conclusiones

De acuerdo con el presente estudio, iniciar el tratamiento adecuado después de 72 horas del inicio de la fiebre podría ser un factor de riesgo importante de mortalidad. La rickettsiosis de fiebre manchada es un problema de salud pública en diferentes regiones de México, ya que el retraso en el diagnóstico y el manejo inadecuado del paciente, a pesar de contar un antibiótico efectivo, contribuyen a las altas tasas de letalidad.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas [Internet]. Atlanta: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades/Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas Zoonóticas y Emergentes; 2021.
2. Dahlgren FS, Holman RC, Paddock CD, Callinan LS, McQuiston JH. Fatal Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1999-2007. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86:713-9.
3. Binder AM, Nichols-Heitman K, Drexler NA. Diagnostics methods used to classify confirmed and probable cases of spotted fever Rickettsioses -United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:243-6.
4. De Lara-HJ, Cárdenas BR. Fiebre manchada de las montañas rocosas en pediatría. Revisión clínica de una serie de 115 casos. *Rev Enferm Infecc Pediatr.* 2008;22:4-9.
5. López-Castillo DC, Vaquera-Aparicio D, González-Soto M, Martínez-Ramírez R, Rodríguez-Muñoz L, Solórzano-Santos F. Fiebre manchada de Montañas Rocosas: experiencia en 5 años de vigilancia activa en un hospital pediátrico de segundo nivel en el noreste de México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2018;75:303-8.
6. Paddock CD, Finley RW, Wright CS, Robinson HN, Schrodt BJ, Lane CC, et al. *Rickettsia parkeri* rickettsiosis and its clinical distinction for Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:1188-96.
7. Álvarez-Hernández G, Murillo-Benítez C, Candia-Plata Mdel C, Moro M. Clinical profile and predictors of fatal Rocky Mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:125-30.
8. Zavala-Castro JE, Dzul-Rosado KR, León JJ, Walker DH, Zavala-Velázquez JE. An increase in human cases of spotted fever rickettsiosis in Yucatan, Mexico, involving children. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 79:907-10.
9. Zazueta OE, Armstrong PA, Márquez-Elguea A, Hernández Milán NS, Peterson AE, Ovalle-Marroquín DF, et al. Rocky Mountain spotted fever in a large metropolitan center, Mexico-United States border, 2009-2019. *Emerg Infect Dis.* 2021;27:1567-76.
10. Torres-Castro M, Reyes-Novelo E, Noh-Pech H, Sánchez-Montes S, Colunga-Salas P, Lugo-Caballero C, et al. *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia typhi* in inhabitants from a rural community of southeast Mexico. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2022;39(1):124-5.
11. Anuario de morbilidad 1984-2021 [Internet]. México: Dirección General de Epidemiología; 2022.
12. Field-Cortazares J, Escárcega-Ávila A, López-Valencia G, Barreras-Serrano A, Tinoco-García L. Seroprevalencia y factores de riesgo asociados con rickettsiosis (*Rickettsia rickettsii*) en humanos de Ensenada, Baja California, México. *Gac Med Mex.* 2015;151:42-6.
13. Martínez-Medina MA, Álvarez-Hernández G, Padilla-Zamudio JG, Rojas-Guerra MG. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas en niños: consideraciones clínicas y epidemiológicas. *Gac Med Mex.* 2007; 143:137-40.
14. Bradshaw MJ, Carpenter Byrge K, Ivey KS, Pruthi S, Bloch KC. Meningoencephalitis due to spotted fever Rickettsioses, including Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis.* 2020;71:188-95.
15. Álvarez-López D, Ochoa-Mora E, Nichols Heitman K, Binder AM, Álvarez-Hernández G, Armstrong PA. Epidemiology and clinical features of Rocky Mountain spotted fever from enhanced surveillance, Sonora, México: 2015-2018. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104:190-7.
16. Mendes-do Nascimento EM, Colombo S, Nagasse-Sugahara TK, Ange-rami RN, Resende MR, Da Silva LJ, et al. Evaluation of PCR-based assay in human serum samples for diagnosis of fatal cases of spotted fever group rickettsiosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:232-4.
17. Dalton MJ, Matthew JC, Holman RC, Krebs JW, Fishbein DB, Olson JG, et al. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981-1992: Epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;52:405-13.
18. Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: evidence for superiority or tetracyclines for therapy. *J Infect Dis.* 2001;184:1437-44.
19. Regan JJ, Traeger MS, Humpherys D, Mahoney DL, Martínez M, Emerson GL, et al. Risk factors for fatal outcome from Rocky Mountain spotted fever in a highly endemic area- Arizona 2002-2011. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1659-66.
20. Drexler NA, Yaglom H, Casal M, Fierro M, Kriner P, Murphy B, et al. Fatal Rocky Mountain spotted fever along the United States-Mexico Border, 2013-2016. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:1621-6.
21. Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, Beltrán-Aguilar ED, Marianos DW, Hamilton C, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain spotted fever. *J Pediatr.* 2015;166:1246-51.
22. Álvarez-Hernández G, Ernst K, Acuña-Melendrez N, Vargas-Ortega AP, Candia-Plata MC. Medical knowledge related to Rocky Mountain spotted fever in Sonora, Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2018;112:109-14.
23. Paddock CD, Denison AM, Lash RR, Lui L, Bollweg BC, Dahlgren FS, et al. Phylogeography of *Rickettsia rickettsii* genotypes associated with fatal Rocky Mountain spotted fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 91:589-97.

Seroprevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con infertilidad. Un estudio de casos y controles

José M. Remes-Troche,^{1*} Luis A. Sánchez-Vargas,¹ Shareni Ríos-Gálvez,¹ Ana D. Cano-Contreras,¹ Jorge Amerena-Abreu,² Eli de la Cruz-Patiño,¹ Arturo Meixueiro-Daza¹ y Héctor Vivanco-Cid¹

¹Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana;

²Fertilización in Vitro de Veracruz, Centro FIVER. Veracruz, México

Resumen

Antecedentes: Aunque los pacientes con enfermedad celiaca (EC) tienen en su mayoría manifestaciones digestivas, algunos pueden presentarlas de índole extraintestinal (atípicas), como anemia crónica, ataxia y trastornos de la fertilidad. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de anticuerpos relacionados con EC en mujeres mexicanas con trastornos de la fertilidad. **Material y métodos:** Estudio de casos y controles de mujeres que acudieron a valoración por trastornos de la fertilidad en un centro especializado. Se cuantificó h-tTG IgA, gliadina IgA II y gliadina IgG II; los títulos > 30 UI fueron considerados como positivos. **Resultados:** Se incluyeron 171 casos y 171 controles; 137 pacientes (80.1 %) tuvieron infertilidad y 34 (19.9 %), esterilidad. Ocho pacientes (4.6 %, IC 95 % = 2.3-8.9) tuvieron al menos un marcador positivo para EC comparadas con una mujer del grupo control (0.5 %, IC 95 % = 0.01-3, $p = 0.04$, razón de momios = 8.3). Seis de las ocho pacientes presentaron infertilidad inexplicable. **Conclusiones:** Hasta 4.6 % de las mujeres con infertilidad presentó al menos un marcador positivo para EC. Al igual que en otras partes del mundo, podría recomendarse el escrutinio para EC en mujeres con infertilidad, en especial en quienes padecen infertilidad inexplicable.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad celiaca. Enteropatía. Esterilidad. Infertilidad. México.

Celiac disease seroprevalence in patients with infertility. A case-control study

Abstract

Background: Although most patients with celiac disease (CD) have digestive manifestations, in some of them they may be of extraintestinal (atypical) nature, such as chronic anemia, ataxia, and fertility disorders. **Objective:** To determine the prevalence of CD-related antibodies in Mexican women with fertility disorders. **Material and methods:** Case-control study of women who attended evaluation for fertility disorders in a specialized center. h-tTG-IgA, gliadin IgA II and gliadin IgG II were quantified; titers > 30 IU were considered positive. **Results:** One-hundred and seventy-one cases and 171 controls were included; 137 patients (80.1%) had infertility, and 34 (19.9%), sterility. Eight patients (4.6%, 95% CI = 2.3-8.9) had at least one positive marker for CD in comparison with one woman in the control group (0.5%, 95% CI = 0.01-3, $p = 0.04$, odds ratio = 8.3). Six of the eight patients had unexplained infertility. **Conclusions:** Up to 4.6% of women with infertility had at least one positive marker for CD. As in other parts of the world, screening for CD could be recommended in women with infertility, especially in those with unexplained infertility.

KEYWORDS: Celiac disease. Infertility. Enteropathy. Sterility. Mexico.

*Correspondencia:

José M. Remes-Troche
E-mail: jose.remes.troche@gmail.com

Fecha de recepción: 03-11-2022

Fecha de aceptación: 08-11-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000360

Gac Med Mex. 2023;159:145-149

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Antecedentes

La enfermedad celíaca (EC) es un padecimiento que se caracteriza por absorción intestinal deficiente secundaria a inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado causado por la exposición al gluten de la dieta y que afecta a individuos genéticamente predispuestos.¹ Aunque existen sujetos con manifestaciones digestivas típicas como síndrome de malabsorción con diarrea crónica, distensión abdominal, náusea, anemia y fatiga, también se reconoce que la EC puede presentarse con síntomas o manifestaciones extraintestinales (atípicas) que deben hacer sospechar su existencia e, incluso, considerar a quienes las padecen como población de alto riesgo.^{2,3} Por ejemplo, se reconoce que la EC se relaciona con alteraciones endocrinas, así como con trastornos ginecológicos-obstétricos como, por ejemplo, talla baja, pubertad retrasada, infertilidad primaria, abortos recurrentes, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, parto prematuro, menopausia temprana, osteopenia y osteoporosis.⁴

La incapacidad de una pareja para concebir (esterilidad) después de 12 meses de relaciones sexuales frecuentes sin utilizar métodos de planificación familiar se estima que afecta a una de entre seis y 10 parejas.⁵

Por otra parte, se calcula que hasta 15 % de todas las parejas experimentará infertilidad primaria o secundaria (imposibilidad para finalizar la gestación) en algún momento de su vida reproductiva. Estudios previos han reportado que la infertilidad primaria puede ser una manifestación atípica de la EC. Esta asociación puede explicarse por malabsorción crónica de nutrientes que impacta negativamente en la embriogénesis, la nutrición y el crecimiento fetal durante el embarazo. Los resultados de las diversas series son variables y la frecuencia de EC en mujeres con infertilidad varía entre 1.3 y 9 %.^{6,7} A pesar de esta asociación, no se han establecido recomendaciones generales de escrutinio o modificaciones en la dieta de las mujeres con trastornos de la fertilidad, debido a que la prevalencia de EC varía en las diferentes áreas geográficas y los beneficios de la eliminación del gluten implica regímenes rigurosos en comparación con las dietas tradicionales.^{6,7}

Aunque en México en la última década se han publicado diversos estudios en los que se demuestra que la EC puede afectar a entre 0.7 y 1.1 % de la población (IC 95 % = 1.6-3.2 %), se desconoce cuál es la

prevalencia de esta enfermedad en un grupo de alto riesgo como pudieran ser las mujeres con infertilidad.⁸⁻¹⁰

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la prevalencia de anticuerpos relacionados con EC (h-tTG [transglutaminasa] IgA, anticuerpos IgA e IgG contra el péptido deaminado de gliadinas) en un grupo de mujeres que acudieron a un centro especializado para el manejo de infertilidad y comparar los resultados con un grupo de control pareado por edad en nuestra población.

Material y métodos

Estudio de casos y controles, observacional y descriptivo, realizado en mujeres que acudieron a un centro especializado para evaluación por trastornos de la fertilidad. Se incluyeron pacientes que de acuerdo con la evaluación ginecológica fueron portadoras de infertilidad o esterilidad. Se definió la esterilidad como la incapacidad para concebir y la infertilidad como la imposibilidad para finalizar la gestación con el nacimiento de un niño sano. Se excluyeron pacientes con factores hormonales, ováricos y tubáricos o cuando se identificó alguna etiología masculina. Se definió a las mujeres como portadoras de infertilidad inexplicable cuando las pruebas de fertilidad fueron incapaces de identificar una causa probable. Se consideró esterilidad cuando las mujeres no lograron el embarazo tras un año de relaciones sexuales sin anticoncepción. Se consideró esterilidad primaria cuando la pareja nunca logró ninguna gestación y esterilidad secundaria cuando el problema apareció después de haber logrado un embarazo y no se logró un siguiente embarazo. En el grupo de control se incluyeron mujeres sanas asintomáticas (de acuerdo con la exploración física y la evaluación clínica), pareadas por edad, provenientes de población abierta.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron mediante la toma de una muestra de 5 mL de sangre periférica, de la cual se extrajo suero para realizar las pruebas de h-tTG IgA, gliadina IgA y gliadina IgG mediante técnica de ELISA, conforme a las siguientes descripciones del proveedor:

- QUANTA h-tTG IgA ELISA (Inova Diagnostics, San Diego, California, Estados Unidos): ensayo basado en la técnica ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) para la detección semicuantitativa de anticuerpos IgA antitransglutaminasa del endomisio en suero humano. Títulos < 20 UI

- se consideran negativos; de 20 a 30 UI, débilmente positivos; > 30, UI francamente positivos.
- QUANTA Lite TM Gliadina IgA II (Inova Diagnostics, San Diego, California, Estados Unidos): ensayo basado en la técnica ELISA para la detección semicuantitativa de anticuerpos IgA contra el péptido deaminado derivado de la gliadina en suero humano. Títulos < 20 UI se consideran negativos; de 20 a 30, débilmente positivos; > 30 UI, francamente positivos.
 - QUANTA Lite TM Gliadina IgG II (Inova Diagnostics, San Diego, California, Estados Unidos): ensayo basado en la técnica ELISA para la detección semicuantitativa de anticuerpos IgG contra el péptido deaminado derivado de la gliadina en suero humano. Títulos < 20 UI se consideran negativos; de 20 a 30, débilmente positivos; > 30 UI, francamente positivos. Esta prueba se utiliza cuando existe sospecha de deficiencia selectiva de IgA.

El análisis de los resultados se realizó con estadística descriptiva, se calculó la prevalencia de positividad para anticuerpos y grupo de control. La comparación de la prevalencia entre grupos se realizó mediante prueba de chi cuadrada y prueba t de Student. Se estimó razón de momio (RM) e intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %). Se estableció significación estadística con $p < 0.05$. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional (número 2017-008-IIM) y se cumplieron los derechos de los pacientes de acuerdo con la Declaración de Helsinki. No hubo ningún apoyo económico ni remuneración y los sujetos aceptaron participar de forma voluntaria previa firma del consentimiento informado.

Resultados

Se evaluaron 171 pacientes que acudieron a la clínica de infertilidad, la edad promedio de este grupo fue 35.2 años (rango de 24 a 45). En general, el promedio de la menarca de estas mujeres fue 12 años (rango de 11 a 16) y en el grupo de infertilidad el número promedio de abortos previos fue 3 (rango de 1 a 5). En el grupo de control hubo 171 mujeres, la edad promedio fue 28.2 ± 8 años y el número de abortos previos, 0.5 (rango de 0 a 2).

Del total de 171 casos evaluados, en 58 % se consideró infertilidad primaria ($n = 99$), en 22 %, infertilidad secundaria ($n = 38$); en 10 %, esterilidad primaria

($n = 17$) y en 10 %, esterilidad secundaria ($n = 17$). Las características demográficas de los grupos se muestran en la Tabla 1. De las 99 mujeres con infertilidad primaria, 54 fueron clasificadas como portadoras de infertilidad inexplicable.

Detección de anticuerpos h-tTG IgA, gliadina II IgG y gliadina II IgA

- *Pacientes con infertilidad.* De forma global, ocho pacientes (4.6 %, IC 95 % = 2.3-8.9) tuvieron al menos un marcador positivo para EC; seis (3.51 %, IC 95 % = 1.6-7 %), niveles de anticuerpos h-tTG superiores al punto de corte; dos, anticuerpos gliadina IgA positivos (1.1 %, IC 95 % = 0.3 a 4.2); una, anticuerpos positivos para h-tTG y gliadina. De las ocho pacientes, seis presentaron infertilidad primaria inexplicable y dos se clasificaron con infertilidad secundaria. De estas dos pacientes, al momento se ha confirmado EC mediante biopsia duodenal y se ha demostrado que tienen atrofia de vellosidades grado II de acuerdo con la clasificación de Marsh-Oberhuber. De forma intencionada se interrogó a las ocho pacientes sobre la presencia de síntomas digestivos; cinco de ellas refieren síntomas digestivos que previamente se habían considerado compatibles con síndrome del intestino irritable (dolor abdominal, inflamación, distensión, alteraciones de frecuencia y consistencia de las evacuaciones).
- *Grupo de control.* Una mujer del grupo de control (0.5 %, IC 95 % = 0.01-3) presentó niveles de anticuerpos h-tTG superiores al punto de corte.

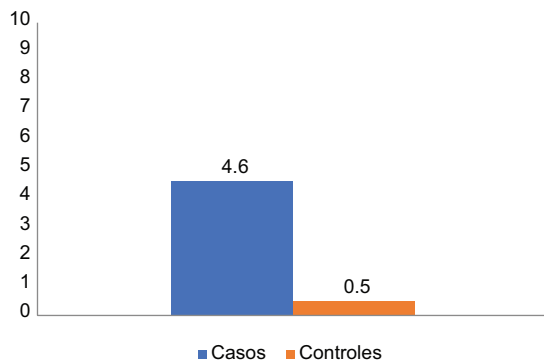
En la Figura 1 se ilustra el porcentaje de positividad en los grupos (4.6 % *versus* 0.5 %, $p = 0.04$). La razón de momios al comparar pacientes con infertilidad y población de control fue 8.3 (IC 95 % = 1.03-67).

Discusión

En este estudio encontramos que en México, al igual que en otras partes del mundo, existe asociación entre EC e infertilidad. Entre los hallazgos más significativos se encuentra la mayor diferencia en la positividad para h-tTG IgA, ya que estos anticuerpos y los anticuerpos EMA se consideran como las pruebas serológicas con mayor especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de EC.

Tabla 1. Características demográficas y antecedentes obstétricos previos en los grupos evaluados

Variable	Infertilidad		Esterilidad		Controles (n = 171)
	Primaria (n = 99)	Secundaria (n = 38)	Primaria (n = 17)	Secundaria (n = 17)	
Edad en años (promedio, DE)	34 ± 4.06	38 ± 4.3	32.28 ± 4.01	38.3 ± 3.8	28.2 ± 8
Edad a la menarca (promedio, DE)	12.1 ± 1.2	11.8 ± 1.3	12.6 ± 2.1	11.8 ± 1.8	11.4 ± 2
Promedio de abortos	3	2	0	0	0-0.5

**Figura 1.** Porcentaje de positividad para anticuerpos IgA h-tTG en las poblaciones estudiadas. h-tTG: transglutaminasa tisular humana; IgA: inmunoglobulina A.

El primer reporte de la asociación entre infertilidad y EC fue realizado en 1970 por Morris *et al.*, quienes describieron a tres mujeres jóvenes con infertilidad que después de seguir una dieta libre de gluten lograron el embarazo.¹¹ A partir de entonces se ha tratado de demostrar la asociación entre infertilidad y EC activa. En una cohorte de población sueca, Zugna *et al.*¹² describieron que las mujeres con EC presentaron fertilidad normal, pero menor durante los dos años previos al diagnóstico, por lo que infirieron que la restricción de gluten normaliza la fertilidad. De igual forma, en un estudio observacional de casos y controles realizado por Sher *et al.*¹³ se describió diferencia en la fertilidad antes del diagnóstico de EC, probablemente debido a una dieta sin gluten posterior al tratamiento; la fertilidad y tasa de abortos espontáneos fue similar entre los grupos analizados.

Aunque actualmente no se dispone de recomendaciones generales acerca de la eliminación del gluten de la dieta en todas las pacientes con infertilidad, dado que este tipo de regímenes suelen ser de menor valor nutricional en comparación con las dietas tradicionales, algunos investigadores han recomendado

que sería razonable realizar pruebas de escrutinio para EC, dada la frecuencia de esta entidad en las mujeres con infertilidad y la mejoría que este tipo de pacientes ha mostrado después del tratamiento.^{14,15}

Se postulan diversos mecanismos fisiopatológicos que explican la relación EC-infertilidad.¹⁶ Además de las deficiencias nutricionales, también se ha descrito el papel de la gliadina (fracción del gluten soluble en alcohol) como promotora de la respuesta inflamatoria y que al estimular la producción de citoquinas puede afectar el entorno intrauterino. Se ha demostrado que la expresión anómala de citoquinas proinflamatorias durante el periodo de implantación es un factor que puede afectar negativamente el desarrollo endometrial, lo cual influye en la fertilidad y pérdida del embarazo.¹⁷ Por otro lado, se ha demostrado que los anticuerpos anti-tTG pueden alterar la función placentaria al desarrollar reacción cruzada con las células del trofoblasto, reduciendo con ello su invasión; como consecuencia, disminuye la actividad de las metaloproteinasas de la matriz celular y se genera mayor porcentaje de apoptosis celular.¹⁸ También se ha descrito que estos anticuerpos tienen la capacidad de inhibir la angiogénesis endometrial.¹⁹

Es importante mencionar que el presente estudio tiene limitantes que se deben considerar como el sesgo de selección, la representatividad de la muestra y la falta de biopsia duodenal en pacientes con anticuerpos positivos. Sin embargo, es prudente aclarar que la mayoría de los análisis de asociación entre EC e infertilidad también se han realizado considerando anticuerpos anti-tTG.

En conclusión, en nuestra investigación hasta 4.6 % de las mujeres con infertilidad tuvo al menos un marcador positivo para EC. De tal forma, como sucede en otras partes del mundo, podría recomendarse el escrutinio para EC en mujeres con infertilidad, en especial en quienes padecen infertilidad primaria. No obstante, se requieren estudios para determinar el

costo-efectividad del cribado del panel de anticuerpos para EC en la población mexicana.

Financiamiento

Este trabajo se financió con recursos propios para la investigación por parte del Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1175-86.
- Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, Calderón-de la Barca AM, Carmona-Sánchez RI, Cerda-Contreras E, et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83:434-50.
- Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology*. 2005;128:S74-8.
- Barton SH, Murray JA. Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37:411-28.
- Vite-Vargas JA, Ortiz-Núñez DA, Hernández MI, Tovar RJ, Ayala AR. Análisis epidemiológico de la infertilidad en una población mexicana. *Ginecol Obstet Mex*. 2005;73:360-4.
- Machado AP, Silva LR, Zausner B, Oliveira JA, Diniz DR, de Oliveira J. Undiagnosed celiac disease in women with infertility. *J Reprod Med*. 2013;58:61-6.
- Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod*. 1999;14:2759-61.
- Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: Prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:697-700.
- Valcarce-León JC, Santiago-Lomelí M, Schmulson M. Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university-based population study in Mexico City. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:S96.
- Méndez-Sánchez N, Zamora-Valdés N, Sánchez-Girón F. Seroprevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in Mexican adults. *Gastroenterology*. 2006;130:A-668.
- Morris JS, Adjukiewicz AB, Read AE. Coeliac infertility: an indication for dietary gluten restriction? *Lancet*. 1970;1:213-4.
- Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut*. 2010;59:1471-1475.
- Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:76-77.
- Gunn B, Murphy KE, Greenblatt EM. Unexplained infertility and undiagnosed celiac disease: study of a multiethnic Canadian population. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40:293-8.
- Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kazmierczak I. Female fertility, and the nutritional approach: the most essential aspects. *Adv Nutr*. 2021;12:2372-86.
- Butler MM, Kenny LC, McCarthy FP. Coeliac disease, and pregnancy outcomes. *Obstet Med*. 2011;4:95-8.
- O'Keefe J, Mills K, Jackson J, Feighery C. T cell proliferation, MHC class II restriction and cytokine products of gliadin-stimulated peripheral blood mononuclear cells (PBMC). *Clin Exp Immunol*. 1999;117:269-76.
- Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2254-61.
- Di Simone N, Gratta M, Castellani R, D'Ippolito S, Specchia M, Scambia G, et al. Celiac disease and reproductive failures: An update on pathogenic mechanisms. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85:e13334.

Prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes geriátricos hospitalizados en el servicio de medicina interna en un hospital de referencia en México

María G. Martínez-Ruiz,¹ Felisardo Corona-Ruiz,¹ Adriana P. Solís-Rivera,² Sonia Sifuentes-Franco,³ Virginia A Sánchez-López,⁴ Santiago J. Guevara-Martínez⁵ y Selene G. Huerta-Olvera^{2*}

¹Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara; ²Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara, Ocotlán; ³Laboratorio de Sistemas Biológicos, Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario Los Valles, Universidad de Guadalajara, Ameca; ⁴Departamento de Farmacovigilancia, Laboratorios PISA, Guadalajara; ⁵Departamento de Física y Nanomateriales, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara. Jalisco, México

Resumen

Antecedentes: Una prescripción potencialmente inapropiada (PPI) constituye un riesgo de presentar efectos adversos por un fármaco que superan los beneficios de este, pudiendo considerarse como uso inadecuado de medicamentos. **Objetivo:** Describir la prevalencia de prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes geriátricos hospitalizados en el servicio de medicina interna de un hospital de referencia en México. **Material y métodos:** Diseño descriptivo transversal, con asignación simple de expedientes clínicos de pacientes hospitalizados mayores de 65 años, entre enero de 2016 y agosto de 2017. Se aplicaron los criterios STOPP y START para identificar el número de PPI, cantidad de medicamentos prescritos, presencia, cantidad y tipo de comorbilidades, así como días de estancia hospitalaria. **Resultados:** Se encontró una prevalencia de 73.3 % de PPI y las principales comorbilidades fueron hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Se cuantificaron 1885 medicamentos prescritos; la estancia hospitalaria media fue de 6.3 días. **Conclusiones:** Se identificó alta prevalencia de PPI en los pacientes geriátricos hospitalizados, de ahí la importancia de aplicar los criterios STOPP y START y del papel del farmacéutico en la validación de la prescripción antes de la administración de medicamentos.

PALABRAS CLAVE: Errores de medicación. Farmacovigilancia. Pacientes geriátricos. Prescripciones inapropiadas. Riesgo en la medicación.

Potentially inappropriate prescriptions in geriatric patients hospitalized in the internal medicine department of a referral hospital in Mexico

Abstract

Background: Potentially inappropriate prescription (PIP) constitutes a risk for the development of adverse effects of a drug that outweigh its benefits, which can be considered inappropriate medication use. **Objective:** To describe the prevalence of PIP in geriatric patients hospitalized at the internal medicine department of a referral hospital in Mexico. **Material and methods:** Cross-sectional, descriptive design, with simple allocation of medical records from patients older than 65 years hospitalized between January 2016 and August 2017. The STOPP/START criteria were applied to identify

*Correspondencia:

Selene G. Huerta-Olvera

E-mail: selene.huerta@academicos.udg.mx

0016-3813/© 2023 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: 20-11-2022

Fecha de aceptación: 24-01-2023

DOI: 10.24875/GMM.22000376

Gac Med Mex. 2023;159:150-156

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

the number of PIPs, the number of prescribed medications, number and type of comorbidities, as well as days of hospital stay. **Results:** A prevalence of PIP of 73.3% was identified, with main comorbidities being hypertension and type 2 diabetes mellitus. A total of 1,885 prescribed medications were quantified; mean hospital stay was 6.3 days. **Conclusions:** A high prevalence of PIP was identified in hospitalized geriatric patients, hence the importance of applying the STOPP/START criteria and of the role of the pharmacist for validating the prescription prior to drug administration.

KEYWORDS: Medication errors. Pharmacovigilance. Geriatric patients. Inappropriate prescribing. Medication risk.

Antecedentes

Una prescripción potencialmente inapropiada (PPI) se refiere al riesgo de sufrir efectos adversos de un fármaco que pueden superar el beneficio de este, a pesar de existir una alternativa más eficaz y segura que no se ha prescrito y que le confiere al paciente un mayor beneficio clínico.¹ Asimismo, se puede considerar como un uso inadecuado de medicamentos, ya sea por abuso o falta del mismo, cuando se tiene una indicación basada en la mejor evidencia científica disponible.²

Los criterios STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescription) y START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment), validados en 2008 y actualizados en 2015,³ son dos herramientas organizadas en sistemas fisiológicos que evalúan medicamentos de acuerdo con las patologías. Su objetivo es facilitar la identificación de prescripciones potencialmente inapropiadas en adultos mayores con multimorbilidad en la mayoría de los escenarios clínicos. Su aplicación desde el ingreso del paciente a hospitalización hasta máximo 72 horas de estancia hospitalaria puede evitar la prescripción inapropiada de medicamentos.⁴

Las condiciones fisiológicas propias en el paciente geriátrico complican no solo la prescripción correcta de medicamentos, sino que se asocian a interacciones fármaco-fármaco debido a la polifarmacia para el manejo de las multimorbididades en el adulto mayor. Se ha descrito que durante la estancia hospitalaria por agudización o exacerbación de enfermedades crónico-degenerativas, 25 % de esos pacientes presenta PPI por el manejo de dichos padecimientos. Además de lo anterior, se incrementa el riesgo de sufrir una mayor cantidad de reacciones adversas a medicamentos (RAM),⁵ 40 % de las cuales pudieran ser prevenibles al utilizar herramientas como los criterios STOPP y START, tanto en el ámbito hospitalario como en la consulta externa.⁶

En México, 48 % de los pacientes geriátricos hospitalizados recibe una PPI y 67 % de los adultos mayores en la consulta externa recibe una receta médica de este

tipo.^{7,8} En unidades de atención primaria se ha identificado que 41.8 % de los pacientes con PPI es del sexo femenino; además, si se conjunta bajo nivel educativo, dependencia funcional, deterioro cognitivo o fragilidad, es mayor el riesgo de presentar polifarmacia, principalmente por el uso de benzodiazepinas, antiinflamatorios no esteroideos, antihipertensivos, hipoglucemiantes e inhibidores de la bomba de protones, lo que contribuye al riesgo de presentar una RAM.⁹

Al respecto, Mekonnen *et al.*¹⁰ mostraron que las PPI se asocian a un incremento de 91, 60 y 26 % de riesgo de admisión hospitalaria relacionada con RAM (RM = 1.91), deterioro funcional (RM = 1.60) e interacciones entre medicamentos (RM = 1.26), respectivamente.

Además, en cohortes prospectivas multicéntricas¹¹ se ha reportado que 93.8 % de los pacientes geriátricos presenta polifarmacia durante su estancia hospitalaria debido a multimorbilidad y discapacidad funcional moderada. Por su parte, las benzodiazepinas, uno de fármacos mayormente prescritos, predisponen a riesgo de caídas y deterioro cognitivo, de ahí la importancia de promover el uso de herramientas para identificar y reducir las PPI.

Objetivo

Describir la prevalencia de PPI mediante los criterios STOPP y START en pacientes geriátricos hospitalizados en el servicio de medicina interna de un hospital de referencia.

Material y métodos

Estudio transversal descriptivo con aleatorización simple de expedientes clínicos de pacientes geriátricos ≥ 65 años de edad, de uno u otro sexo, hospitalizados en el servicio de medicina interna de un hospital de referencia en México entre enero de 2016 y agosto de 2017.

Las variables de estudio fueron características demográficas, días de estancia hospitalaria, identificación de PPI, número de PPI, número de

medicamentos prescritos, así como presencia, número y tipo de comorbilidades.

Se aplicaron los 65 criterios STOPP, iniciando por los sistemas fisiológicos y continuando con los apartados de medicamentos que afectan de forma negativa a los pacientes con riesgo de caída, uso de analgésicos y medicamentos duplicados. Posteriormente se aplicaron los criterios START para identificar los medicamentos utilizados por sistema fisiológico.

Para el análisis estadístico se consideró como valor estadísticamente significativo una $p < 0.05$. Se empleó GraphPad Prism versión 9.3.1 (GraphPad Software, Inc., San Diego, California, Estados Unidos).

Ética

El estudio fue aprobado con el número de registro 0179-17 por el comité de ética en investigación y por el comité de investigación del hospital. Debido a su naturaleza, el estudio fue clasificado como “sin riesgo”; asimismo, se acordó con los comités que no se revelaría el nombre de la institución dada la naturaleza del estudio.

Resultados

Se evaluaron 284 hojas de prescripción médica, correspondientes a los días de estancia hospitalaria de 45 expedientes clínicos de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 58 % ($n = 26$) correspondió a pacientes del sexo femenino, mientras que 42 % ($n = 19$) fue del sexo masculino; 31.1 % perteneció al grupo etario de menos de 70 años; 31.7 % presentó dos comorbilidades, entre las que destacaron la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus tipo 2, seguidas de enfermedad renal; la media de la estancia intrahospitalaria fue de 6.3 días (Tabla 1).

Al aplicar los criterios STOPP y START a las prescripciones, encontramos un total de 278 eventos asociados a PPI de medicamentos, con una prevalencia de 73.3 % de acuerdo con los criterios STOPP.

Conforme a estos últimos criterios, 26.1 % correspondió a la sección K, medicamentos que incrementan de forma predecible el riesgo de caídas, entre los cuales destacan las benzodiazepinas. Le siguió la sección C (23.8 %), combinación de antiagregantes/ anticoagulantes, en la que destacó la subsección 11, de la cual fueron prescritos con mayor frecuencia antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con antiagregante sin tratamiento profiláctico con inhibidores de la bomba de protones (Tabla 2).

Tabla 1. Características demográficas (n = 45)

Características sociodemográficas	n	%
Sexo		
Mujer	26	58
Hombre	19	42
Edad (años)		
65-69	14	31.1
70-74	8	17.7
75-79	8	17.7
80-84	5	11.1
85-89	8	17.7
> 90	2	4.4
Cantidad de comorbilidades por paciente		
Sin comorbilidad	4	8.8
Con comorbilidades	41	91.1
1	8	19.5
2	13	31.7
3	9	21.9
4	4	9.7
5	4	9.7
6	3	7.3
Tipos de comorbilidades		
Hipertensión arterial sistémica	30	66.6
Diabetes mellitus tipo 2	20	44.4
Enfermedad renal	9	20
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	6	13.3
Cardiopatía isquémica	3	6.6
Fibrilación auricular	3	6.6
Insuficiencia cardíaca	2	4.4
Enfermedad hepática	2	4.4
Hipotiroidismo	2	4.4
Asma	2	4.4
Otras*	10	22.2
Prescripción potencialmente inapropiada		
Presente	33	73.3
Ausente	12	26.6
Número de medicamentos prescritos	1825	
Estancia hospitalaria (días)	284	
Media de estancia hospitalaria (mín.-máx.)	6.3 (2-20)	

*Dislipidemia, hipotiroidismo, evento vascular cerebral, anemia, infección vías urinarias.

De acuerdo con los criterios START (Tabla 3), en 61.1 % de los pacientes se inició un medicamento cardiovascular, principalmente IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca, así como fármacos beta-2 agonistas en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva grave (19.4 %), medicamentos estratificados en la sección B.

En el análisis comparativo por grupos de acuerdo con el sexo y el número de PPI totales presentes, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$), así como en el total de medicamentos prescritos de acuerdo con el sexo ($p < 0.001$). Sin embargo, en los análisis comparativos realizados para

Tabla 2. Frecuencia de criterios STOPP identificados en hojas de prescripción de pacientes geriátricos hospitalizados

Sección STOPP		n
Sección K. Medicamentos que aumentan de forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores		11 (26.1%)
K1.	Benzodiazepinas	9
K3.	Vasodilatadores que producen hipotensión postural persistente	2
Sección C. Antiagregantes/anticoagulantes		10 (23.8 %)
C3.	AAS, clopidogrel, dipiridamol, antagonistas de vitamina K, inhibidores directos de trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de riesgo de hemorragia del tubo digestivo alto	1
C5.	AAS combinada con un antagonista de la vitamina K, un inhibidor directo de la trombina o un inhibidor del factor Xa en pacientes con fibrilación auricular crónica	1
C6.	Antiagregante con antagonista de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o inhibidor del factor Xa en pacientes con enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica estables	2
C11.	AINE con otro antiagregante sin tratamiento profiláctico con IBP	6
Sección G. Sistema respiratorio		6 (14.2 %)
G2.	Corticosteroides sistémicos en lugar de corticosteroides inhalados para el tratamiento de mantenimiento de EPOC moderada-grave	5
G4.	Betabloqueadores no cardioselectivos (oral o tópico) con antecedentes de asma que precisa tratamiento	1
Sección A. Indicación de la medicación		6 (14.2 %)
A1.	Cualquier medicamento prescrito sin una indicación basada en la evidencia clínica	5
A3.	Cualquier prescripción concomitante de dos medicamentos de la misma clase como dos AINE, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, diuréticos de asa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), anticoagulantes (debe optimizarse la monoterapia dentro de esa clase de medicamentos antes de considerar un nuevo medicamento a prescribir)	1
Sección B. Sistema cardiovascular		6 (14.2 %)
B4.	Betabloqueadores en presencia de bradicardia o bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.	1
B5.	Amiodarona como tratamiento antiarrítmico de primera elección en las taquiarritmias supraventriculares.	1
B12.	Antagonistas de la aldosterona junto con otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio sin monitoreo del potasio	4
Sección L. Análgesicos		2 (4.7 %)
L1.	Uso de opioides potentes orales o transdérmicos (morfina, oxycodona, fentanilo, buprenorfina, diamorfina, metadona, tramadol, petidina, pentazocina) como tratamiento de primera línea para el dolor leve	2
Sección H. Sistema musculoesquelético		1 (2.3%)
H8.	AINE con corticosteroides sin IBP a dosis profiláctica.	1
Total		42 (100 %)

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

sexo y edad, respecto al total de comorbilidades entre los sexos y los días de estancia hospitalaria no identificamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0.05$), resultados que se detallan en la Tabla 4.

Discusión

En nuestro estudio, la prevalencia de PPI en pacientes geriátricos hospitalizados fue de 73.3 %, de acuerdo con los criterios STOPP. Nuestros hallazgos

Tabla 3. Frecuencia de criterios START identificados en pacientes geriátricos hospitalizados

Sección START		n
Sección A. Sistema cardiovascular		22 (61.1%)
A1.	Antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de fibrilación auricular crónica	4
A2.	AAS (75-160 mg/día) en presencia de fibrilación auricular crónica cuando los antagonistas de la vitamina K, inhibidores directo de la trombina o inhibidores del factor Xa están contraindicados	4
A3.	Antiagregantes plaquetarios con antecedentes de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica	1
A5.	Estatinas con antecedentes de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica, salvo que el paciente esté en situación de final de vida o su edad sea > 85 años	3
A6.	IECA en la insuficiencia cardíaca sistólica y/o cardiopatía isquémica bien documentada	7
A7.	Betabloqueadores en cardiopatía isquémica	4
A8.	Betabloqueadores en insuficiencia cardíaca sistólica estable	1
Sección B. Sistema respiratorio		7 (19.4%)
B1.	Agonista beta-2 o antimuscarínico inhalado en asma o EPOC leve a moderado	4
B2.	Corticosteroide inhalado en asma o EPOC moderado a grave, cuando VEMS < 50 % del valor predicho y exacerbaciones frecuentes que requieren corticosteroides orales	3
Sección C. Sistema nervioso central y ojos		1 (2.7%)
C3.	Inhibidores de la acetilcolinesterasa para enfermedad de Alzheimer leve-moderada o demencia por cuerpos de Lewy	1
Sección E. Sistema músculo-esquelético		2 (5.5%)
E3.	Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida y/o fracturas por fragilidad previas y/o densidad mineral ósea con T score < -2.5	1
E6.	Inhibidores de xantina oxidasa en pacientes con antecedentes de gota	1
Sección F. Sistema endocrino		4 (11.1%)
F1.	IECA o ARA II en diabetes con enfermedad renal (proteinuria o microalbuminuria [> 30 mg/24 horas] con o sin datos bioquímicos de enfermedad renal)	4
Total		36 (100 %)

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva grave; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; VEMS: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada.

Tabla 4. Análisis comparativo por grupos de acuerdo con sexo, edad, comorbilidades, total de medicamentos, estancia intrahospitalaria y prescripciones potencialmente inapropiadas totales

Variables	Mujer	Hombre	p*
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	76.58 ± 7.7	74.79 ± 8.9	> 0.05
Comorbilidades	2.87 ± 1.5	2.70 1.4	> 0.05
Total de medicamentos	40.19 ± 22.0	41.05 ± 44.9	0.001
EIH	6.42 ± 3.2	6.1 4.2	> 0.05
PPI totales	10.26 ± 9.7	5.92 3.6	0.001

*Valor obtenido con prueba de Fisher; cuando fue ≤ 0.05 se consideró como estadísticamente significativo. EIH: estancia intrahospitalaria; DE: desviación estándar; PPI: prescripción potencialmente inapropiada.

son consistentes con estudios previos en los cuales se reportan prevalencias de 21 a 79 % con el empleo de los criterios STOPP.^{2,7,9,11} Además, en los análisis comparativos encontramos que las PPI ocurren con mayor frecuencia en mujeres hospitalizadas que en hombres, siendo estos quienes reciben un mayor número de medicamentos durante su estancia intrahospitalaria. De acuerdo con el estudio realizado por Mino León *et al.*, las mujeres presentan mayormente PPI,⁹ factor que es importante identificar y monitorear no solo en hospitalización sino en consulta externa.

Interesantemente, en revisiones sistemáticas de estudios en población latinoamericana, la frecuencia del uso y consumo de benzodiazepinas fluctúa de 7.4 a 50.8 % en adultos mayores hospitalizados.¹² En

nuestro estudio, los medicamentos con mayor frecuencia de PPI de acuerdo con los criterios STOPP fueron las benzodiazepinas (26.1 %), clasificadas en la sección K, seguidas por los AINE y corticoesteroides sistémicos, de la sección C (23.8 %).

Estos hallazgos también coinciden con resultados de estudios multicéntricos y descriptivos en los cuales con los criterios STOPP se identificó que las benzodiazepinas, opiáceos y antihistamínicos de primera generación incrementan el riesgo de caídas durante la hospitalización en pacientes geriátricos, eventos adversos comunes con múltiples efectos negativos que prolongan la estancia hospitalaria, afectan la movilidad y el deterioro cognitivo; por lo tanto, la prescripción de esos medicamentos es potencialmente inapropiada.^{6,13,14} Por su parte, los AINE y corticosteroides incrementan el riesgo de sangrado del tubo digestivo o interacciones fármaco-fármaco con el uso de antihipertensivos, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, lo que deriva en morbilidad en los pacientes.²

Además, con los criterios START para detectar omisión de la prescripción se encontró mayor número de PPI en el uso de IECA para enfermedades cardiovasculares (aun cuando un tercio de la población estudiada fue menor de 70 años), en las cuales existe una mayor prevalencia de comorbilidades con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. En el estudio STARTREC en población española, también se destaca la ausencia de antiagregantes, hipoglucemiantes, antihipertensivos en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.¹⁵ Sin embargo, no existen suficientes estudios poblacionales para comparar los resultados.

Es de vital importancia que en todas las unidades hospitalarias donde se atiendan pacientes de edad geriátrica sean aplicados los criterios STOPP y START de forma protocolizada, para disminuir el número de PPI, de efectos adversos de los medicamentos, interacciones entre medicamentos y complicaciones intrahospitalarias.

Las principales limitantes de nuestro estudio fueron la cantidad de pacientes estudiados, la falta de un registro de interacciones potenciales entre medicamentos desde el ingreso del paciente al hospital y durante su estancia hospitalaria, así como un análisis de posibles reacciones adversas asociadas a las PPI.

Se necesita el desarrollo de estudios longitudinales para evaluar el impacto de las PPI durante la hospitalización en la población geriátrica, considerando dosis, frecuencia y tiempo de prescripción de los fármacos con ese potencial riesgo; además de

considerar variables de mayor impacto como morbi-mortalidad asociada al uso inadecuado de medicamentos.

No obstante, existen pocos estudios en México y en Latinoamérica que reflejen la importancia de la validación de una prescripción por el farmacéutico previa a la administración del medicamento, por lo tanto, esa investigación contribuye al desarrollo de áreas de oportunidad para ese personal de la salud en el ámbito hospitalario orientadas a promover la identificación y disminución de reacciones adversas a medicamentos en poblaciones vulnerables como los adultos mayores en diferentes niveles de atención en salud.

Asimismo, refleja la magnitud de la problemática que podría estar ocurriendo en este y otros países en todos los niveles de atención hospitalaria, lo cual a su vez plantea objetivos en el desarrollo de estudios sobre el tema y la aplicación e implementación de estas herramientas.

Conclusión

Existe una alta prevalencia de PPI en pacientes hospitalizados geriátricos, lo cual incrementa la importancia de aplicar de forma protocolizada los criterios STOPP y START en todas las unidades hospitalarias en conjunto con la validación del farmacéutico, antes de la administración de medicamentos, con la finalidad de reducir los efectos adversos e interacciones a medicamentos que disminuyan la morbimortalidad en población vulnerable.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la institución sede por brindarnos las facilidades para el estudio, en especial al área de archivo clínico donde físicamente realizamos la recolección de datos.

Financiamiento

El autor de correspondencia se hizo cargo del financiamiento de este proyecto. Los autores certifican que no tienen afiliaciones ni participación en ninguna organización o entidad con algún interés financiero (como honorarios, becas educativas, participación en oficinas de oradores, membresía, empleo, consultorías, propiedad de acciones u otros intereses de capital y testimonios de expertos o acuerdos de licencia de patentes), o intereses no financieros (como relaciones personales o profesionales, afiliaciones,

conocimientos o creencias) en el tema o los materiales discutidos en este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Salgueiro E, Elizalde BC, Elola AI, García-Pulido B, Nicieza-García ML, Manso G. Los criterios STOPP/START más frecuentes en España. Una revisión de la literatura. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(5):274-8.
2. Delgado-Silveira E, Muñoz-García M, Montero-Erassquin B, Sánchez-Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(5):273-9.
3. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213-8.
4. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(1):15-22.
5. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging.* 2005;22(9):767-77.
6. Thevelin S, Mounaouar LE, Marien S, Boland B, Henrard S, Dalleur O. Potentially Inappropriate prescribing and related hospital admissions in geriatric patients: a comparative analysis between the STOPP and START criteria versions 1 and 2. *Drugs Aging.* 2019;36(5):453-9.
7. Saturno-Hernández PJ, Poblano-Verastegui O, Acosta-Ruiz O, Bautista-Morales AC, Gómez-Cortez PM, Alcántara-Zamora JL, et al. Potentially inappropriate prescribing in older adults in Mexico. *Rev Saude Publica.* 2021;55:80.
8. Martínez-Arroyo JL, Gómez-García A, Saucedo-Martínez D. Prevalencia de la polifarmacia y la prescripción de medicamentos inapropiados en el adulto mayor hospitalizado por enfermedades cardiovasculares. *Gac Med Mex.* 2014;150 Suppl 1:29-38.
9. Mino-León D, Sánchez-García S, Giraldo-Rodríguez L, Reyes-Morales H. Potentially inappropriate prescribing to older adults in ambulatory care: prevalence and associated patient conditions. *Eur Geriatr Med.* 2019;10(4):639-47.
10. Mekonnen AB, Redley B, de Courten B, Manias E. Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(11):4150-72.
11. Bare M, Lleal M, Ortonobes S, Gorgas MQ, Sevilla-Sánchez D, Carballo N, et al. Factors associated to potentially inappropriate prescribing in older patients according to STOPP/START criteria: MoPIM multicentre cohort study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):44.
12. Gómez S, León T, Macuer M, Alves M, Ruiz S. Uso de benzodiazepinas en adultos mayores en América Latina. *Revista médica de Chile.* 2017;145:351-9.
13. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jonsson AK, Petzold M, Hagg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1525-33.
14. Damoiseaux-Volman BA, Raven K, Sent D, Medlock S, Romijn JA, Abu-Hanna A, et al. Potentially inappropriate medications and their effect on falls during hospital admission. *Age Ageing.* 2022;51(1).
15. Cruz-Esteve I, Marsal-Mora JR, Galindo-Ortega G, Galván-Santiago L, Serrano-Godoy M, Ribes-Murillo E, et al. Análisis poblacional de la prescripción potencialmente inadecuada en ancianos según criterios STOPP/START (estudio STARTREC). *Aten Primaria.* 2017;49(3):166-76.

Inmunodeficiencias secundarias relacionadas con la presencia de autoanticuerpos anticitocinas

Paulina Cortes-Acevedo,¹ Susana E. Mendoza-Elvira,² Rainer Döffinger³ y Gabriela Barcenas-Morales^{1*}

¹Laboratorio 2 Inmunología, Facultad de Estudios Superiores-Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México, México;

²Laboratorio 3 Virología, Facultad de Estudios Superiores-Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México, México;

³Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Reino Unido

Resumen

Los autoanticuerpos anticitocinas (ACAA) han sido reportados como causa importante de inmunodeficiencias secundarias. Altos títulos de autoanticuerpos neutralizantes pueden causar susceptibilidad a diferentes enfermedades infecciosas potencialmente mortales. Por ejemplo, se ha informado que autoanticuerpos neutralizantes contra IFN γ se correlacionan con susceptibilidad a infecciones micobacterianas y patógenos fúngicos intracelulares. Autoanticuerpos contra IL-6 se detectaron en pacientes con abscesos subcutáneos y celulitis estafilocócica recurrente; asimismo, pacientes con criptococosis, nocardiosis y proteinosis alveolar pulmonar fueron positivos a autoanticuerpos contra GM-CSF. También se ha establecido una relación entre los autoanticuerpos contra IL-17 e IL-22 y las infecciones crónicas por *Candida* en mucosas, que se han identificado en pacientes con poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 o timoma. Recientemente se han reportado autoanticuerpos contra interferón tipo I durante el inicio de COVID-19 aguda. Estos ACAA se asemejan a defectos genéticos en citocinas o en sus rutas de señalización. Por ello, pueden considerarse fenocopias de inmunodeficiencias primarias. De esta forma, la detección de ACAA podría ser importante en el diagnóstico, particularmente en pacientes con enfermedades de aparición tardía, para decidir los tratamientos apropiados. Esta revisión presenta una descripción general de la comprensión actual de las inmunodeficiencias secundarias asociadas a ACAA.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpos anticitocinas. Anti-GM-CSF. Anti-IFN γ . Anti-IL-6. Inmunodeficiencia secundaria.

Secondary immunodeficiencies related to the presence of anti-cytokine autoantibodies

Abstract

Anti-cytokine autoantibodies (ACAA) have been reported to be an important cause of secondary immunodeficiencies. High titers of neutralizing autoantibodies may cause susceptibility to different life-threatening infectious diseases. For example, neutralizing autoantibodies against IFN γ have been reported to be correlated with susceptibility to mycobacterial infections and intracellular fungal pathogens. Autoantibodies against IL-6 were detected in patients with subcutaneous abscesses and recurrent staphylococcal cellulitis; on the other hand, patients with cryptococcosis, nocardiosis, and pulmonary alveolar proteinosis were positive for autoantibodies to GM-CSF. A relationship has also been established between autoantibodies against IL-17 and IL-22 and chronic mucosal *Candida* infections, which have been identified in patients with APECED or thymoma. Autoantibodies against type-I IFN have been recently reported during the onset of acute COVID-19. These ACAAs resemble genetic defects in cytokines or their signaling pathways. Therefore, they may be considered to be primary immunodeficiencies

*Correspondencia:

Gabriela Barcenas-Morales

E-mail: gbarcenas2019@gmail.com

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

Fecha de recepción: 05-10-2022

Fecha de aceptación: 30-11-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000338

Gac Med Mex. 2023;159:157-163

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

phenocopies. Consequently, the detection of ACAA could be important in the diagnosis of patients, particularly in the case of late-onset diseases, in order to decide appropriate treatments. This review presents an overview of current understanding of ACAA-associated secondary immunodeficiencies.

KEYWORDS: Anti-cytokine antibodies. Anti-GM-CSF. Anti-IFN γ . Anti-IL-6. Secondary immunodeficiency.

Antecedentes

Las inmunodeficiencias son un grupo de enfermedades causadas por la alteración o ausencia de uno o más componentes específicos o inespecíficos que participan en la respuesta inmune innata y adaptativa. Pueden clasificarse en primarias o congénitas, las cuales tienen su origen en un defecto genético intrínseco, y en secundarias o adquiridas, que aparecen como consecuencia de una gran variedad de condiciones patológicas.¹

Las citocinas son proteínas solubles de bajo peso molecular (de 6 a 70 kDa), producidas por casi todas las células. Estos mediadores químicos forman la red de comunicación intercelular de todos los sistemas celulares del cuerpo, incluyendo el sistema inmune; son responsables de la regulación dinámica de la maduración, el crecimiento, la capacidad mediadora y moduladora de la respuesta de las células inmunitarias a agentes infecciosos y estímulos inflamatorios. Asimismo, las citocinas regulan la homeostasis de las células, donde los circuitos de señalización de citocinas incluyen múltiples puntos de control regulatorios, que a menudo implican la inhibición de la retroalimentación, proceso que permite que los tejidos vuelvan a un estado de inmunotolerancia no inflamatorio relativamente inactivo. En forma general, las citocinas se pueden agrupar en proinflamatorias y antiinflamatorias, si promueven o inhiben la inflamación, respectivamente. Investigaciones recientes indican que la liberación simultánea de ambos grupos de citocinas es obligatoria en cualquier respuesta inmunitaria.²⁻⁶

En años recientes, la presencia de autoanticuerpos contra citocinas (ACAA, *anticytokine autoantibodies*) ha sido cada vez más reconocida como una inmunodeficiencia secundaria, ya que al neutralizar la función de su citocina blanco dichos anticuerpos pueden predisponer a diversas infecciones y manifestaciones inmunológicas; los ACAA también pueden ser considerados como “fenocopias autoinmunes de inmunodeficiencias primarias”. No obstante, niveles bajos de estos anticuerpos están presentes en algunos individuos sanos y pueden contribuir a mantener la homeostasis de la respuesta inmune.⁷⁻⁹

La inmunodeficiencia adquirida debida a ciertos ACAA puede predisponer a diversas infecciones y manifestaciones inmunológicas, por lo que se consideran fenocopias autoinmunes de inmunodeficiencias primarias en las que se presentan variantes patogénicas en genes que codifican ciertas citocinas, sus receptores o moléculas que median la transducción de señales de citocinas,⁵⁵ como interferón gamma (IFN γ) —alteraciones genéticas en las cascadas de señalización de IFN γ /IL-12—, interleucina (IL)-6 (mutaciones en gp130, IL-6R y el factor de transcripción STAT3), IL-17 (afectación en IL-17F, IL-17RA, IL17RF, el adaptador intracelular ACT1, la vía de señalización de IL12/IL23 y en los factores de transcripción CARD9, STAT3, STAT1 y ROR γ T) y el factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), con mutaciones en el receptor A de este.¹⁰⁻¹⁸

Hasta la fecha, autoanticuerpos contra IFN γ , GM-CSF, IL-6, IL-10, IL-12, un grupo de citocinas producidas por células Th-17 (IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23), así como contra IFN tipo I, han sido asociados a susceptibilidad a infecciones, por lo que esta revisión busca ofrecer un panorama sobre la comprensión actual de las inmunodeficiencias secundarias asociadas a la presencia de ACAA.

Autoanticuerpos anti-IFN γ

IFN γ es una citocina pleiotrópica relacionada con mecanismos antiproliferativos, proapoptóticos y antitumorales; también es clave en la defensa contra agentes infecciosos intracelulares y es producida principalmente por células Th1 y células *natural killer*. El IFN γ actúa principalmente sobre macrófagos (induce la destrucción intracelular de patógenos fagocitados) y tiene efecto sobre las funciones de diferentes tipos celulares (linfocitos Th1, Th2, Th17, células B, entre otros).¹⁹

Anticuerpos neutralizantes contra IFN γ relacionados con una predisposición a infecciones micobacterianas fueron reportados por primera vez en 2004. Las características clínicas de los pacientes con esos autoanticuerpos son análogas a las de pacientes con alteraciones genéticas en las cascadas de señalización de IFN γ /IL-12, lo que indica que autoanticuerpos anti-IFN γ inducen un

estado de inmunodeficiencia adquirida y predisponen al huésped a infecciones por microorganismos intracelulares como las micobacterias.^{9,20,21} Desde entonces, más de 600 casos han sido reportados, principalmente en pacientes originarios del sureste de Asia (Tailandia, Taiwán, Japón, Filipinas, Vietnam y el sureste de China), lo que sugiere que factores genéticos pudieran estar involucrados.²²

Autoanticuerpos anti-IL-12

La IL-12 es una citocina proinflamatoria heterodimérica conformada por dos subunidades, IL-12p40 e IL-12p35, es producida por macrófagos y células dendríticas e induce la producción de IFN γ , por lo que participa en la protección contra patógenos intracelulares. La IL-12 mejora la generación y la actividad citotóxica de los linfocitos T citotóxicos, células *natural killer* y *natural killer* activadas por linfocinas, donde todas estas células secretan IFN γ .^{23,24}

Debido a que IL-12 participa en la respuesta inmune contra patógenos intracelulares, la presencia de autoanticuerpos contra la subunidad IL-12p40 en pacientes se ha asociado a desarrollo de infecciones por organismos oportunistas como nocardiosis, coccidioidomycosis, toxoplasmosis y leishmaniasis; recientemente se reportó un paciente con infecciones por *Burkholderia gladioli*. Asimismo, altos títulos de autoanticuerpos contra IL-12 se han reportado en pacientes con miastenia gravis y timoma.²⁵⁻²⁷

Autoanticuerpos contra GM-CSF

El GM-CSF es un factor de crecimiento hematopoyético, puede ser producido por células mieloides, células dendríticas, linfocitos T, linfocitos B y células no hematopoyéticas (tales como células endoteliales, condrocitos y células epiteliales alveolares tipo II). En el pulmón, el GM-CSF es importante para la diferenciación y función de los macrófagos alveolares; recientemente se ha propuesto que GM-CSF es necesario para la eliminación del colesterol en estos macrófagos. La reducción de esta función del GM-CSF constituye la principal causa de la acumulación del colesterol, lo que favorece el desarrollo de la proteinosis alveolar pulmonar (PAP), caracterizada por la acumulación progresiva de surfactante en los alveolos pulmonares, lo que resulta en insuficiencia respiratoria hipoxémica y un mayor riesgo de infecciones secundarias o fibrosis pulmonar.¹⁸⁻²⁸

Asimismo, los autoanticuerpos contra GM-CSF son el análogo autoinmune de la deficiencia primaria de GM-CSF que causa PAP, lo que altera la función del GM-CSF sobre los macrófagos alveolares y afecta el metabolismo de los lípidos y las proteínas del surfactante mediado por estas células, lo que deriva en acumulación del surfactante y, por lo tanto, en insuficiencia respiratoria.²⁹

Desde hace tiempo se reconoce que los pacientes con PAP corren el riesgo de infecciones por una gran variedad de organismos intracelulares, como *Nocardia* e *Histoplasma*, que pueden ser secundarias a la disfunción pulmonar subyacente. Asimismo, se han reportado pacientes con PAP autoinmune con infecciones pulmonares recurrentes (principalmente aspergilosis, micobacterias atípicas y *Mycobacterium tuberculosis*), así como con sobreinfección con influenza H1N1, que puede exacerbar la PAP.^{18,30}

Autoanticuerpos anti-IL-17

La familia de IL-17 comprende seis citocinas diferentes (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F), producidas principalmente por células Th17. Las IL-17 tienen un papel importante en la defensa de las mucosas, particularmente contra *Candida*, al inducir la producción de citocinas proinflamatorias, péptidos antimicrobianos y quimiocinas, con lo cual ocasionan el reclutamiento de células inmunitarias al sitio de infección y la eliminación del patógeno.^{31,32}

En pacientes con poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (APECED, *autoimmune poly-endocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*), causada por mutaciones en el regulador autoinmune, y también en pacientes con timoma, se reportó el desarrollo de candidiasis mucocutánea crónica relacionada con altos títulos de autoanticuerpos neutralizantes contra IL-17A, IL-17F e IL-22; esos autoanticuerpos podrían considerarse como fenocopias de las alteraciones genéticas en estas citocinas ya que inhiben su actividad biológica, favoreciendo una infección crónica con *Candida* en mucosas.^{33,34}

Autoanticuerpos anti-IL-6

IL-6 es una citocina pleiotrópica que participa en la inflamación, la hematopoyesis y en la respuesta contra infecciones virales, parasitarias, fúngicas y bacterianas. Es producida por varios tipos celulares (fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, macrófagos, entre otras) en respuesta al daño tisular o a infecciones. La

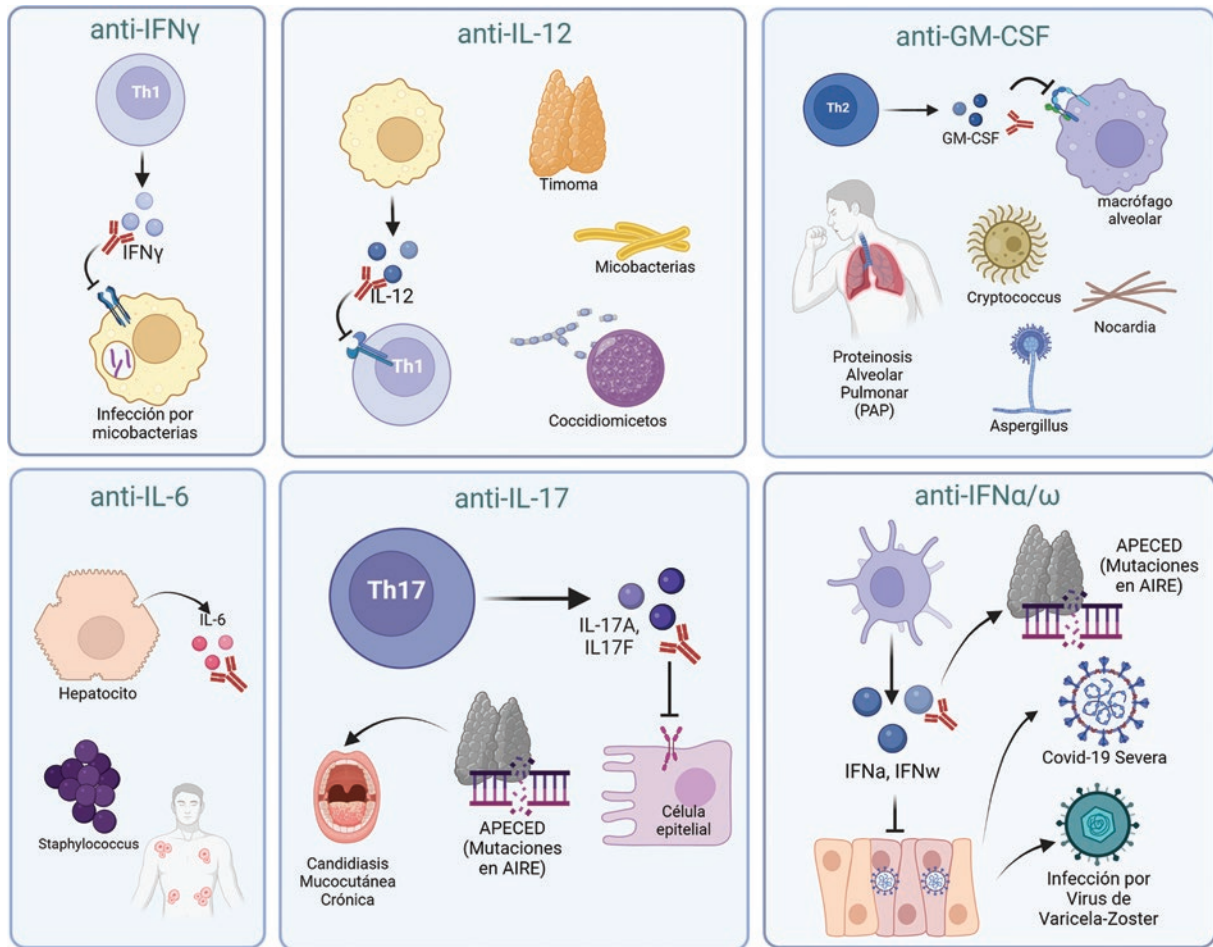


Figura 1. Autoanticuerpos anticitocinas y enfermedades asociadas. Resumen gráfico de las enfermedades relacionadas con la presencia de autoanticuerpos contra diversas citocinas (creado con BioRender.com).

desregulación de IL-6 se asocia a inflamación crónica (enfermedad inflamatoria intestinal), trastornos autoinmunes multifactoriales (esclerosis múltiple y artritis reumatoide), cáncer, anemia y enfermedad de Alzheimer.³⁵⁻³⁸

Por otra parte, se ha reportado inmunodeficiencia secundaria por la presencia de autoanticuerpos contra IL-6, como en un niño con abscesos subcutáneos y celulitis estafilocócica recurrente, en quien estos autoanticuerpos anti-IL-6 preceden a una infección estafilocócica. Asimismo, otros dos pacientes con altos títulos de autoanticuerpos neutralizantes contra la IL-6 presentaron infecciones por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius* y *Escherichia coli*. También se han detectado estos autoanticuerpos en pacientes con APECED y timoma.^{39,40}

Autoanticuerpos contra interferones tipo I

IFN α e IFN ω forman parte de los IFN tipo I, los cuales son un gran subgrupo de proteínas interferón que

ayudan a regular la actividad del sistema inmunológico, son secretados por varios tipos de células durante las infecciones virales. Los IFN tipo I presentan una capacidad para inducir directamente una respuesta antiviral entre las células infectadas y circundantes.^{41,42}

Se ha reportado la presencia de autoanticuerpos neutralizantes contra IFN tipo I en pacientes con timoma y APECED, si bien no parecen estar asociados a incremento de infecciones virales. Por otra parte, se ha reportado este tipo de autoanticuerpos en individuos con lupus eritematoso sistémico; sin embargo, considerando que se detectaron altos títulos de autoanticuerpos anti-IFN α en pacientes con enfermedad leve, se sugirió que la severidad de esta podría estar regulada por los autoanticuerpos contra IFN α .⁴³⁻⁴⁶

También se han reportado autoanticuerpos neutralizantes contra IFN α en pacientes con infecciones causadas por el virus de varicela-zóster. Recientemente, se reporta la presencia de autoanticuerpos contra IFN

tipo I en pacientes con COVID-19 grave. Estos autoanticuerpos neutralizaron a $IFN\alpha$ o $IFN\omega$, lo que resalta la importancia de este tipo de interferones en la inmunidad protectora contra el virus SARS-CoV-2 y establece una relación entre la presencia de autoanticuerpos neutralizantes contra interferones tipo I y la complicación de COVID-19.⁴⁷⁻⁴⁹

Tratamiento

El tratamiento de pacientes con ACAA es variado y depende del autoanticuerpo detectado y el tipo de enfermedad asociada. En general, entre los tratamientos que se han utilizado en pacientes con infecciones relacionadas con ACAA se encuentran los dirigidos a disminuir las manifestaciones clínicas (antimicrobianos apropiados como primer tratamiento, antiinflamatorios, entre otros), la administración de la citocina exógena y el uso de inhibidores de células B (rituximab y daratumumab).^{50,51}

Particularmente para el tratamiento de pacientes con títulos muy altos de autoanticuerpos neutralizantes a $IFN\gamma$ se ha reportado que el uso de la citocina exógena no disminuye los signos de la enfermedad; sin embargo, por otra parte, se ha observado disminución en los títulos de autoanticuerpos anti- $IFN\gamma$ cuando se emplea rituximab, un anticuerpo monoclonal terapéutico dirigido contra CD20 que agota las células B maduras. Recientemente se reportó el uso exitoso de daratumumab en un paciente con títulos altos de anti- $IFN\gamma$ y que presentaba infecciones progresivas por micobacterias a pesar del tratamiento previo con rituximab.⁵²

Mientras que el tratamiento utilizado en la PAP causada por anti-GM-CSF es el lavado pulmonar, la administración de GM-CSF humano recombinante y rituximab, el uso de la citocina exógena se lleva a cabo de forma inhalada y subcutánea, y en ambos casos se ha reportado una respuesta clínica favorable en pacientes con PAP. Es importante mencionar que existen informes de que el tratamiento con rituximab ha sido exitoso en la reducción de los niveles de ACAA; sin embargo, es menos efectivo en cuadros clínicos en los cuales están involucrados autoanticuerpos anti-GM-CSF, en comparación con los relacionados con la presencia de autoanticuerpos contra $IFN\gamma$.^{53,54}

En pacientes con candidiasis mucocutánea crónica que presentan autoanticuerpos anti-IL-17 se emplean agentes antifúngicos, tanto tópicos como sistémicos, para el control de la infección, por lo que tratamientos

más agresivos contra el sistema inmune de los pacientes, como los inmunomoduladores, por lo general no son requeridos o recomendados; sin embargo, como los antifúngicos no actúan directamente sobre el mecanismo autoinmune, los pacientes suelen requerir este tipo de fármacos de forma frecuente o prolongada.¹⁶

Etiología

Los ACAA pueden contribuir a mantener la homeostasis de la respuesta inmune en individuos sanos, mientras que en ciertos pacientes el desarrollo de estos tiene el potencial de alterar severamente los procesos inmunológicos con consecuencias graves.^{50,55} Algunos estudios mencionan que los ACAA se pueden observar en individuos con mutaciones de los genes activadores de la recombinación, en quienes ocasionan susceptibilidad a infecciones recurrentes y desregulación inmunitaria.⁵⁶

Por otra parte, el reporte de la homología de un epítipo principal reconocido por los autoanticuerpos anti- $IFN\gamma$ y la proteína fúngica Noc2 de *Aspergillus spp.* sugiere que el mimetismo molecular podría ser el mecanismo subyacente al desarrollo de estos ACAA.⁵⁷ También se puede inducir el desarrollo de ACAA en pacientes como una respuesta al tratamiento con citocinas;⁵⁸ sin embargo, las causas del desarrollo de ACAA siguen sin estar bien definidas.

Conclusiones

Los ACAA están involucrados en la desregulación inmunitaria, la autoinmunidad y la inmunodeficiencia, ya que tienen el potencial de alterar severamente los procesos inmunológicos con consecuencias graves en algunos casos. Las manifestaciones son muy variadas, como se ha descrito a lo largo de esta revisión; un resumen gráfico de ello se muestra en la Figura 1.

La presencia de ACAA pueden causar susceptibilidad adquirida a infecciones y contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, debido a que los ACAA no se buscan rutinariamente, aún se desconoce si en la mayoría de las condiciones se desarrollan gradualmente o en respuesta a un desencadenante específico. Asimismo, es necesario considerar la evaluación de los pacientes para detectar ACAA en los casos en que la alteración de los procesos inmunitarios normales estuviera contribuyendo a la enfermedad, así como en individuos inmunocompetentes que experimenten infecciones por microorganismos

oportunistas o infecciones recurrentes, crónicas o inusualmente graves con patógenos más comunes.

De esta forma, la detección de ACAA podría considerarse un marcador de gran utilidad para propósitos de diagnóstico, para decidir tratamientos y manejos más adecuados e, incluso, personalizados para cada paciente, considerando que estos autoanticuerpos pueden provocar la pérdida del efecto al tratamiento y, probablemente, alteraciones de la función del sistema inmunitario.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, así como al Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología del Addenbrooke's Hospital, por el apoyo para la realización de la presente revisión. Además, agradecen al CONACyT, a la DGAPA/PASPA/UNAM y a la Cátedra/FES-Cuautitlán/UNAM, por los apoyos recibidos, que se describen en la sección de Financiamiento.

Financiamiento

Paulina Cortes Acevedo recibió la beca CONACyT Nacional de Posgrado para Estudios de Doctorado 829997. Gabriela Barcenás Morales recibió la beca DGAPA/PASPA/UNAM.

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. Ballow M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: hematological malignancies and autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2022;13:928062.
2. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20:6008.

3. Monastero RN, Pentyala S. Cytokines as biomarkers and their respective clinical cutoff levels. *Int J Inflamm.* 2017;2017:4309485.
4. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: from clinical significance to quantification. *Adv Sci.* 2021;8:2004433.
5. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1843:2563-82.
6. Cytokines have context-dependent roles that dictate their normal physiological function; however, dysregulation or chronic activation of cytokine pathways can alter tissue balance away from a return to homeostatic quiescence toward disease-associated immunopathology. *Nature Immunol.* 2019;20:1557.
7. Barcenás-Morales G, Cortes-Acevedo P, Doffinger R. Anticytokine autoantibodies leading to infection: Early recognition, diagnosis and treatment options. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32:330-6.
8. Ku CL, Chi CY, von Bernuth H, Doffinger R. Autoantibodies against cytokines: phenocopies of primary immunodeficiencies? *Hum Genet.* 2020;139:783-94.
9. Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Kanazawa H, Trapnell BC, Hoshino Y, et al. Anti-cytokine autoantibodies are ubiquitous in healthy individuals. *FEBS Lett.* 2007;581:2017-21.
10. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet.* 2020;139:993-1000.
11. Rosain J, Kong XF, Martínez-Barricarte R, Oleaga-Quintas C, Ramírez-Alejo N, Markle J, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014-2018 update. *Immunol Cell Biol.* 2019;97:360-7.
12. Nahum A, Sharfe N, Broides A, Dadi H, Naghzi Z, Mandola AB, et al. Defining the biological responses of IL-6 by the study of a novel IL-6 receptor chain immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1011-5.
13. Béziat V, Li J, Lin JX, Ma CS, Li P, Bousfiha A, et al. A recessive form of hyper-IgE syndrome by disruption of ZNF341-dependent STAT3 transcription and activity. *Sci Immunol.* 2018;3:eaat4956.
14. Béziat V, Tavernier SJ, Chen YH, Ma CS, Materna M, Laurence A, et al. Dominant-negative mutations in human IL6ST underlie hyper-IgE syndrome. *J Exp Med.* 2020;217:e20191804.
15. Li J, Vinh DC, Casanova JL, Puel A. Inborn errors of immunity underlying fungal diseases in otherwise healthy individuals. *Curr Opin Microbiol.* 2017;40:46-57.
16. Li J, Casanova JL, Puel A. Mucocutaneous IL-17 immunity in mice and humans: host defense vs. excessive inflammation. *Mucosal Immunol.* 2018;11(3):581-9.
17. Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG, Cinel G, Gappa M, Haghghi A, et al. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:171.
18. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griese M, Hamilton J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:1-17.
19. Ivashkiv LB. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:545-58.
20. Höflich C, Sabat R, Rosseau S, Temmesfeld B, Slevogt H, Döcke WD, et al. Naturally occurring anti-IFN γ autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia coccovenans*. *Blood.* 2004;103:673-5.
21. Doffinger R, Helbert MR, Barcenás-Morales G, Yang K, Dupuis S, Cerrón-Gutiérrez L, et al. Autoantibodies to interferon-gamma in a patient with selective susceptibility to mycobacterial infection and organ-specific autoimmunity. *Clin Infect Dis.* 2004;38:e10-4.
22. Ku CL, Lin CH, Chang SW, Chu CC, Chan JFW, Kong XF, et al. Anti-IFN γ autoantibodies are strongly associated with HLA-DR*15:02/16:02 and HLA-DQ*05:01/05:02 across Southeast Asia. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:945-8.
23. Liu J, Cao S, Kim S, Chung EY, Homma Y, Guan X, et al. Interleukin-12: an update on its immunological activities, signaling and regulation of gene expression. *Curr Immunol Rev.* 2005;1:119-37.
24. Ullrich KAM, Schulze LL, Paap EM, Müller TM, Neurath MF, Zundler S. Immunology of IL-12: an update on functional activities and implications for disease. *EXCLI J.* 2020;19:1563-89.
25. Meager A, Wadhwa M, Dilger P, Bird C, Thorpe R, Newsom-Davis J, et al. Anti-cytokine autoantibodies in autoimmunity: preponderance of neutralizing autoantibodies against interferon-alpha, interferon-omega and interleukin-12 in patients with thymoma and/or myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol.* 2003;132:128-36.
26. Burbelo PD, Browne SK, Sampaio EP, Giaccone G, Zaman R, Kristosturyan E, et al. Anti-cytokine autoantibodies are associated with opportunistic infection in patients with thymic neoplasia. *Blood.* 2010;116:4848-58.
27. Kärner J, Pihlap M, Ranki A, Krohn K, Trebusak-Podkrajsek K, Bratanic N, et al. IL-6-specific autoantibodies among APECED and thymoma patients. *Immun Inflamm Dis.* 2016;4:235-43.
28. Lee KMC, Achuthan AA, Hamilton JA. GM-CSF: a promising target in inflammation and autoimmunity. *Immunotargets Ther.* 2020;9:225-40.
29. Ataya A, Knight V, Carey BC, Lee E, Tarling EJ, Wang T. The Role of GM-CSF autoantibodies in infection and autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a concise review. *Front Immunol.* 2021;12:752856.

30. Albogami SM, Touman AA. Viral pneumonia and pulmonary alveolar proteinosis: the cause and the effect, case report. *AME Case Rep.* 2019;3:41.
31. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2-11.
32. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect.* 2013;2:e60.
33. Kisand K, Bøe-Wolff AS, Podkrajšek KT, Tserel L, Link M, Kisand KV, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med.* 2010;207:299-308.
34. Puel A, Döffinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barcenas-Morales G, Picard C, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med.* 2010;207:291-7.
35. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol.* 2010;22:347-52.
36. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:399-409.
37. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. A panoramic review of IL-6: structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2020;28:115327.
38. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015;16:448-57.
39. Nanki T, Onoue I, Nagasaka K, Takayasu A, Ebisawa M, Hosoya T, et al. Suppression of elevations in serum C reactive protein levels by anti-IL-6 autoantibodies in two patients with severe bacterial infections. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1100-2.
40. Puel A, Picard C, Lorrot M, Pons C, Chrabieh M, Lorenzo L, et al. Recurrent staphylococcal cellulitis and subcutaneous abscesses in a child with autoantibodies against IL-6. *J Immunol.* 2008;180:647-54.
41. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:36.
42. Crouse J, Kalinke U, Oxenius A. Regulation of antiviral T cell responses by type I interferons. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:231-42.
43. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, Möll K, Murumägi A, Krohn K, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med.* 2006;3:1152-64.
44. Meyer S, Woodward M, Hertel C, Vlaicu P, Haque Y, Kärner J, et al. AIRE-deficient patients harbor unique high-affinity disease-ameliorating autoantibodies. *Cell.* 2016;166:582-95.
45. Gupta S, Tatouli IP, Rosen LB, Hasni S, Alevizos I, Manna ZG, et al. Distinct functions of autoantibodies against interferon in systemic lupus erythematosus: a comprehensive analysis of anticytokine autoantibodies in common rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1677-87.
46. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff ASB, Breivik L, et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3546-56.
47. Troya J, Bastard P, Planas-Serra L, Ryan P, Ruiz M, de Carranza M, et al. Neutralizing autoantibodies to type I IFNs in > 10 % of patients with severe COVID-19 pneumonia hospitalized in Madrid, Spain. *J Clin Immunol.* 2021;41:914-22.
48. Goncalves D, Mezidi M, Bastard P, Perret M, Saker K, Fabien N, et al. Antibodies against type I interferon: detection and association with severe clinical outcome in COVID-19 patients. *Clin Transl Immunology.* 2021;10:1327.
49. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370:eabd4585.
50. Knight V, Merkel PA, O'Sullivan MD. Anticytokine autoantibodies: association with infection and immune dysregulation. *Antibodies (Basel).* 2016;5:3.
51. Browne SK. Anticytokine autoantibody-associated immunodeficiency. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:635-57.
52. Ochoa S, Ding L, Kreuzburg S, Treat J, Holland SM, Zerbe CS. Daratumumab (anti-CD38) for treatment of disseminated nontuberculous mycobacteria in a patient with anti-interferon- γ autoantibodies. *Clin Infect Dis.* 2021;72:2206-8.
53. Soyez B, Borie R, Menard C, Cadranet J, Chávez L, Cottin V, et al. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir Res.* 2018;19:74.
54. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;163:524-31.
55. Merkel PA, Lebo T, Knight V. Functional analysis of anti-cytokine autoantibodies using flow cytometry. *Front Immunol.* 2019;10:1517.
56. Weiler FG, Peterson P, Costa-Carvalho BT, de Barros-Dorna M, Correia-Deur JE, Sader SL, et al. The heterogeneity of autoimmune polyendocrine syndrome type 1: clinical features, new mutations and cytokine autoantibodies in a Brazilian cohort from tertiary care centers. *Clin Immunol.* 2018;197:231-8.
57. Lin CH, Chi CY, Shih HP, Ding JY, Lo CC, Wang SY, et al. Identification of a major epitope by anti-interferon- γ autoantibodies in patients with mycobacterial disease. *Nat Med.* 2016;22:994-1001.
58. Von Stemann JH, Rigas AS, Thøner LW, Rasmussen DGK, Pedersen OB, Rostgaard K, et al. Prevalence and correlation of cytokine-specific autoantibodies with epidemiological factors and C-reactive protein in 8,972 healthy individuals: results from the Danish Blood Donor Study. *PLoS One.* 2017;12:e0179981.

WHO CNS5 2021 incluye mutaciones específicas en gliomas que pueden ser identificadas con biomarcadores cuantitativos de resonancia magnética

Melissa García-Lezama,¹ José Damián Carrillo-Ruiz,¹ Sergio Moreno-Jiménez² y Ernesto Roldán-Valadez^{1*}

¹Dirección de Investigación, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"; ²Dirección de Cirugía, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Ciudad de México, México

Resumen

En 2021 se publicó la última versión de la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud (WHO CNS5 por sus siglas en inglés), considerada un estándar internacional. Las primeras ediciones se basaron en características histológicas y posteriormente se incorporaron aspectos relacionados con nuevos conocimientos. En la revisión de 2016 se implementaron características moleculares para la clasificación y estadificación de los gliomas, como la presencia de mutaciones en IDH1 y IDH2. Actualmente, las técnicas de resonancia magnética avanzada permiten valorar la presencia de 2-HG (oncometabolito incrementado ante mutaciones en IDH), de forma que indirectamente y sin procedimientos invasivos pueden identificarse las mutaciones en IDH. La resonancia magnética avanzada es un procedimiento aún en desarrollo, de gran utilidad para el diagnóstico y manejo de distintas patologías. En el presente documento se abordan las implicaciones de la WHO CNS5 en la evaluación de gliomas, así como aspectos históricos, las bases de la resonancia magnética convencional y secuencias de resonancia magnética avanzada útiles en la clasificación actual.

PALABRAS CLAVE: Biomarcadores. Glioblastoma. Gliomas. Resonancia magnética.

WHO CNS5 2021 includes specific mutations in gliomas that can be identified with MRI quantitative biomarkers

Abstract

In 2021, the latest version of the World Health Organization classification of central nervous system tumors (WHO CNS5) was published, which is considered an international standard. The first editions of this classification were based on histological characteristics and, subsequently, aspects related to new knowledge were incorporated. In the 2016 revision, molecular characteristics were implemented for the classification and staging of gliomas, such as the presence of mutations in IDH1 or IDH2. Currently, advanced magnetic resonance imaging (MRI) techniques allow assessing for the presence of 2-HG (increased oncometabolite that precedes IDH mutations), whereby IDH mutations can be indirectly identified, without invasive procedures being required. Advanced MRI is a growing field, highly useful for diagnosis and management of different pathologies. This document addresses the implications of WHO CNS5 classification in the evaluation of gliomas, as well as historical aspects, the bases of conventional MRI, and advanced MRI sequences useful in current classification.

KEYWORDS: Biomarkers. Glioblastoma. Gliomas. Magnetic resonance imaging.

*Correspondencia:

Ernesto Roldán-Valadez

E-mail: ernest.rolدان@usa.net

Fecha de recepción: 22-09-2022

Fecha de aceptación: 30-11-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000313

Gac Med Mex. 2023;159:164-171

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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

Antecedentes

La Organización Mundial de la Salud publicó la quinta edición de la Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central (WHO CNS5 por sus siglas en inglés) en 2021. Las cuatro ediciones previas correspondieron a los años 1979, 1993, 2000 y 2007, y una revisión posterior en 2016.^{1,2} En la clasificación WHO CNS5 se reconocen 22 nuevos tipos de tumores; además, la nomenclatura de algunos tumores fue revisada en 2016 con base en hallazgos recientes en diagnósticos genético-moleculares.¹ En la quinta edición se enfatiza en la importancia de los diagnósticos integrados, algunos basados en novedosas tecnologías de diagnóstico, como el perfilado de metilomas de ADN.²

Para estadificar la severidad y el manejo de los tumores, la nueva clasificación resalta la identificación de mutaciones específicas (entre las más relevantes, en isocitrato deshidrogenasa [IDH]) y la dominancia de patrones genéticos, más que las características histológicas. Como consecuencia de esta nueva clasificación, la Sociedad Americana de Radio-Oncología ha publicado recientemente guías de práctica clínica actualizadas para el glioma difuso con mutaciones en IDH, las cuales se publicaron en mayo de 2022.³ Durante la segunda mitad de 2021 y en 2022, algunas revistas indizadas y oficiales de especialidades médicas en Estados Unidos que tratan tumores cerebrales publicaron artículos en los que se comenta el tema.^{2,4-6} La mayoría de esos artículos están dirigidos a médicos especialistas (radiólogos, oncólogos, neurocirujanos, etcétera) y abordan técnicas de resonancia magnética (RM) avanzada que permiten, de forma no invasiva, la caracterización en vivo de tumores cerebrales; además de los aspectos morfológicos cualitativos, esas técnicas hacen posible la cuantificación de metabolitos relacionados con mutaciones en el sistema nervioso central (SNC), parte fundamental del diagnóstico. Estas posibilidades en la imagen de RM, que hasta hace pocos años parecían de ciencia ficción, se han convertido en una realidad en hospitales de tercer nivel que disponen de la tecnología necesaria.

Debido a que el tema es una de nuestras líneas de investigación, preparamos este escrito dirigido a médicos que tratan tumores cerebrales (pediatras, neurólogos, oncólogos, radiólogos, neurocirujanos, etcétera), en el que comentamos los cambios en la

clasificación WHO CNS5 de gliomas que pueden ser tipificados mediante imágenes de RM avanzada, a fin de evidenciar las mutaciones genéticas indicativas de un tumor agresivo y de que es necesario cambiar el plan de tratamiento. Se incluye una descripción histórica de la clasificación del WHO CNS5, un resumen de los cambios más relevantes en la clasificación, los conceptos actuales en el diagnóstico con imágenes de RM convencional para el glioblastoma, y una descripción breve de las técnicas de RM avanzada que identifican las mutaciones mencionadas.

Aspectos históricos

La primera edición de la clasificación WHO CNS fue presentada en 1979 por Zülch *et al.* Este sistema se ha convertido en el estándar internacional para el diagnóstico de tumores del SNC, con revisiones periódicas y ediciones actualizadas.⁶ La primera edición se basó principalmente en datos clínicos e histológicos, como los obtenidos mediante tinción por hematoxilina-eosina; ediciones posteriores integraron conocimientos de inmunohistoquímica, así como biomarcadores moleculares.^{1,2,6}

Tradicionalmente, la gradación de tumores de SNC se basó en aspectos histológicos, pero ciertos marcadores moleculares pueden proporcionar importante información pronóstica. Por este motivo, parámetros moleculares han sido incluidos como biomarcadores para la gradación de tumores y posterior estimación pronóstica.²

Cambios en la clasificación WHO CNS5

En esta edición se presentan numerosos cambios de relevancia, desde la nomenclatura de ciertos tumores y su gradación, hasta el agregado de nuevos tipos de tumores cerebrales. En la cuarta edición, los gliomas estaban distribuidos en distintos grupos de la clasificación; en la quinta edición se englobaron en un solo grupo titulado “Gliomas, tumores glioneuronales, y tumores neuronales”. Un aspecto importante es la división de los gliomas difusos según su frecuencia en niños o adultos.²

Un cambio específico para la categoría de gliomas difusos consiste en nuevos criterios para establecer el diagnóstico de glioblastoma IDH-*wildtype*: se observó que los tumores clasificados por sus características histopatológicas como astrocitoma IDH-*wildtype* grado 2 o 3 frecuentemente tenían un comportamiento

Tabla 1. Diferencias entre las ediciones de 2016 y 2021 de la WHO CNS

	WHO CNS	
	Cuarta edición (2016)	Quinta edición (2021)
Términos para clasificación	Entidades y variantes	Tipos y subtipos
Numeración	Números romanos	Números arábigos
Taxonomía: grupos de tumores	Dividida en 17 grupos: tumores oligodendrogiales y astrocíticos difusos, otros tumores astrocíticos, tumores ependimales, otros gliomas, tumores del plexo coroideo, tumores neuronales y tumores mixtos neuronales-gliales, tumores de la región pineal, tumores embrionales, tumores de los nervios craneales y paraespinales, meningiomas, tumores mesenquimales y tumores no meningoeliales, tumores melanocíticos, linfomas, tumores histiocíticos, tumores de células germinales, tumores de la región selar y tumores metastásicos	Dividida en 13 grupos: gliomas, tumores glioneuronales y neuronales, tumores del plexo coroideo, tumores embrionales, tumores pineales, tumores de los nervios craneales y paraespinales, meningiomas, tumores mesenquimales y no meningoeliales que involucran SNC, tumores melanocíticos, tumores hematolinfoides que involucran SNC, tumores de células germinales, tumores de la región selar, metástasis a SNC y síndromes genéticos tumorales que involucran SNC
Estadificación	A través de distintas entidades tumorales	Entre el mismo tipo
Nuevos tipos tumorales reconocidos		22
Cambios específicos: Gliomas, tumores glioneuronales y neuronales		
Gliomas difusos	Se encontraban en el grupo de tumores oligodendrogiales y astrocíticos difusos. No había distinción por edades	Se encuentran en el grupo de gliomas, tumores glioneuronales y neuronales, divididos en dos subgrupos según su frecuencia de afectación en niños o adultos
Nuevos tipos tumorales reconocidos		14
Simplificación de la clasificación	Los gliomas difusos comunes se dividían en 15 entidades distintas	Los gliomas difusos comunes se dividen en 3 tipos
	Tumores astrocíticos difusos de IDH-mutante; correspondían a tres tipos tumorales distintos según parámetros histológicos	Tumores astrocíticos difusos IDH-mutante; solo se consideran astrocitoma IDH-mutante y posteriormente reciben grado WHO 2, 3 o 4
Gradación de tumores	Con base en características histológicas	Las alteraciones genéticas pueden cambiar el grado del tumor, aun sin que este presente las características histológicas correspondientes, como delección homocigótica CDKN2A/B, que resulta en un grado 4 en los astrocitomas IDH-mutante. De igual forma, el diagnóstico de glioblastoma IDH- <i>wildtype</i> puede establecerse en el contexto de un glioma astrocítico difuso IDH- <i>wildtype</i> si presenta alguna de las siguientes mutaciones: mutación en el promotor TERT, amplificación de EGFR, ganancia de un cromosoma 7 o pérdida de un cromosoma 10

CDKN2A: inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; IDH: isocitrato deshidrogenasa; SNC: sistema nervioso central; TERT: telomerasa transcriptasa inversa; WHO CNS: Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud.

agresivo, comparable con el de los glioblastomas, motivo por el cual se valoró qué alteraciones genéticas podían predecir el comportamiento agresivo. El resultado fue la amplificación de EGFR, mutaciones en TERTp, ganancia de cromosoma 7 o pérdida de cromosoma 10. Actualmente, un astrocitoma IDH-*wildtype* con alguna de estas alteraciones permite el

diagnóstico de glioblastoma, aun si no presenta las características histopatológicas típicas.⁶ Los cambios en la clasificación WHO CNS5, comparados con la edición previa, se resumen en la Tabla 1. En la Figura 1, a manera de algoritmo, se describe cómo se realiza el diagnóstico de gliomas difusos según la nueva clasificación.

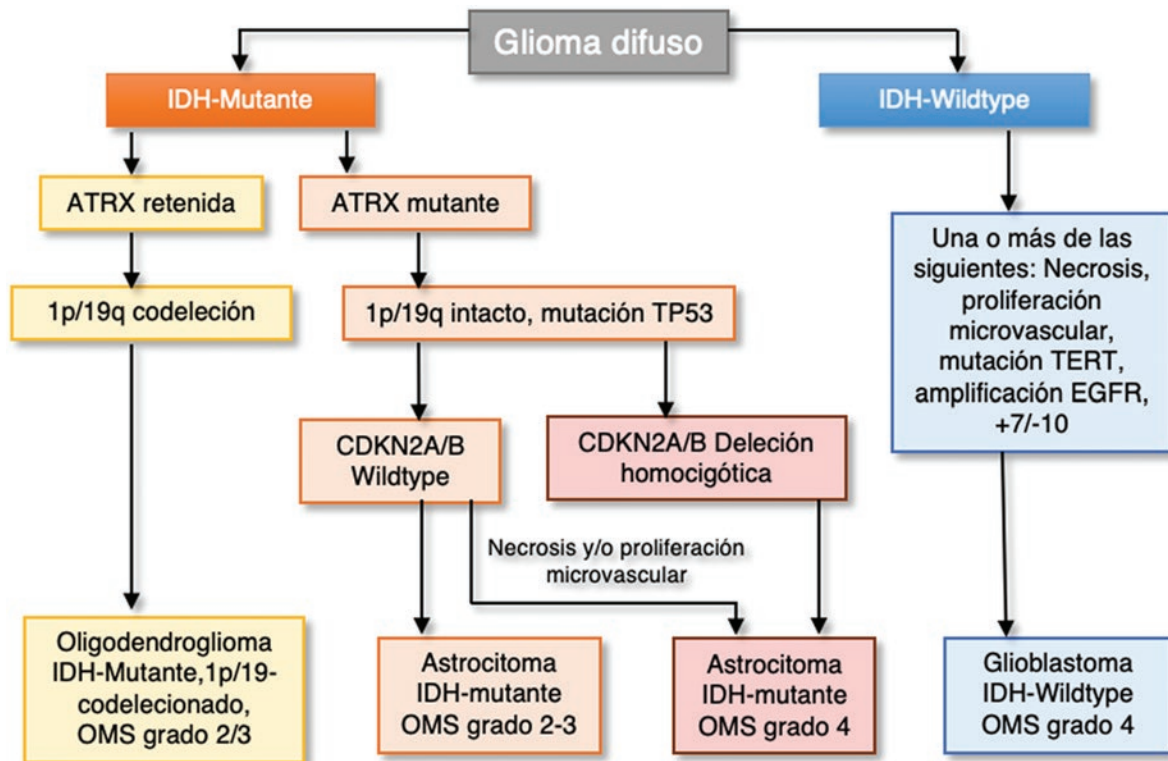


Figura 1. Esquema representativo del diagnóstico de los gliomas difusos según la nueva clasificación WHO CNS5. ATRX: helicasa dependiente de ATP; CDKN2A: inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; IDH: isocitrato deshidrogenasa; OMS: Organización Mundial de la Salud; TERT: telomerasa transcriptasa inversa; TP53: proteína tumoral 53.

En la WHO CNS5 también se hace énfasis en el uso de los biomarcadores moleculares para el diagnóstico de gliomas, implementados desde la revisión de la cuarta edición en 2016, es decir, de acuerdo con las mutaciones en el gen que codifica IDH1 o IDH2. Estas mutaciones se consideran un evento temprano en la génesis de gliomas y son comúnmente encontradas en gliomas de bajo grado. El pronóstico de los pacientes con gliomas difusos con mutaciones en IDH1 o IDH2 es mejor que en quienes presentan gliomas con IDH-wildtype.⁷ Esas mutaciones se han asociado a acumulación de 2-hidroxiglutarato (2-HG) en el tumor.⁸

Imágenes convencionales de RM para el diagnóstico

Los gliomas son tumores primarios del SNC que surgen a partir de los diferentes linajes de células gliales.⁹ El glioblastoma es un subtipo de los gliomas difusos de alto grado extremadamente heterogéneo, el más frecuente en adultos, el más letal^{9,10} y que se estratifica como grado 4 según la clasificación de la

Organización Mundial de la Salud.^{2,10} Este tumor se caracteriza por marcada neovascularidad, mitosis incrementada, alta celularidad, pleomorfismo nuclear y evidencia microscópica de necrosis. Desde décadas anteriores, como hallazgos por imagen se describe un aspecto muy heterogéneo, típicamente con áreas centrales de necrosis o hemorragia, bordes irregulares y edema perilesional.¹¹

La RM con gadolinio es el estándar de oro para la evaluación de tumores cerebrales. Las modalidades convencionales de RM incluyen T1 sin contraste, T1 con contraste (frecuentemente gadolinio), FLAIR y T2.^{10,12,13} En la Figura 2 se aprecia el aspecto clásico de un glioblastoma con el empleo de técnicas de imagen convencionales. Las características imagenológicas sugestivas de un glioma difuso grado 2 o 3 incluyen una masa circunscrita y supratentorial, homogénea e hiperintensa en T2, típicamente localizada en lóbulos frontales o temporales, sin calcificaciones o realce con contraste. Con FLAIR es característico encontrar una masa homogénea, relativamente hipointensa en toda su extensión si se

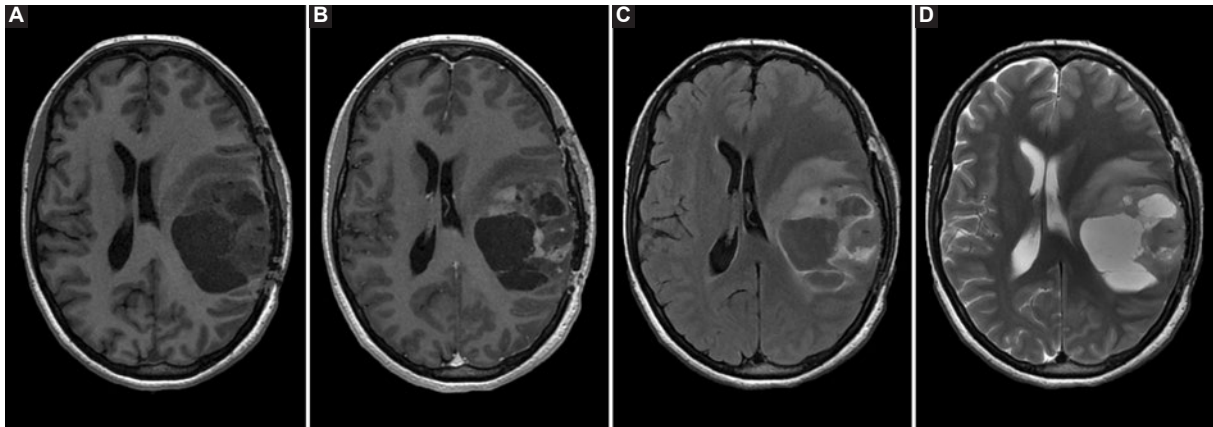


Figura 2. Técnicas de resonancia magnética convencional utilizadas en la evaluación de tumores cerebrales (en este caso un glioblastoma). A: T1-sin contraste; B: T1-contrastada; C: FLAIR; D: T2.

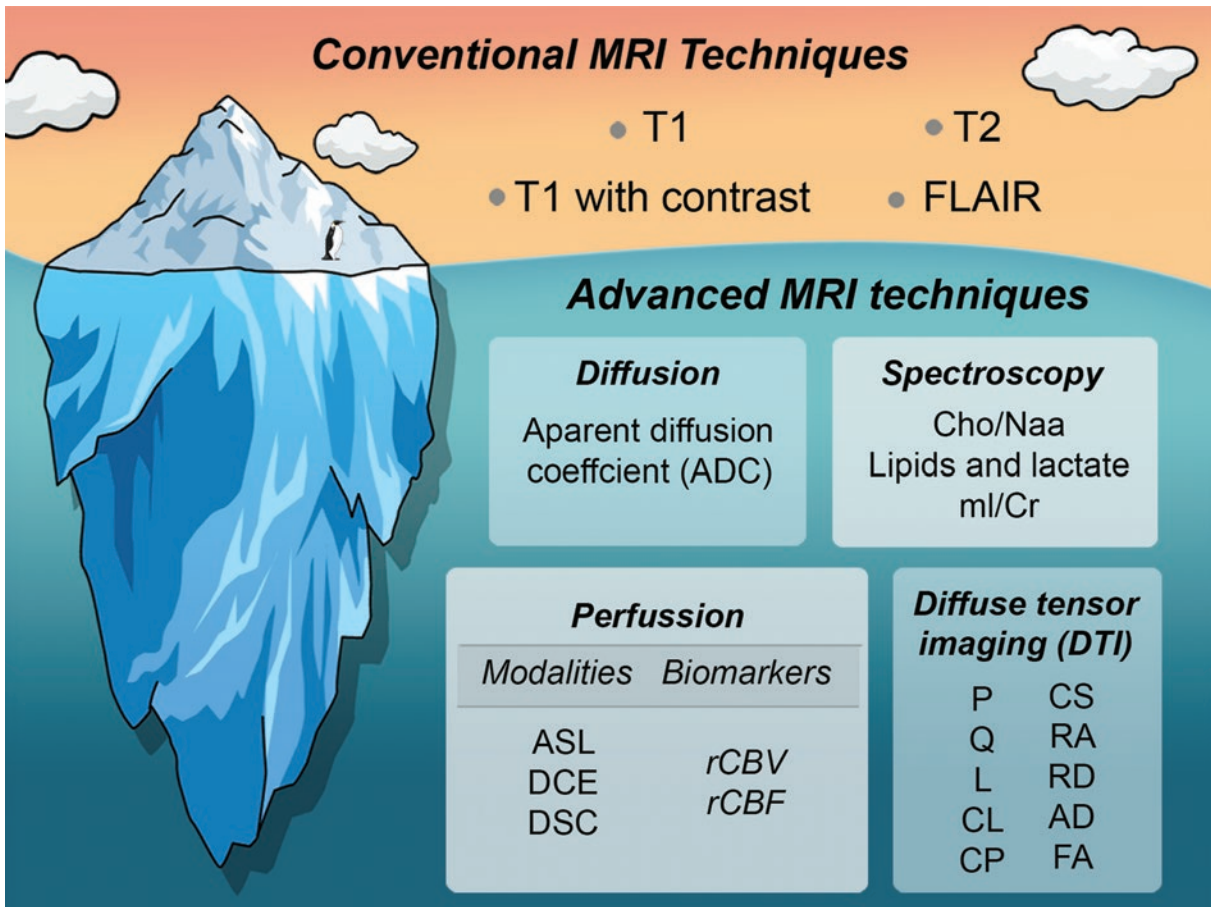


Figura 3. Técnicas cualitativas convencionales (sobre la línea gris) comparadas con las técnicas de resonancia magnética avanzada (bajo la línea gris). AD: difusividad axial; ASL: marcado del espín arterial; Cho: colina; CL: tensor lineal; CP: tensor plano; CS: tensor esférico; DCE: contraste dinámico mejorado; DSC: contraste de susceptibilidad dinámica; FA: anisotropía fraccionada; ml/Cr: mioinositol/creatina; L: magnitud total del tensor de difusión; NAA: N-acetil-aspartato; P: difusión isotrópica pura; Q: difusión anisotrópica pura; RA: anisotropía relativa; rCBF: flujo sanguíneo cerebral relativo; rCBV: volumen sanguíneo cerebral relativo; RD: difusividad radial.

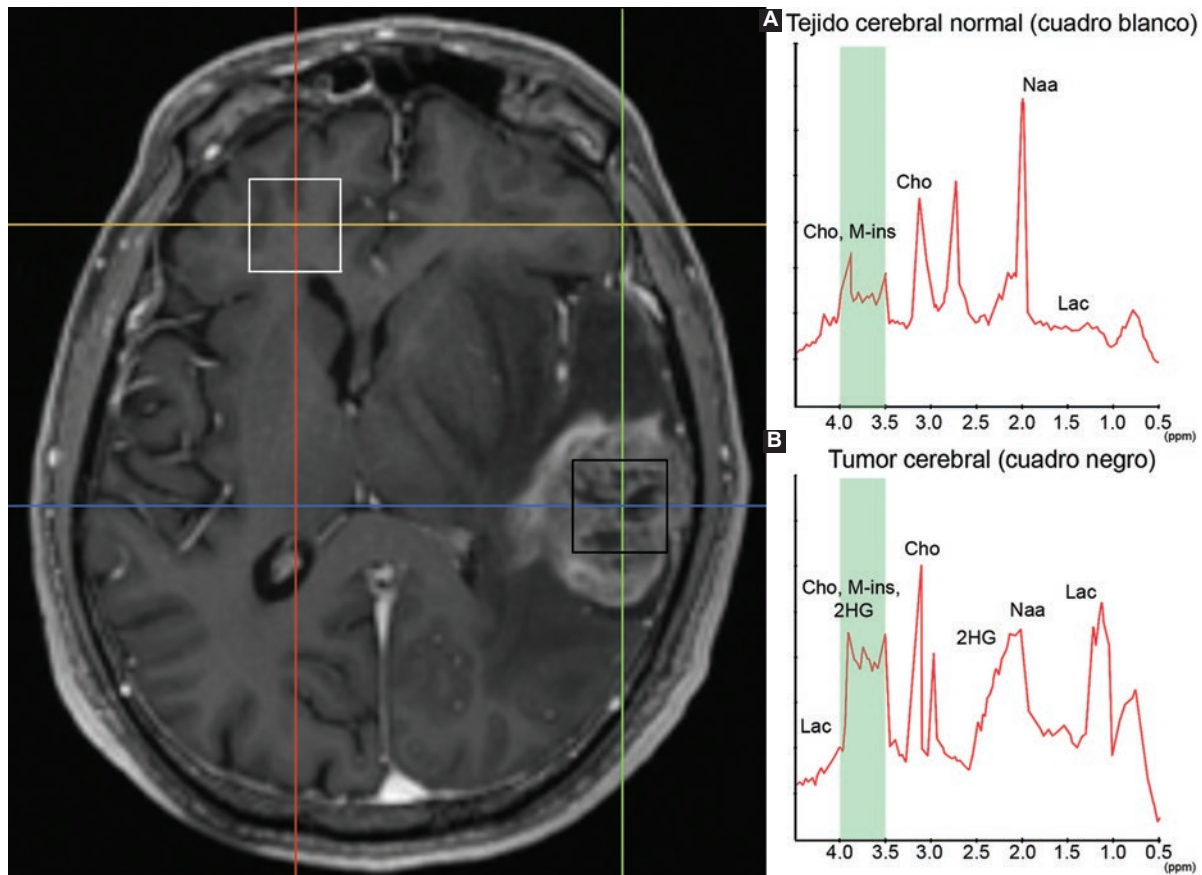


Figura 4. MRS de paciente con tumor positivo a mutación en IDH1. **A:** gráfica de metabolitos detectados en el cuadro blanco (zona de tejido sano); **B:** gráfica de los metabolitos detectados en el cuadro negro (zona de lesión tumoral). Destaca la presencia del oncometabolito 2-HG en la gráfica B (tumor), completamente ausente en la gráfica A (tejido sano). MRS: espectroscopia por resonancia magnética; Cho: colina; Naa: N-acetil-aspartato; Lac: lactato; 2-HG: 2-hidroxiglutarato; M-ins: mioinositol.

compara con la secuencia T2, excepto por un halo periférico hiperintenso. Los astrocitomas grado 3 pueden mostrar mayor heterogeneidad en T2 y realce con contraste.⁵

Secuencias de RM avanzada para el diagnóstico

Desde 2006 se han publicado estudios acerca del uso de técnicas de RM avanzada con las cuales es posible analizar de forma cuantitativa las imágenes. Con la implementación de las técnicas de RM avanzada se logró estudiar en forma no invasiva las características tumorales y peritumorales útiles para la valoración del pronóstico y tratamiento.¹⁴⁻¹⁶ Las técnicas de RM avanzada continúan en desarrollo y los médicos no especialistas en el tema pueden desconocerlas; generalmente se tiene el concepto de que la imagen solo muestra aspectos cualitativos. Conforme se obtienen más conocimientos acerca de la imagenología

avanzada, los médicos hemos aprendimos que la RM convencional es solo la punta del iceberg. Las técnicas de RM avanzada se dividen en cuatro tipos: difusión, perfusión, espectroscopia y tensor de difusión. En los últimos años hemos publicado artículos acerca de cómo se observa el glioblastoma con el uso de estas cuatro modalidades de imagen.^{12,13,17-20} En la Figura 3 se representan las técnicas de RM; las modalidades convencionales implican un porcentaje menor de la imagenología actual.

Espectroscopia por RM para identificar mutaciones en IDH

En los gliomas, la espectroscopia por resonancia magnética (MRS) de hidrógeno muestra una imagen típica caracterizada por incremento de ácido láctico y colina en las regiones de 0.9 a 1.3 partes por millón (ppm), así como decremento de N-acetil-aspartato en la región de 2.0 ppm.²¹

La MRS tiene un papel en la evaluación de mutaciones en IDH1 y IDH2 (aunque por sí mismas no muestran una clara evidencia radiológica, el 2-HG, metabolito aumentado ante estas mutaciones, sí puede detectarse por MRS); su sensibilidad y especificidad es de 100 y 81.3 %, respectivamente, valores que favorecen su alcance diagnóstico.^{22,23}

Inicialmente se pensó que el metabolito 2-HG podía detectarse en la región entre 1.91 y 2.24 ppm, pero el pico de ese metabolito se superponía con glutamato, glutamina y ácido gamma-aminobutírico. Por esa razón se utiliza la región entre 4.0 y 3.5 ppm para identificar los gliomas con mutaciones en IDH1 y IDH2, en la que se observan diferencias entre las mutaciones IDH-*wildtype* y las anteriormente clasificadas como "IDH-mutantes".²¹ En la Figura 4 se muestra un ejemplo de la presencia de 2-HG en tejido tumoral detectado por MRS.

Asimismo, la tipificación del estado de las enzimas IDH1 y IDH2 mediante imágenes por tensor de difusión ha mostrado resultados favorables cuando se combinan técnicas de inteligencia artificial como el *machine learning*.²⁴ En 2020, Flores Alvarez *et al.* señalaron que la MRS y las imágenes por tensor de difusión serían implementadas en la clasificación de tumores cerebrales de la Organización Mundial de la Salud.¹²

Direcciones futuras

El estudio del glioblastoma y otros gliomas aún no ha terminado; la integración de nuevas técnicas de imagenología avanzada proporciona una mejor caracterización *in vivo* no invasiva de los tumores.²⁵ La utilización de estas técnicas en hospitales de tercer nivel permitirá la obtención de información nueva que podrá ayudar a identificar la microestructura y heterogeneidad de los gliomas, así como la infiltración tumoral, entre otros aspectos, lo cual permitirá una mejor estratificación de riesgo y la planeación de los tratamientos.²⁵⁻²⁷

La RM desempeña un papel clave en la evaluación de los tumores cerebrales, aunque las técnicas convencionales siguen siendo el estándar para diagnosticar y evaluar la evolución.¹⁰ En la última actualización de la guía de la Sociedad Americana para la Radio-Oncología se recomienda la vigilancia con RM cada seis meses en pacientes con oligodendrogliomas con buenos pronósticos.³

La posibilidad de identificar la presencia de mutación en IDH mediante MRS y tensor de difusión tiene

un gran impacto en la evaluación del tumor y el establecimiento del pronóstico, motivo por el cual desde 2020 se hizo evidente que podría ser incorporada en la clasificación de tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud.¹²

La MRS tiene un gran potencial en el análisis rutinario de 2-HG, especialmente en áreas elocuentes del cerebro en la que el riesgo quirúrgico es alto, así como en el seguimiento de metabolitos asociados a mutaciones en IDH durante el tratamiento con terapias específicas.

En conclusión, la implementación de la imagenología avanzada constituye un desafío en las distintas especialidades relacionadas con el manejo de los tumores cerebrales. Sin embargo, el dificultad para acceder a estas tecnologías (las cuales no se encuentran disponibles en todas las instituciones) y el mayor tiempo de procesamiento de las imágenes (que debe ser realizado por personal capacitado) constituyen limitantes importantes. A pesar de lo anterior, el futuro de la práctica cotidiana de la neuroradiología incluirá las técnicas de imagenología avanzada, las cuales proporcionarán más conocimientos acerca de la biología y estadificación tumoral, además del seguimiento de nuevas tratamientos.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que 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. Kurokawa R, Kurokawa M, Baba A, Ota Y, Pinarbasi E, Camelo-Piragua S, et al. Major changes in 2021 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors. *Radiographics*. 2022;42:1474-93.

2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23:1231-51.
3. Halasz LM, Attia A, Bradfield L, Brat DJ, Kirkpatrick JP, Laack NN, et al. Radiation therapy for IDH-mutant grade 2 and grade 3 diffuse glioma: an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2022;12:370-86.
4. Zaccagna F, Grist J, Quartuccio N, Riemer F, Fraiolo F, Halsey R, et al. Imaging and treatment of brain tumors through molecular targeting: recent clinical advances. *Eur J Radiol.* 2021;142:109842.
5. Osborn AG, Louis DN, Poussaint TY, Linscott LL, Salzman KL. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: What neuroradiologists need to know. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:928-37.
6. Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know-a minireview. *Acta Neurochir (Wien).* 2022;164:2453-64.
7. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. *Lancet.* 2018;392:432-46.
8. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, Hatanpaa KJ, Rakheja D, Kovacs Z, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nat Med.* 2012;18:624-9.
9. Bi J, Chowdhry S, Wu S, Zhang W, Masui K, Mischel PS. Altered cellular metabolism in gliomas - an emerging landscape of actionable co-dependency targets. *Nat Rev Cancer* 2020;20:57-70.
10. Melhem JM, Detsky J, Lim-Fat MJ, Perry JR. Updates in IDH-wildtype glioblastoma. *Neurotherapeutics.* 2022;19:1705-23.
11. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1996;16:1413-38.
12. Flores-Álvarez E, Ríos-Piedra E, 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.
13. Flores-Álvarez E, Durand-Muñoz C, Cortés-Hernández F, Muñoz-Hernández O, Moreno-Jiménez S, Roldán-Valadez E. Clinical significance of fractional anisotropy measured in peritumoral edema as a biomarker of overall survival in glioblastoma: evidence using correspondence analysis. *Neuro India.* 2019;67:1074-81.
14. Price SJ, Jena R, Burnet NG, Hutchinson PJ, Dean AF, Peña 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;27:1969-74.
15. Khan SN, Linetsky M, Ellingson BM, Pope WB. Magnetic resonance imaging of glioma in the era of antiangiogenic therapy. *PET Clin.* 2013;8:163-82.
16. Ahmed R, Oborski MJ, Hwang M, Lieberman FS, Mountz JM. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. *Cancer Manag Res.* 2014;6:149-70.
17. Cisneros-Sánchez AK, Flores-Álvarez E, Meléndez-Mier G, Roldán-Valadez E. Basic principles of mathematical growth modeling applied to high-grade gliomas: a brief clinical review for clinicians. *Neuro India.* 2018;66:1575-83.
18. Roldán-Valadez E, Ríos C, Motola-Kuba D, Matus-Santos J, Villa AR, Moreno-Jiménez S. Choline-to-N-acetyl aspartate and lipids-lactate-to-creatine ratios together with age assemble a significant Cox's proportional-hazards regression model for prediction of survival in high-grade gliomas. *Br J Radiol.* 2016;89:20150502.
19. 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;48:127-36.
20. Cortez-Conradis D, Ríos C, Moreno-Jiménez S, Roldán-Valadez E. Partial correlation analyses of global diffusion tensor imaging-derived metrics in glioblastoma multiforme: pilot study. *World J Radiol.* 2015;7:405-14.
21. Bumes E, Wirtz FP, Fellner C, Grosse J, Hellwig D, Oefner PJ, et al. Non-invasive prediction of IDH mutation in patients with glioma WHO II/III/IV based on F-18-FET PET-guided in vivo ¹H-magnetic resonance spectroscopy and machine learning. *Cancers (Basel).* 2020;12:3406.
22. Natsumeda M, Igarashi H, Nomura T, Ogura R, Tsukamoto Y, Kobayashi T, et al. Accumulation of 2-hydroxyglutarate in gliomas correlates with survival: a study by 3.0-tesla magnetic resonance spectroscopy. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:158.
23. Natsumeda M, Igarashi H, Gabdulkaev R, Takahashi H, Motohashi K, Ogura R, et al. Detection of 2-hydroxyglutarate by 3.0-Tesla magnetic resonance spectroscopy in gliomas with rare IDH mutations: making sense of "false-positive" cases. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:2129.
24. Park CJ, Choi YS, Park YW, Ahn SS, Kang SG, Chang JH, et al. Diffusion tensor imaging radiomics in lower-grade glioma: improving subtyping of isocitrate dehydrogenase mutation status. *Neuroradiology.* 2020;62:319-26.
25. Rathore S, Akbari H, Rozycki M, Abdullah KG, Nasrallah MP, Binder ZA, et al. Radiomic MRI signature reveals three distinct subtypes of glioblastoma with different clinical and molecular characteristics, offering prognostic value beyond IDH1. *Sci Rep.* 2018;8:5087.
26. Van Cauter S, Veraart J, Sijbers J, Peeters RR, Himmelreich U, de Keyzer F, et al. Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading. *Radiology.* 2012;263:492-501.
27. Van Cauter S, de Keyzer F, Sima DM, D'Arco F, Veraart J, Peeters RR, et al. Integrating diffusion kurtosis imaging, dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI, and short echo time chemical shift imaging for grading gliomas. *Neuro Oncol.* 2014;16:1010-21.