



Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

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

En este número:

- Coagulopatía asociada con COVID y trombosis: una oportunidad para aprender
- Factores asociados a muerte en niños con COVID-19 en México
- Guía práctica interinstitucional para el tratamiento del infarto agudo de miocardio
- La receta médica: ¿reflejo condicionado o reflexión consciente?
- Trombólisis en niños con tromboembolia pulmonar asociada a COVID-19



Gaceta Médica de México

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

Volumen 156 - N.º 6

| Noviembre-Diciembre 2020

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

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

MESA DIRECTIVA 2019-2020 / BOARD OF DIRECTORS 2019-2020

PRESIDENTE / PRESIDENT

Teresita Corona Vázquez

VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT

José Halabe Cherem

SECRETARIO GENERAL / GENERAL SECRETARY

Rosalinda Guevara
Guzmán

TESORERO / TREASURER

Gilberto Felipe
Vázquez de Anda

SECRETARIO ADJUNTO / ASSISTANT SECRETARY

Mayela de Jesús
Rodríguez Violante

PRESIDENTES DE DEPARTAMENTO

Biología Médica

José Antonio Arias Montaña

Cirugía

Rubén Argüero Sánchez

Medicina

Fernando Cano Valle

Salud Pública y Sociología Médica

Joaquín López Bárcena

EDITOR / EDITOR IN CHIEF

Alejandro Treviño Becerra

EDITOR EJECUTIVO / EXECUTIVE EDITOR

Francisco Espinosa Larrañaga

COEDITORES / ASSOCIATE EDITORS

Miguel Cruz López
Martha Eugenia Rodríguez Pérez

EDITORES EMÉRITOS / HONORARY EDITORS

Luis Benítez Bribiesca
Silvestre Frenk

CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Jorge Carlos Alcocer Varela
Juan Ramón De la Fuente
Enrique Graue Wiechers
David Kershenobich Stalnikowitz

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

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

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



Gaceta Médica de México

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

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Héctor Gerardo
Aguirre Gas
Administración Médica

Alberto Manuel
Ángeles Castellanos
Anatomía

María de Lourdes
Arellanes García
Oftalmología

José Antonio
Arias Montaña
Fisiología

Raúl Cuauhtémoc
Ariza Andraca
Medicina Interna

José Alberto
Ávila Funes
Geriatría

Hugo Alberto
Barrera Saldaña
Biotecnología

Eduardo del Sagrado
Corazón Bracho Blanchet
Cirugía Pediátrica

Fernando Cano Valle
Neumología

David Francisco
Cantú de León
Ginecología y Obstetricia

Fernando Chico
Ponce de León
Cirugía Neurológica

José Luis
Criales Cortés
Radiología e Imagen

Héctor Santiago
Díliz Pérez
Cirugía de Trasplantes

Luis Gerardo
Domínguez Carrillo
Medicina de Rehabilitación

María del Carmen
Dubón Peniche
Derecho Sanitario

Patricia
Escalante Galindo
Toxicología

Jorge
Escobedo de la Peña
Epidemiología

Germán Enrique
Fajardo Dolci
Otorrinolaringología y Cirugía
de Cabeza y Cuello

Jorge de Jesús
Field Cortazarez
Pediatría

Antonio
Fuente del Campo
Cirugía Plástica Estética
y Reconstructiva

José Francisco
Gallegos Hernández
Oncología

María del Carmen
García Peña
Medicina Familiar

Martín Horacio
Garrido Garduño
Cardiología

Juan
Garza Ramos
Medicina Veterinaria

Quintín Héctor
González Contreras
Enfermedades de Colon y
Recto

Gabriela
González-Mariscal Muriel
Reproducción y Salud
Sexual

Alicia
Graef Sánchez
Medicina Nuclear

Pedro
Gutiérrez Castellón
Pediatría

Rogelio Enrique
Hernández Pando
Patología Clínica

Claudia Begoña
Infante Castañeda
Medicina Social

Alfredo
Iñarritu Cervantes[†]
Ortopedia y Traumatología

Takao
Kimura Fjikami
Estomatología

Pablo Antonio
Kuri Morales
Salud Pública

Luis
Llorente Peters
Inmunología

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

**Malaquías
López Cervantes**
Ecología Médica

**Rafael
Lozano Ascencio**
Demografía Médica

**Abraham Salvador
Majluf Cruz**
Hematología

**Javier
Mancilla Ramirez**
Infectología

**Rudolf
Marinus Buijs**
Neurobiología

**Estela
Melman Szteyn**
Anestesiología

**Fernando
Meneses González**
Medicina Del Trabajo

**Luis Eduardo
Morales Buen Rostro**
Nefrología

**Luis Antonio
Moreno Ruiz**
Cardiología

**José
Narro Robles**
Enseñanza de la Medicina

**Rolando
Hugo Neri Vela**
Historia y Filosofía de la
Medicina

**Francisco Javier
Ochoa Carrillo**
Cirugía Oncológica

**Carlos Javier
Pineda Villaseñor**
Reumatología

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

Erick Ramírez Arias
Cardiología

**Fidel Alberto
Ramón Romero**
Biofísica

**Favio Gerardo
Rico Méndez**
Neumología

Cecilia Ridaura Sanz
Anatomía Patológica

**Luisa Lilia
Rocha Arrieta**
Farmacología

**Patricio Javier
Santillán Doherty**
Cirugía de Tórax

Guillermo Saturno Chiu
Cardiología

**Ana Carolina
Sepúlveda Vildósola**
Enseñanza de la Medicina

**Gloria
Soberon Chávez**
Microbiología

**Juan Alfredo
Tamayo y Orozco**
Metabolismo Óseo

**Roberto Constantino
Tapia Conyer**
Medicina Social

**Manuel
Urbina Fuentes**
Demografía Médica

**Fermín Ignacio A.
Valenzuela Gómez-Gallardo**
Farmacología

**Luis Alberto
Vargas Guadarrama**
Antropología

**Cuauhtémoc
Vázquez Chávez**
Endocrinología

**Gilberto Felipe
Vázquez de Anda**
Medicina Critica

**Alejandro
Zentella Dehesa**
Bioquímica

Coordinación Permanyer Ciudad de México: Elizabeth Gallardo Iturbe

Cuidado de la Edición: Gabriela Ramírez Parra

Asistente de Editores: Alma Rosa Morales Villalobos

Traducción al inglés: Víctor Torrecillas Torres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer

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

Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



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

ISSN: 0016-3813

Ref.: 5735AX196

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.

© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer.
Publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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



Gaceta Médica de México

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

Volumen 156 - N. 6

| Noviembre-Diciembre 2020

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

Editoriales

Coagulopatía asociada con COVID y trombosis: oportunidad para cambiar 490

Abraham Majluf-Cruz

Retóricas de la curación 493

Alberto Lifshitz

Artículos originales

Sepsis y choque séptico en los servicios de urgencias de México: estudio multicéntrico de prevalencia puntual 495

Luis A. Gorordo-Delsol, Graciela Merinos-Sánchez, Ricardo A. Estrada-Escobar, Nikolett I. Medveczky-Ordoñez, Marcos A. Amezcua-Gutiérrez, Ma. Angélica Morales-Segura y Silvia E. Uribe-Moya

Riesgo de resangrado en hemorragia digestiva alta según la escala de Glasgow-Blatchford: herramienta de triaje 502

Miroslava Olivarez-Bonilla, Anaídt M. García-Montano y Armando Herrera-Arellano

Prevención de desnutrición aguda moderada con un suplemento alimenticio listo para consumir en niños preescolares de comunidades rurales 509

Juan O. Talavera, Mónica J. García-Vilchis, Thanya S. Labrada-Alba, Fabián Olvera-Flores, María F. Martínez-Jaureguiberry y Brenda Salgado-Enríquez

Asociación entre los niveles séricos de vitamina D y marcadores inflamatorios en pacientes en hemodiálisis 519

Hilda M. Villafuerte-Ledesma, Belén Moragrega, Elena Castellón, Marta Luzón-Alonso y Mercedes García-Mena

Factores asociados a muerte en niños con COVID-19 en México 526

Rodolfo Rivas-Ruiz, Ivonne A. Roy-García, Kingston R. Ureña-Wong, Felipe Aguilar-Ituarte, Gilberto F. Vázquez-de Anda, Pedro Gutiérrez-Castrellón, Javier Mancilla-Ramírez y Sarbelio Moreno-Espinosa

La revisión por pares pospublicación: otro control de calidad del registro científico en biomedicina 533

Mirna Martínez-Saucedo, Samara Téllez-Camacho, Guillermo Aquino-Jarquín, Rocío Sánchez-Urbina y Javier T. Granados-Riverón

Índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad/inflamación sistémica en pacientes con neumonía por COVID-19 537

Luis del Carpio-Orantes, Sergio García-Méndez y Sara N. Hernández-Hernández

Cáncer de mama en Jalisco. Análisis espacial de la mortalidad en 2010-2017 542

Igor M. Ramos-Herrera, Antonio Reyna-Sevilla, Miguel E. González Castañeda, Juan D. Robles-Pastrana, Dulce D. Herrera-Echauri y César A. González-Rivera

Asociación de factores de riesgo independientes con fracaso posextubación en pacientes desconectados de la ventilación mecánica 549

Martín Santibañez-Velázquez, Gabriela Medina-García y María E. Ocharán-Hernández

Los médicos y la industria farmacéutica: impacto sobre actitudes y hábitos de prescripción 556

Luis Peredo-Silva, Alberto Lifshitz, Hortensia Reyes-Morales y Dolores Mino-León

Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19 563

Alejandra Albarrán-Sánchez, Ricardo D. González-Ríos, Paolo Alberti-Minutti, Maura E. Noyola-García, Carlos E. Contreras-García, Juan C. Anda-Garay, Luis E. Martínez-Ascencio, David J. Castillo-López, Luis A. Reyes-Naranjo, Luis A. Guizar-García, Guillermo Flores-Padilla y Claudia Ramírez-Rentería

Artículos de revisión

Guía práctica interinstitucional para el tratamiento del infarto agudo de miocardio 569

Gabriela Borrayo-Sánchez, Marco A. Alcocer-Gamba, Diego Araiza-Garayordobil, Alexandra Arias-Mendoza, Patricia Aubanel-Riedel, Jorge Cortés-Lawrenz, José R. González-Juanatey, Pedro Gutiérrez-Fajardo, Patricia Martín-Hernández, Leonel Martínez-Ramírez, José A. Merino-Rajme, José M. Muñoz-Carrillo, Javier López-Pais, Rodolfo Parra-Michel, Yigal Piña-Reyna, Patricio Ortiz-Fernández, Erick Ramírez-Arias, Marco A. Robles-Rangel, Martín Rosas-Peralta, Raúl Rangel-Velázquez, Diana Palami-Antúnez, Ruy López-Ridaura y Gustavo Reyes-Terán

COVID-19: enfoque básico para entender sus tratamientos 580

Carla Cedillo-Alvarez, Itzell A. Gallardo-Ortiz, Luis T. López, Sergio Montes y Nayeli Páez-Martínez

Guía de manejo clínico del paciente con infección por SARS-CoV-2 586

José L. García-Álvarez y José L. García-Vigil

Carl von Rokitansky, el Linneo de la anatomía patológica 595

Carlos Ortiz-Hidalgo

Comunicaciones breves

Actividad antimicrobiana de ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam contra bacilos gramnegativos clínicamente relevantes aislados en México 604

Rafael Martínez-Miranda, Mariana Gastélum-Acosta, Paloma Guerrero-Estrada, Rafael I. Ayala-Figueroa y Luis E. Osuna-Álvarez

Importancia del cuadro básico de medicamentos en la prescripción médica 610

Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Julio Sotelo y Emma Verástegui

Automedicación y autoprescripción 612

Alberto Lifshitz, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Luis Jasso, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Emma Verástegui y Julio Sotelo

La receta médica: ¿reflejo condicionado o reflexión consciente? 615

Mucio Moreno, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Emma Verástegui y Julio Sotelo

Carta al editor

Trombósis en niños con tromboembolia pulmonar asociada a COVID-19 618

Mateo Porres-Aguilar, Adriana Torres-Machorro y Moisés Aurón

Simposio

Las revistas científicas médicas en México 619

Alfredo Ulloa-Aguirre, Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola, Moisés Selman-Lama, Luis Oñate-Oñate, Alejandro Treviño-Becerra, Carlos Oropeza-Abúndez, Sergio Sobrino-Cossío, Pedro Gutiérrez-Castrellón y Héctor Esquivias-Zavala



Editorials

Coagulopathy associated with COVID and thrombosis: an opportunity to change 490

Abraham Majluf-Cruz

Rhetorics of cure 493

Alberto Lifshitz

Original Articles

Sepsis and septic shock in emergency departments of Mexico: a multicenter point-prevalence study 495

Luis A. Gorordo-Delsol, Graciela Merinos-Sánchez, Ricardo A. Estrada-Escobar, Nikolett I. Medveczky-Ordoñez, Marcos A. Amezcua-Gutiérrez, Ma. Angélica Morales-Segura and Silvia E. Uribe-Moya

Upper gastrointestinal hemorrhage re-bleeding risk according to the Glasgow-Blatchford scale: a triage tool 502

Miroslava Olivarez-Bonilla, Anaidt M. García-Montano and Armando Herrera-Arellano

Moderate acute malnutrition prevention with a ready-to-use therapeutic food in pre-school children from rural communities 509

Juan O. Talavera, Mónica J. García-Vilchis, Thanya S. Labrada-Alba, Fabián Olvera-Flores, María F. Martínez-Jaureguiberry and Brenda Salgado-Enríquez

Association between vitamin D serum levels and inflammatory markers in patients on hemodialysis 519

Hilda M. Villafuerte-Ledesma, Belén Moragrega, Elena Castellón, Marta Luzón-Alonso and Mercedes García-Mena

Mortality risk factors in Mexican children with COVID-19 526

Rodolfo Rivas-Ruiz, Ivonne A. Roy-García, Kingston R. Ureña-Wong, Felipe Aguilar-Ituarte, Gilberto F. Vázquez-de Anda, Pedro Gutiérrez-Castrellón, Javier Mancilla-Ramírez and Sarbelio Moreno-Espinosa

Post-publication peer review: another sort of quality control of the scientific record in biomedicine 533

Mirna Martínez-Saucedo, Samara Téllez-Camacho, Guillermo Aquino-Jarquín, Rocío Sánchez-Urbina and Javier T. Granados-Riverón

Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia 537

Luis del Carpio-Orantes, Sergio García-Méndez and Sara N. Hernández-Hernández

Breast cancer in Jalisco: a spatial analysis of mortality in the 2010-2017 period 542

Igor M. Ramos-Herrera, Antonio Reyna-Sevilla, Miguel E. González Castañeda, Juan D. Robles-Pastrana, Dulce D. Herrera-Echauri and César A. González-Rivera

Association of independent risk factors with post-extubation failure in patients undergoing mechanical ventilation weaning 549

Martín Santibañez-Velázquez, Gabriela Medina-García and María E. Ocharán-Hernández

Physicians and the pharmaceutical industry: impact on prescription attitudes and habits 556

Luis Peredo-Silva, Alberto Lifshitz, Hortensia Reyes-Morales and Dolores Mino-León

Association of neutrophil-to-lymphocyte and lymphocyte-to-C-reactive protein ratios with COVID-19-related mortality 563

Alejandra Albarrán-Sánchez, Ricardo D. González-Ríos, Paolo Alberti-Minutti, Maura E. Noyola-García, Carlos E. Contreras-García, Juan C. Anda-Garay, Luis E. Martínez-Ascencio, David J. Castillo-López, Luis A. Reyes-Naranjo, Luis A. Guizar-García, Guillermo Flores-Padilla and Claudia Ramírez-Rentería

Review Articles

Interinstitutional clinical practice guidelines for the treatment of acute myocardial infarction 569

Gabriela Borraro-Sánchez, Marco A. Alcocer-Gamba, Diego Araiza-Garayzardobil, Alexandra Arias-Mendoza, Patricia Aubanel-Riedel, Jorge Cortés-Lawrenz, José R. González-Juanatey, Pedro Gutiérrez-Fajardo, Patricia Martín-Hernández, Leonel Martínez-Ramírez, José A. Merino-Rajme, José M. Muñoz-Carrillo, Javier López-Pais, Rodolfo Parra-Michel, Yigal Piña-Reyna, Patricio Ortiz-Fernández, Erick Ramírez-Arias, Marco A. Robles-Rangel, Martín Rosas-Peralta, Raúl Rangel-Velázquez, Diana Palami-Antúnez, Ruy López-Ridaura and Gustavo Reyes-Terán

COVID-19: a basic approach to understanding potential treatments 580

Carla Cedillo-Alvarez, Itzell A. Gallardo-Ortiz, Luis T. López, Sergio Montes and Nayeli Páez-Martínez

Guidelines for clinical management of SARS-Cov-2 infection 586

José L. García-Álvarez and José L. García-Vigil

Carl von Rokitansky, the Linné of pathological anatomy 595

Carlos Ortiz-Hidalgo

Brief communications

Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam antimicrobial activity against clinically relevant gram-negative bacilli isolated in Mexico 604

Rafael Martínez-Miranda, Mariana Gastélum-Acosta, Paloma Guerrero-Estrada, Rafael I. Ayala-Figueroa and Luis E. Osuna-Álvarez

Importance of the list of essential medicines in medical prescription 610

Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Julio Sotelo and Emma Verástegui

Self-medication and self-prescription 612

Alberto Lifshitz, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Luis Jasso, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Emma Verástegui and Julio Sotelo

Medical prescription: conditioned reflex or conscious reflection? 615

Mucio Moreno, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Emma Verástegui and Julio Sotelo

Letter to the editor

Thrombolysis in children with COVID-19-associated pulmonary embolism 618

Mateo Porres-Aguilar, Adriana Torres-Machorro and Moisés Aurón

Symposium

Scientific medical journals in Mexico 619

Alfredo Ulloa-Aguirre, Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola, Moisés Selman-Lama, Luis Oriate-Oriate, Alejandro Treviño-Becerra, Carlos Oropeza-Abúndez, Sergio Sobrino-Cossio, Pedro Gutiérrez-Castrellón and Héctor Esquivias-Zavala

Coagulopatía asociada con COVID y trombosis: oportunidad para cambiar

Coagulopathy associated with COVID and thrombosis: an opportunity to change

Abraham Majluf-Cruz*

Hospital General Regional 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Ciudad de México, México

El endotelio y la sangre son los dos únicos órganos diseminados en el cuerpo humano y no debiera sorprendernos que siempre estén uno al lado del otro en un maridaje fisiológico exquisitamente regulado. Entre otros pocos factores críticos, la vida humana depende de que la sangre se mantenga líquida; preservar este estado es resultado del funcionamiento óptimo del sistema de coagulación, contrario a la creencia general de que la función esencial de este es formar coágulos. En efecto, la comunicación entre los millones de células de cada humano, su alimentación y oxigenación, la vigilancia inmunológica y el desecho de sustancias indeseables, entre muchas otras funciones, dependen por completo del estado líquido de la sangre.

Por otra parte, del endotelio sano dependen efectos vitales: vasodilatador, antiinflamatorio, anticoagulante, antiangiogénico, antiproliferativo y la regulación siempre apropiada de la permeabilidad vascular; en los estados de disfunción endotelial predominan los efectos vasoconstrictores, protrombóticos, proinflamatorios, proangiogénicos, proliferativos y se pierde la permeabilidad adecuada. El endotelio sano regula en gran medida los mecanismos inflamatorios y es, por lo tanto, el punto de encuentro de dos sistemas, los cuales hasta hace muy poco tiempo considerábamos separados: coagulación e inflamación. Hoy sabemos que la activación de uno de estos dos se traduce indefectiblemente en la activación del otro, ya que ambos se requieren para la reparación tisular adecuada después de una lesión. Sin embargo, en condiciones patológicas, la

activación excesiva y simultánea de los dos sistemas puede tornarse peligrosa. Para resaltar la importancia de esta activación dual, la cual se reconoce cada vez más en el paciente grave, recientemente se acuñó el término "inmunotrombosis".^{1,2}

Siendo el endotelio la base del funcionamiento adecuado del sistema de coagulación, este pierde gran parte de sus mecanismos reguladores si existe disfunción endotelial. Por lo tanto, si para mantener la sangre líquida se requiere la regulación exquisita del sistema de coagulación y esta depende de la función endotelial, todo estado de disfunción del endotelio se asocia con la transformación patológica de la sangre a un estado sólido, fenómeno al cual llamamos trombo; su manifestación clínica, la trombosis, es la primera causa de muerte en el humano.³ En efecto, los ancianos y los pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles (obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, entre otras), desarrollan disfunción endotelial (aunque los últimos mucho más tempranamente) y tienen mayor probabilidad de morir por trombosis.

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 (causante de COVID-19), identificada en diciembre de 2019 en China, ha aumentado exponencialmente en casi todo el mundo. Su tasa de letalidad es baja y la mayoría de los pacientes infectados son asintomáticos; sin embargo, un porcentaje de ellos sufre un tipo de falla uniorgánica (insuficiencia respiratoria) y algunos progresan a una enfermedad sistémica con falla orgánica múltiple.⁴ En algunos casos, la reacción

Correspondencia:

*Abraham Majluf-Cruz

E-mail: amajlufc@gmail.com

0016-3813/© 2019 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: 11-08-2020

Fecha de aceptación: 17-08-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000569

Gac Med Mex. 2020;156:490-492

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

inflamatoria alveolar descontrolada induce activación del sistema de coagulación parecida a la coagulación intravascular diseminada clásica. No conocemos las variables inmunológicas, raciales o personales que predisponen a la evolución más agresiva de la infección ni los detalles íntimos de la coagulopatía asociada con COVID-19, pero sabemos que, como consecuencia de esta última, aparece trombosis microvascular diseminada y, por consiguiente, insuficiencia y daño orgánico múltiples, causas fundamentales de la muerte de estos pacientes.⁴

La presencia de factores de riesgo vascular en el paciente con COVID-19 se asocia con la aparición de manifestaciones clínicas más graves. Esto es muy aparente en México ya que la prevalencia de factores de riesgo vascular es muy alta y, por lo tanto, se observa la aparición de infecciones graves en enfermos más jóvenes en comparación con lo que ocurre en Europa, por ejemplo.^{5,6} Una explicación para este fenómeno es que la disfunción endotelial afecta más tempranamente a la población mexicana. Aunado a esto, sabemos que el inicio y mantenimiento de la coagulopatía asociada con COVID-19 están determinados en gran medida por la entrada del virus al endotelio, fenómeno temprano en la infección que se traduce en mayor disfunción endotelial. Un ejemplo claro del papel fundamental de la coagulopatía asociada con COVID-19 es el aumento del dímero D, un marcador de la generación de fibrina, y su lisis subsecuente por la fibrinólisis; el dímero D elevado asociado con COVID-19 es un marcador negativo de coagulopatía, evolución y mortalidad.⁷

Por todo lo anterior, desde la descripción de la coagulopatía asociada con COVID-19 al inicio de la infección, la terapia anticoagulante se convirtió en fundamento del tratamiento. Con diversas terapias se ha intentado contener a COVID-19, pero la mayoría se ha descartado con la publicación de estudios clínicos controlados; el único tratamiento que permanece sin discusión es el anticoagulante.

Desde hace algunos años sabemos que la trombosis es la causa líder tanto de muerte como de discapacidad en el ser humano.⁸ Efectivamente, si sumamos los casos de infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular cerebral isquémica, coagulopatía por consumo o tromboembolia pulmonar, entre otras, queda claro este hecho que inicialmente parece dramático en exceso. COVID-19 ha permitido algo que se creía remoto hace tan solo algunos meses: llamar la atención del médico y la sociedad hacia la trombosis.

¿Por qué la trombosis no aparecía hasta ahora en el colectivo mental? Las causas son múltiples. El

sistema de coagulación no se enseña en la carrera de medicina a pesar del peso que tendrá sobre la actividad profesional del médico en ciernes. La trombosis no se considera de una trascendencia específica suficiente no solo en el pregrado, sino incluso en el posgrado de las especialidades médicas y, más aún, desgraciadamente, en la formación de hematólogos, quienes deberían ser los expertos en todo lo que atañe a la sangre.

Disponemos de programas sociales, educativos y formativos para que el público desarrolle conciencia acerca de la diabetes mellitus, la obesidad o la hipertensión arterial, pero no existen mecanismos que permitan difundir información en torno a la trombosis en esos niveles. No existen programas institucionales en el sector salud para atacar de frente el problema trombótico, diseñados con la intención de elevar el nivel de conciencia y los conocimientos básicos al respecto, para, consecuentemente, aplicar la tromboprofilaxis o el mejor tratamiento antitrombótico posibles. Por ejemplo, nos preocupa el cáncer, pero obviamos el hecho de que más de 40 % de los casos se complicará o morirá por trombosis. El problema es total, pero está desatendido. Hoy hablamos cotidianamente de dímero D y heparinas de bajo peso molecular, sin embargo, ¿sabemos qué es realmente el dímero D?, ¿sabemos cómo actúan los antitrombóticos, incluyendo las heparinas? o ¿solo repetimos conceptos asimilados, pero no comprendidos?

Es innegable el impacto de la trombosis sobre la práctica médica actual en casi todas las áreas médicas, incluyendo algunas imposibles de imaginar hace algunos años como la pediatría o la ginecoobstetricia. Aun cuando tenemos a la mano la frialdad y objetividad de los datos epidemiológicos internacionales relativos al impacto de la trombosis, en México existe un divorcio entre la evidencia publicada y la respuesta al problema en todos los niveles médicos y sociales. Estamos llenos de mitos acerca del tratamiento antitrombótico, entre los cuales la hemorragia secundaria a su uso es el más grave.

¿Por qué la resistencia a cambiar el pensamiento y la actitud hacia la trombosis a pesar de la información con la que contamos? Quizá la respuesta sea simple: la hemorragia la vemos, nos aterra, está grabada en nuestra memoria evolutiva como parte de nuestros mecanismos de alerta, matizando aspectos primarios de nuestra vida como, por ejemplo, algunas creencias religiosas. A la trombosis no la vemos; para concebirla se necesita un pensamiento más avanzado, más racional y menos instintivo. Si no lo veo, no lo creo...

Ciertamente, en el pensamiento médico siempre está presente la hemorragia cuando el asesino está en el lado opuesto de la balanza. COVID-19 nos ha puesto, para bien o para mal, en perspectiva: la hemorragia casi nunca complica esta enfermedad, pero la trombosis mata a la mayoría de los pacientes.

Bibliografía

1. Vázquez-Garza E, Jerjes-Sánchez C, Joya-Harrison J, Rodríguez D. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44:377-385.
2. Gris JC, Pérez-Martin A, Quere I, Sotto A. COVID-19 associated coagulopathy: the crowning glory of thrombo-inflammation concept. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39:381-382.
3. Kazmi RS, Boyce S, Lwaleed BA. Homeostasis of hemostasis: the role of endothelium. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:549-555.
4. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324:782-793.
5. Alvarado-Moreno JA, Majluf-Cruz A. COVID-19 and dysfunctional endothelium: the Mexican scenario. *Arch Med Res*. 2020;51:587-588.
6. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*. 2020;12:9959-9981.
7. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24:360.
8. Raskob GE, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, et al. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *Arterioscler Thromb Vas Biol*. 2014;12:1580-1590.

Retóricas de la curación

Rhetorics of cure

Alberto Lifshitz*

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado, Ciudad de México, México

Nadie cuestiona la supremacía de la prevención por sobre la atención médica dirigida a reparar un daño establecido. Los argumentos que sustentan esta ventaja son por lo menos de índole filosófica, económica y práctica. Es obvio que evitar la enfermedad es infinitamente más deseable que padecerla, ya no se diga experimentar sus complicaciones o secuelas. Prevenir es, sin duda, el propósito supremo de la medicina.

¿Cuál es entonces la cuestión, si todo confluye para enaltecer la prevención? El asunto que traba el camino es la factibilidad. Las condiciones para prevenir enfermedades incluyen el conocimiento de su historia natural y de las maniobras que la modifican efectivamente. El mayor éxito se ha tenido en las enfermedades infecciosas susceptibles de vacunación, algunas de las cuales han sido incluso erradicadas gracias a acciones médicas o sanitarias. Pero esta victoria no se ha podido generalizar hacia muchas de las enfermedades que azotan a las sociedades urbanas contemporáneas, como las enfermedades crónicas. Aunque sabemos algo de la influencia de los estilos de vida, ha sido muy difícil convencer y conseguir apegos. La extensión del concepto de prevención hacia la modificación de la historia natural en cualquiera de sus etapas lo que ha logrado es enfatizar la anticipación, la conveniencia de actuar antes de lo que lo solemos hacer. La prevención secundaria, terciaria y cuaternaria ponderan el valor de las tareas de anticipación, sin dejar de hacer honor a los argumentos filosóficos, económicos y prácticos de la medicina preventiva.

La factibilidad preventiva ha dejado, como ya se ha dicho, cuantiosas frustraciones que hoy por hoy

sobrecargan las áreas de la llamada “medicina curativa”, jerarquizada generalmente en un nivel más bajo que la prevención. Se critica que los servicios de salud son más bien de enfermedad, que la formación médica está centrada en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades establecidas, que las grandes inversiones en equipos y hospitales podrían moderarse haciendo énfasis en la prevención y que con ello evitaríamos también numerosos daños iatrogénicos.

Este escrito no pretende desacreditar este punto de vista, pero sí reconocer que no se ha alcanzado aún la perspectiva ideal de poder prescindir de la medicina curativa, aun cuando se le reconozcan ciertos inconvenientes. Se trata tan solo de entender el momento que enfrenta la profesión en que la atención de la enfermedad establecida supera los requerimientos de tareas profesionales por encima de la ansiada prevención. Llamarle medicina curativa puede ser un exceso, pero se ha adoptado por falta de un mejor adjetivo y por contrastarla con la medicina preventiva. Curar es sanar, recobrar la salud, eliminar la enfermedad, lo cual es ciertamente una aspiración, pero frecuentemente se tiene que limitar a logros menores. La enfermedad aguda suele ser curable, pero no así la crónica. De este modo, la medicina “curativa” se conforma con paliar, desacelerar, reducir las molestias, detener la progresión, controlar, adaptar al paciente a su enfermedad, retrasar la muerte y evitar complicaciones y secuelas. En suma, pretende curar, pero pocas veces lo logra en términos absolutos, aunque los beneficios intermedios no son menores. Si se intentara sustituir la designación de medicina curativa se pueden proponer otros términos, pero no

Correspondencia:

*Alberto Lifshitz

E-mail: alifshitzg@yahoo.com

0016-3813/© 2019 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-07-2020

Fecha de aceptación: 16-07-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000489

Gac Med Mex. 2020;156:493-494

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

resultan muy eufónicos o precisos: restaurativa, terapéutica, de atención al daño, sanativa, prescriptiva, restablecedora, hegemónica. En este escrito le seguiremos llamando curativa.

La medicina curativa y la preventiva no son suplementarias; por el contrario, son complementarias y no debieran confrontarse ni compararse puesto que son de naturaleza diferente. Ciertamente, la medicina curativa es reactiva y no siempre anticipatoria, más vinculada con la reparación que con el mantenimiento, más enfocada a responder a una demanda que a asumir una iniciativa. La expectativa de que la medicina preventiva vuelva obsoleta a la curativa tendrá que esperar mucho (si es que algún día lo hace). Todavía es inoportuna la propuesta de enfocar toda la formación médica hacia la prevención, lo cual sería válido si no se desprecia la atención de las enfermedades.

Pero curar no es solo restituir lo perdido. También es moderar y atenuar, y puede hacer referencia al proceso y no solo al desenlace: curar una herida es un procedimiento que puede durar varios días. Tal vez fuera preferible hablar de tratar la herida o de realizar curaciones más que de curar. Pero el origen del término curar (*cura* en latín) también significa cuidados (*care* en inglés), esmero, atención e, incluso, amor; de modo que armoniza con la filosofía de servicio de las profesiones de la salud. Aunque “sanar” (*healing* en inglés) se refiere como sinónimo de curar, para algunas personas es más un cambio espiritual que una restauración física.

Curar no siempre desemboca en la curación y ya se mencionaron algunos desenlaces intermedios. Curar la cruda o resaca pretende aliviar los síntomas, pero muchas veces perpetúa el alcoholismo (en Chile y Argentina se utiliza el término curar para embriagarse, emborracharse y hacer trampa en el juego). A veces una cura desemboca en secuelas o genera inconvenientes colaterales de ella misma.

El término “curar” se extiende hacia entidades inertes, cuando se trata de resolver algunos inconvenientes o prevenir algunas consecuencias. Se curan los defectos inherentes y se evitan otros cuando se cura

un molcajete de piedra volcánica o una olla de barro, en tanto que con el procedimiento se sellan los poros. Los enseres de metal se curan antes de usarlos para eliminar residuos de fabricación; en el caso de los de hierro para impedir la oxidación. Se cura la carne y el pescado para conservarlos (salándolos, ahumándolos, secándolos), las hojas de tabaco para prepararlas, las pieles de animales muertos para comercializarlas, los hilos para blanquearlos. En México, se cura el pulque mezclándolo con diversas sustancias para modificar su sabor y suavizar sus efectos embriagantes. Se curan las parrillas de hierro, las rejillas de acero inoxidable y los sartenes de hierro fundido; se curan artefactos para deshacer hechizos, lo mismo que las barajas españolas, las cartas de lotería y las de póker; el bambú se acondiciona curándolo para hacer manualidades; la madera, para amasar, hacer rodillos y para picar; se curan los troncos y raíces de acuario, el jabón casero, los nopales antes de cocinarlos para quitarles la baba, los pepinos para quitarles lo amargo, los encurtidos, las piedras o placas de sal y distintas variedades de queso.

Curar es, pues, restaurar, sanar, restablecer, mejorar y aliviar. Es también secar, salar, curtir, restañar, acecinar y acondicionar. No puede ser que un término que significa tantas cosas y que ha contribuido más que otros muchos al desarrollo social sea despreciado o subordinado. La medicina curativa seguirá viva muchos años y la preparación de los médicos no puede marginarla, sin negar la prioridad de la prevención.

Lecturas recomendadas

1. Wang F. The roles of preventive and curative health care in economic development. *PLoS One* 2018;13:e0206808.
2. Lifshitz A. La medicina curativa y la medicina preventiva: alcances y limitaciones. *Med Int Méx.* 2014;30:64-72.
3. López-Moreno S. Salud pública y medicina curativa: objetos de estudio y fronteras disciplinarias. *Salud Publica Mex.* 2000;42:88-89.

Sepsis y choque séptico en los servicios de urgencias de México: estudio multicéntrico de prevalencia puntual

Luis A. Gorordo-Delsol,^{1,2*} Graciela Merinos-Sánchez,^{2,3} Ricardo A. Estrada-Escobar,³
Nikolett I. Medveczky-Ordoñez,¹ Marcos A. Amezcua-Gutiérrez,¹ Ma. Angélica Morales-Segura⁴ y
Silvia E. Uribe-Moya⁵

¹Secretaría de Salud, Hospital Juárez de México, Unidad de Cuidados Intensivos Adultos; ²Fundación Sepsis México; ³Secretaría de Salud, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Servicio de Urgencias en Adultos; ⁴Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación; ⁵Secretaría de Salud, Hospital Juárez de México, Servicio de Urgencias. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La sepsis es una de las principales causas de consulta en los servicios de urgencias médicas. **Objetivo:** Identificar la prevalencia de la sepsis en servicios de urgencias médicas de México. **Método:** Estudio transversal con seguimiento a 30 días de los pacientes con diagnóstico de sepsis o choque séptico; se analizaron las variables demográficas, el manejo y los desenlaces. **Resultados:** En 68 servicios de urgencias médicas analizados se atendió a 2379 pacientes, de los cuales 307 presentaron sepsis. La prevalencia de la sepsis fue de 12.9 %, con mortalidad global de 16.93 %, que en los casos de sepsis fue de 9.39 % y en los de choque séptico, de 65.85 %; no se identificaron diferencias significativas en las variables demográficas o tipo de hospital. Se observó balance hídrico alto en las primeras tres horas y falta de apego a las recomendaciones internacionales de reanimación superior en los pacientes que fallecieron. **Conclusiones:** Se encontró alta prevalencia de la sepsis en los servicios de urgencias médicas mexicanos. La mortalidad de los pacientes con choque séptico fue similar e, incluso, mayor a la reportada internacionalmente.

PALABRAS CLAVE: Sepsis. Servicio de emergencias hospitalario. Epidemiología.

Sepsis and septic shock in emergency departments of Mexico: a multicenter point-prevalence study

Abstract

Introduction: Sepsis is one of the main reasons for consultation at emergency departments. **Objective:** To identify the prevalence of sepsis in emergency departments of Mexico. **Method:** Cross-sectional study with a 30-day follow-up of patients diagnosed with sepsis or septic shock; demographic variables, management and outcomes were analyzed. **Results:** In 68 emergency departments analyzed, 2379 patients were attended to, out of whom 307 had sepsis. The prevalence of sepsis was 12.9 %, and overall mortality was 16.93 %, which in the cases of sepsis was 9.39 %, and in those of septic shock, 65.85 %; no significant differences were identified in demographic variables or type of hospital. A significantly higher fluid balance was observed within the first three hours in those patients who died, as well as a lack of adherence to international resuscitation recommendations. **Conclusions:** A high prevalence of sepsis was found in Mexican emergency departments. Mortality of patients with septic shock was similar and even higher than that internationally reported.

KEY WORDS: Sepsis. Hospital emergency department. Epidemiology.

Correspondencia:

*Luis A. Gorordo-Delsol
E-mail: luis.gorordodelsol@icloud.com

Fecha de recepción: 16-08-2019

Fecha de aceptación: 06-07-2020

DOI: 10.24875/GMM.19005468

Gac Med Mex. 2020;156:495-501

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La sepsis se define como la falla orgánica potencialmente mortal causada por la respuesta desproporcionada del organismo ante una infección.¹ Los criterios clínicos para el diagnóstico de sepsis son presencia de una infección y disfunción orgánica o exacerbación de una falla orgánica crónica.¹⁻³ Se recomiendan establecer el diagnóstico de sepsis en pacientes sin falla orgánica preexistente con una puntuación ≥ 2 del Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) o con incremento ≥ 2 puntos en pacientes con fallas orgánicas crónicas.²⁻⁴ El choque séptico es un subtipo de sepsis que incrementa 40 % la mortalidad e incluye alteraciones circulatorias con anomalías del metabolismo celular.⁵

Las infecciones constituyen una de las principales causas de atención en los servicios de urgencias médicas (SUM) y en numerosas ocasiones desencadenan sepsis y choque séptico. Paradójicamente, la mayoría de los estudios se aboca al manejo de los pacientes con sepsis en las unidades de cuidados intensivos (UCI),^{6,7} aun cuando el manejo inicial en los SUM es clave⁶⁻⁸ y numerosos pacientes con choque séptico no ingresarán a las UCI.¹ Comprender la relevancia de los SUM es vital para dirigir los recursos e implementar medidas de mejora de la calidad.^{9,10}

Numerosos estudios, la mayoría en Estados Unidos, Europa y Oceanía,¹¹⁻¹⁶ se enfocan en la atención en las UCI: un reporte reunió 735 UCI, en las cuales se registraron 88 371 pacientes, 15.08 % con sepsis o choque séptico; la mortalidad fue de 20 a 59 %.¹⁵ El estudio EPIC-II indicó que 51 % de los pacientes en UCI cursaba con infecciones.¹⁶ Un estudio de 18 UCI mexicanas reportó que 85 % de los ingresos se relacionó con sepsis.¹⁷ Otro estudio mexicano de 135 UCI indicó que 27.3 % de los ingresos se debió a choque séptico y que 30.4 % falleció.¹⁸ Una investigación en SUM registró que aproximadamente 60 % de los pacientes presentó sepsis y 10 % ingresó con choque séptico.¹⁹

Los objetivos de la investigación que se describe fueron identificar la prevalencia de sepsis en SUM mexicanos y describir el apego a las recomendaciones de manejo.

Método

Estudio multicéntrico, observacional y transversal, con seguimiento a 30 días para identificar la prevalencia de sepsis y la mortalidad por esta causa en

SUM mexicanos. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación con registro HJM-0515/18-I; no se requirió consentimiento informado. Se siguieron las recomendaciones de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).²⁰

Los centros participantes se reclutaron por invitación de la Fundación Sepsis México, la Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencias A. C. y la Asociación de Medicina de Emergencias y Desastres de México A. C. La promoción se llevó a cabo con anuncios en reuniones nacionales y redes sociales. La participación fue voluntaria. Cada centro colaborador recibió una copia del protocolo y los permisos para ingresar a la plataforma en la cual se trabajó; además, respondió una encuesta sobre sus características.

Se incluyeron los pacientes que ingresaron a los SUM participantes durante un periodo de 24 horas; la plataforma filtró a los pacientes conforme los criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, diagnóstico confirmado o presuntivo de sepsis o choque séptico según las definiciones establecidas en el The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).^{2-6,10} Se excluyeron los pacientes referidos de otra institución y se eliminaron los pacientes con indicaciones de limitación de esfuerzo terapéutico, cuidados paliativos y egresados por alta voluntaria o trasladados a otras institución. Para evitar errores en la captura de información, la plataforma se codificó con bloqueos automáticos. El análisis estadístico fue realizado por los investigadores y las discrepancias fueron verificadas con los centros colaboradores.

El análisis descriptivo de las variables de escala se llevó a cabo con medidas de tendencia central y dispersión y el de las variables categóricas con frecuencias y porcentajes. Se usó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para la normalidad de la curva, con la cual se obtuvieron resultados no paramétricos, y posteriormente se aplicó la prueba U de Mann-Whitney. Las asociaciones entre grupos y variables se determinaron mediante χ^2 , en tanto que la comparación entre grupos se efectuó por prueba exacta de Fisher. Los factores de riesgo se midieron con razón de momios (RM) e intervalos confianza de 95 % (IC 95 %); la asociación entre más de dos medias se estableció con el coeficiente de correlación de Spearman. Los resultados fueron significativos cuando el valor de p fue < 0.05 . Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21. Los datos faltantes se abordaron mediante eliminación de casos o imputación del valor medio.

Resultados

Se registraron 211 centros colaboradores, de los cuales 13 no eran elegibles por ser SUM especializados; de 198 SUM elegibles, 101 (47.86 %) respondieron la encuesta inicial y solo 68 (32.22 %) incluyeron pacientes en el estudio (Figura 1).

El día del estudio ingresaron 2379 pacientes a los SUM participantes; 307 pacientes (12.9 %) fueron diagnosticados con sepsis y 41 de ellos (13.35 %) llegaron con choque séptico. Participaron cinco hospitales privados y 63 hospitales públicos, sin diferencias en el riesgo de mortalidad por todas las causas a los 30 días (RM = 1.093, IC 95 % = 0.229-5.214, $p = 0.911$). La edad media fue 53.6 años, sin diferencias significativas entre los supervivientes y los no supervivientes. Se registraron 172 mujeres (56.02 %); el sexo no se asoció a mayor riesgo de mortalidad a los 30 días (OR = 1.314, IC 95 % = 0.714-2.421, $p = 0.380$). El índice de masa corporal (kg/m^2) promedio fue 26.7.

Se identificó una prevalencia de sepsis y choque séptico de 12.9 % en la población en estudio (IC 95 % = 11.62-14.11 %); de los 307 pacientes incluidos, al ingreso en 266 (86.64 %) se cumplieron los criterios de sepsis y en 41 (13.35 %) de choque séptico. La mortalidad global representó 16.93 %, 9.39 % en los pacientes con sepsis y 65.85 % en los pacientes con choque séptico, lo cual se tradujo en una asociación significativa entre choque séptico y mortalidad a los 30 días, con RM = 18.5914 (IC 95 % = 8.6456-39.9806, $p = 0.0001$).

La infección más común fue la del tracto urinario, seguida de las neumonías adquiridas en la comunidad. La neumonía fue la única causa de sepsis que se asoció con aumento significativo de la mortalidad a los 30 días (RM = 1.9429, IC 95 % = 1.0085-3.7428, $p = 0.0471$; (Tabla 1).

De los 307 casos, se realizó cuantificación del lactato en 64 pacientes (20.8 %). Se obtuvieron 168 cultivos (70 de sangre, 53 de orina, 19 de esputo, cinco de expectoración con trampa y 21 de otras secreciones) de 120 pacientes (39.08 %), de los cuales 19.64 % fue positivo. Solo 287 pacientes recibieron antibióticos durante su estancia en los SUM; en 29.96 % se iniciaron durante la primera hora (Tabla 2).

Entre los pacientes en quienes se observó un balance de líquidos $\geq 30 \text{ mL}/\text{kg}$ en las primeras tres horas, el total acumulado en los supervivientes y los no supervivientes fue similar (39.95 y 39.94 mL/kg ,

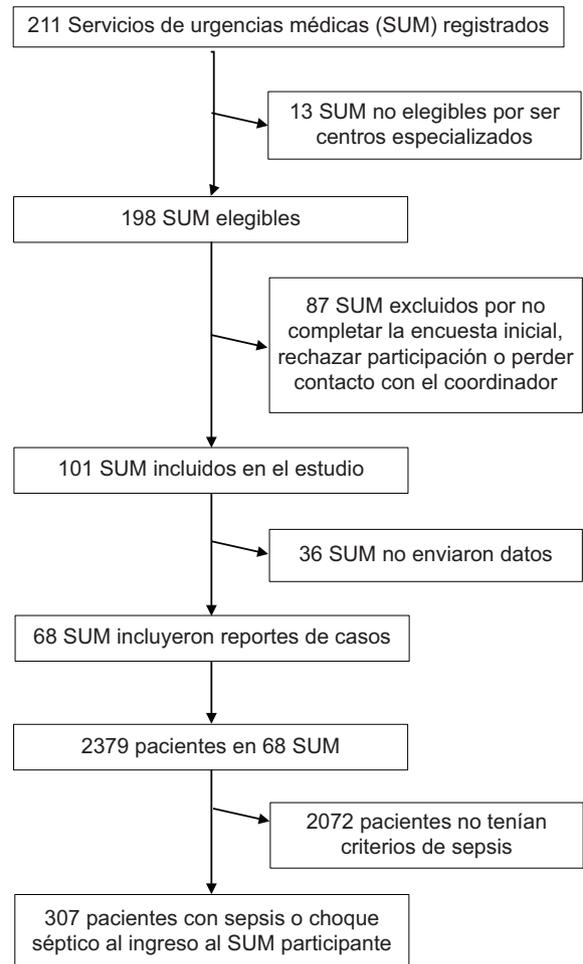


Figura 1. Flujograma de inclusión de centros participantes y pacientes.

$p = 0.7263$); en los pacientes en quienes el balance hídrico se mantuvo por debajo de $30 \text{ mL}/\text{kg}$ en las primeras tres horas, la media entre los supervivientes y no supervivientes no fue diferente (7.74 y 9.19 mL/kg , $p = 0.7565$). En los pacientes en quienes no se logró la meta de balance de líquidos $\geq 30 \text{ mL}/\text{kg}$ se observó reducción de la mortalidad a 30 días (RM = 0.2820, IC 95 % = 0.1341-0.593, $p = 0.001$), en comparación con quienes se logró; el promedio de los sobrevivientes fue significativamente menor que el de los no sobrevivientes (10.68 *versus* 17.4 mL/kg , $p = 0.0271$). El balance de líquidos acumulados en las primeras seis horas fue de 42.6 *versus* 62.2 mL/kg ($p = 0.0587$) y a las 24 horas de 35 *versus* 47 mL/kg ($p = 0.0969$).

Fallecieron cuatro de los nueve pacientes en quienes durante la primera hora se cumplieron las medidas de reanimación recomendadas²¹ y 48 de 298 pacientes en quienes no se cumplieron, con una asociación positiva entre no cumplir los objetivos y menor mortalidad (RM = 0.240, IC 95 % = 0.062-0.926,

Tabla 1. Datos demográficos, fuente de infección y escalas de gravedad en pacientes con sepsis atendidos en servicios de urgencias médicas

	Todos los pacientes		Sobrevivientes		No sobrevivientes		p
	Media		Media		Media		
Edad en años	53.6		52.38		59.57		0.023
Escalas de gravedad al ingreso a urgencias							
APACHE II	10.65		9.43		16.95		< 0.0001
SAPS II	32.47		30.62		42.08		< 0.0001
SOFA	5.22		4.82		7.32		< 0.0001
qSOFA	0.99		0.82		1.78		< 0.0001
MPM-II	15.21		12.77		28.26		< 0.0001
	n		n		n		
Sexo							
Femenino	172		140		32		0.380
Masculino	135		115		20		
IMC (kg/m ²)	26.7		26.8		26.5		0.6718
Tipo de institución							
Pública	296		246		50		0.911
Privada	11		9		2		
Severidad de la sepsis							
Sepsis	266		241		25		≤ 0.0001
Choque séptico	41		14		27		
	n	%	n	%	n	%	
Sitio de infección							
Neumonía	68/307	22.1	51/68	75	17/68	25	
Cirugía torácica	2/307	0.6	2/2	100	0/2	0	
Infección intrabdominal no quirúrgica	43/307	14	37/43	86	6/43	14	
Infección intrabdominal quirúrgica	25/307	8.1	20/25	80	5/25	20	
Tracto urinario	97/307	31.5	87/97	89.6	10/97	10.3	
Piel y tejidos blandos	51/307	16.6	46/51	90.1	5/51	9.8	
Otras	21/307	6.8	12/21	57.14	9/21	42.8	

Cirugía torácica = mediastinitis o empiema.

Cirugía intraabdominal no quirúrgica = gastroenteritis infecciosa, peritonitis primaria, hepatitis, pancreatitis infecciosa, otras.

Cirugía intraabdominal quirúrgica = peritonitis secundaria y terciaria, abscesos renales.

Infección de tejidos blandos = absceso profundo de cuello (no mediastinitis), gangrena de Fourniere, celulitis.

p = 0.038). En cuanto a la realización de las medidas recomendadas durante las tres y seis horas,²² se observó asociación entre no cumplimiento y menor riesgo de mortalidad a 30 días (RM = 0.143, IC 95 % = 0.031-0.659, p = 0.013).

Discusión

Las variables demográficas como el tipo de hospital, la edad, el sexo y el índice de masa corporal no influyeron en la mortalidad, la cual en los pacientes que desarrollaron choque séptico fue mayor que en los pacientes que solo presentaron sepsis.^{1,2,5} Entre las infecciones destacan las del tracto urinario y las neumonías, esta última incrementó el riesgo de mortalidad; un número elevado de pacientes con infección

urinaria reportaron cultivos negativos.^{8,9,19} Las puntuaciones medias de las escalas de evaluación de la gravedad (APACHE II, SAPS II, SOFA, qSOFA y MPM0-II) fueron significativamente más altas en los pacientes que fallecieron.²

Observamos que el lactato fue significativamente mayor en los no supervivientes. Poco menos de 40 % de los pacientes se sometieron a cultivo para aislamiento microbiológico, sin embargo, el rendimiento no llegó a 20 %. Fue alarmante que poco menos de 30 % recibió tratamiento antimicrobiano en la primera hora. Un número reducido de pacientes recibió la cantidad de líquidos recomendada por las guías;²² sin embargo, recibir menos líquidos se asoció a menor mortalidad, probablemente por menor sobrecarga hídrica.

Tabla 2. Apego a metas de reanimación* en pacientes con sepsis atendidos en servicios de urgencias médicas

	Todos los pacientes		Sobrevivientes		No sobrevivientes		p
	n	%	n	%	n	%	
Muestreo de lactato	64/307	20.8	43/64	67.1	21/64	32.8	0.0002
Sí	243/307	79.1	212/243	87.2	31/243	12.7	
No							
Obtención de cultivos	72/307	23.4	53/72	73.6	19/72	26.3	0.0162
Sí	235/307	76.5	202/235	85.9	33/235	14	
No							
Antibiótico en la primera hora	86/287	29.96	71/86	82.5	15/86	17.4	0.055
Sí	201/287	70.03	168/201	83.5	33/201	16.4	
No							
Meta de líquidos (mL/kg): 30 mL/kg en las primeras tres horas							
	n	Media	n	Media	n	Media	
Sí	38/307	39.28	24/38	38.95	14/38	39.94	0.7263
No	269/307	7.95	231/269	7.74	38/269	9.19	0.7565
Apego a las metas en la primera hora							
	n	n	n				
Sí	9/307	5/9	4/9				0.038
No	298/307	250	48/298				
Apego a las metas en las tres y seis horas							0.013
Sí	7/307	3/7	4/7				
No	300/307	252/300	48/300				
	Media	Media	Media				
Lactato arterial (mmol/L)	3.57	2.737	5.28				0.003
Balance hídrico acumulado (mL/kg)							
Primeras 3 horas	11.83	10.68	17.44				0.0271
Primeras 6 horas	46.09	42.60	62.20				0.0587
Primeras 24 horas	37	35	47				0.0969

*Conforme Surviving Sepsis Campaign.^{21,22}
Valor de p entre supervivientes y no supervivientes.

Llama la atención que en pocos casos se logró el cumplimiento total de los objetivos de reanimación.^{21,22} La interpretación de este resultado debe tomarse con precaución, ya que el bajo número de pacientes en quienes se cumplieron esas recomendaciones puede sesgar el análisis y denotar resultados que pueden no ser ciertos en la práctica diaria; además, esas recomendaciones fueran diseñados para países de alto ingreso y con enfoque en la unidades de cuidados intensivos, no en los SUM.

Fortalezas y limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones:

1. La participación en el estudio fue voluntaria y no estamos seguros de que la muestra sea

suficiente o aleatoria y represente a los SUM de México.

2. La participación de hospitales privados fue muy baja y no podemos determinar el efecto en los resultados.
3. Se observó que el examen general de orina se utiliza para diagnosticar infecciones del tracto urinario, lo cual puede llevar al sobrediagnóstico.
4. Algunos SUM participantes carecen de médicos especialistas en medicina de urgencias, otros son hospitales universitarios, algunos tienen un servicio de infectología que pueden influir en el tratamiento antimicrobiano óptimo y otros son hospitales de tercer nivel con excelentes recursos, Desconocemos el impacto de todas estas variables en la calidad de la atención, el cumplimiento

de los objetivos de reanimación y el manejo al egreso del SUM.

5. Desconocemos la capacitación, actualización, protocolos de atención y calificaciones educativas del personal adscrito a los SUM.

A pesar de lo anterior, se trató de un estudio epidemiológico prospectivo amplio, que proporciona información valiosa sobre la sepsis en los SUM de México que puede servir como base para futuras investigaciones centradas en patógenos, infecciones, factores de riesgo, antimicrobianos, fluidos y calidad de la atención, entre otros temas.

Interpretación

No hay estudios similares relativos a los servicios de urgencias de Latinoamérica. La prevalencia de 12.9 % de sepsis fue mayor a la indicada en otros estudios realizados en servicios de urgencias de Estados Unidos (0.64 %, IC 95 % = 0.57-0.73 %) ⁹ y Reino Unido (4.3 %, IC 95 % = 3.3-5.2 %) ⁷ y representó cerca del doble de la observada en UCI de Turquía (6.9 %) ²³ o la mitad de la registrada en UCI de Brasil (30.2 %) ²⁴. En cuanto a las variables demográficas y el sitio de infección, no encontramos diferencias importantes, si bien se registró alta frecuencia de infecciones del tracto urinario en comparación con otras series. ^{7,9,10,23-25}

Observamos alarmante falta de recursos en relación con la medición de lactato, exámenes de laboratorio, cultivos, acceso a antibióticos en un tiempo aceptable y cumplimiento de los objetivos de reanimación. Encontramos que los pacientes que no recibieron reanimación con líquidos de acuerdo con las recomendaciones internacionales ^{21,22} tuvieron menor mortalidad. Si bien se ha demostrado que la reanimación hídrica oportuna se asocia a menor mortalidad, ²⁶ los efectos nocivos de la sobrecarga de líquidos también son un factor de riesgo importante para mayor mortalidad. ²⁷⁻³⁰

Creemos que existen diversos factores no medidos en este estudio que afectan la atención de los pacientes con sepsis en México: la atención en consultorios anexos a farmacias puede reducir las posibilidades de prevención y aumentar la prescripción inadecuada de antimicrobianos; ³¹ la saturación de los SUM debido a la falta de procesos de triaje, la referencia tardía y la insuficiencia de personal o recursos; ^{32,33} la restricción en el acceso a los servicios de laboratorio de microbiología en ciertos horarios; la escasa referencia a la unidad de cuidados intensivos (menos de 8 % de los pacientes en esta cohorte); y el desconocimiento

de las guías nacionales sobre sepsis ³⁴⁻³⁶ y otros documentos relacionados ³⁷⁻⁴⁰ o la preferencia por el empleo de guías internacionales.

En conclusión, encontramos que la prevalencia y mortalidad de los pacientes con sepsis en los SUM de México fueron elevadas. El acceso limitado a los recursos puede ser un factor de riesgo asociado a la mortalidad. Se necesitan programas de capacitación y vigilancia para mejorar la calidad de la atención, lo cuales busquen reducir la carga ⁴¹ que representa la sepsis para el sistema de salud de México.

Contribuciones de los autores

Luis A. Gorordo-Delsol tuvo acceso completo a todos los datos y se responsabiliza por la integridad de estos y la precisión de su análisis; además, junto con Graciela Merinos-Sánchez y Ma. Angélica Morales-Segura participó en el análisis estadístico de los datos. Todos los autores participaron directa y sustancialmente en el diseño e interpretación de resultados y contribuyeron sustancialmente en la redacción, revisión y aprobación del manuscrito final.

Conflicto de intereses

No hay conflictos de intereses que reportar.

Financiamiento

No se recibió ninguna subvención para este estudio.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se apegaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y a los lineamientos de 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. Dada la naturaleza de la investigación, no fue necesaria la obtención de consentimiento informado.

Bibliografía

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810.

2. Seymour CW, Cinvent XL, Iwashyama TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762-774.
3. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) classification: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Inf Dis*. 2017;17:661-670.
4. Machado FR, Nsutebu E, Abdulaziz S, Daniels R, Finfer S, Kisoorn N, et al. Sepsis 3 from the perspective of clinicians and quality improvement initiatives. *J Crit Care*. 2017;40:315-317.
5. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:775-787.
6. Ibrahim I. Sepsis: the need for epidemiological studies in the emergency department. *J Emerg Med*. 2014;46:e93-e94.
7. Cowan SL, Holland JAA, Kane AD, Frost I, Boyle AA. The burden of sepsis in the emergency department: an observational snapshot. *Eur J Emerg Med*. 2015;22:363-365.
8. Yu CW, Chang SS, Lai CC, Wu JY, Yen DW, Lee MG, et al. Epidemiology of emergency department sepsis: a national cohort study between 2001 and 2012. *Shock*. 2019;51:619-624.
9. Wang HE, Joes AR, Donnelly JP. Revised national estimates of emergency department visits for sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2017;45:1443-1449.
10. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealy DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med*. 2007;35:1928-1936.
11. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Cardillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-1310.
12. Lide-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care*. 2004;8:222-226.
13. van Dillen J, Zwart J, Schutte J, van Roosmalen J. Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:249-254.
14. Watson RS, Carcilo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:S3-S5.
15. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, de Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign Bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med*. 2015;41:1620-1628.
16. Vincent JL, Rello J, Marchall J, Silva E, Anzueto A, Martín CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323-2329.
17. Cabrera A, Laguna G, López G, Villagómez A, Méndez R, Guzmán R. Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico. *Med Int Mex*. 2008;24:38-42.
18. Carrillo R, Carrillo JR, Carrillo LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Cir*. 2009;77:301-308.
19. Gorordo-Delsol LA, Mérida-García JA, López-Gómez A. Sepsis: más allá de la enfermedad. *Arch Med Urg Mex*. 2014;6:12-16.
20. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344-349.
21. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;46:997-1000.
22. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy M, Massimo A, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304-377.
23. Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multi-center, point-prevalence study. *Crit Care*. 2018;22:93.
24. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carras FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1180-1189.
25. Rezende E, Silva JM, Isola AM, Campos EV, Amendola CP, Almeida SL. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63:457-464.
26. Leisman D, Wie B, Doerfler M, Bianculliu A, Ward MF, Akerman M, et al. Association of fluid resuscitation initiation within 30 minutes of severe sepsis and septic shock recognition with reduced mortality and length of stay. *Ann Emerg Med*. 2016;68:298-311.
27. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russel JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011;39:259-265.
28. Mitchell KH, Carlom D, Cadwell E, Leary PJ, Himmelfarb J, Houg CL. Volume overload: prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1837-1844.
29. De Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, de Castro I, Bafi AT, de Azevedo LC, et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015;30:97-101.
30. Sirvent JM, Ferri C, Baró A, Murcia C, Lorencio C. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *Am J Emerg Med*. 2015;33:186-189.
31. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Publica Mex*. 2008;50:S480-S487.
32. Castañón-González JA, Barrientos-Fortes T, Polanco-González C. Reflexiones sobre el proceso de atención en los servicios de urgencias. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*. 2016;54:376-379.
33. Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G. Urgencias: ¿dónde están los especialistas? *Rev Med Inst Mex Seg Soc*. 2017;55:7-8.
34. Diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico en pacientes de 1 mes a 18 años de edad. México: Secretaría de Salud; 2008.
35. Diagnóstico y tratamiento de sepsis grave y choque séptico en el adulto. México: Secretaría de Salud; 2009.
36. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica: prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis materna. México: Secretaría de Salud; 2018.
37. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. México: Diario Oficial de la Federación; 2009.
38. Acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos. México: Diario Oficial de la Federación; 2018.
39. Reinhart K, Daniels R, Kisoorn N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority – A WHO resolution. *N Engl J Med*. 2017;377:414-417.
40. Azevedo LCP, Cavalcanti AB, Lisboa T, Dal Pizzol F, Machado FR. Sepsis in an important healthcare burden in Latin America: a call to action! *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30:402-404.
41. Gorordo-Delsol LA. Sepsis: the hidden enemy between the lines. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55:423.

Riesgo de resangrado en hemorragia digestiva alta según la escala de Glasgow-Blatchford: herramienta de triaje

Miroslava Olivarec-Bonilla,¹ Anaidt M. García-Montano¹ y Armando Herrera-Arellano^{2*}

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1, Servicio de Urgencias Adultos, Cuernavaca, Morelos; ²Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Facultad de Medicina, Cuernavaca, Morelos. México

Resumen

Introducción: Con la escala de Glasgow-Blatchford (EG-B) se califica mediante datos clínicos, el riesgo de resangrado después de hemorragia del tubo digestivo alto (HTDA); y con las escalas de Forrest y Dagradi, mediante endoscopia. **Objetivo:** Evaluar la capacidad de la EG-B para identificar riesgo de resangrado a 30 días después de una HTDA; el estándar de oro de comparación fue la endoscopia. **Método:** Se analizaron 129 expedientes de pacientes con HTDA y endoscopia. Se cuantificaron las escalas de Glasgow-Blatchford, Forrest y Dagradi; se calculó sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC (ABC-ROC) del riesgo de resangrado reportado por EG-B. **Resultados:** La EG-B identificó a 53 pacientes con riesgo bajo de resangrado (41.09 %) y 76 con riesgo alto (58.91 %). Con la endoscopia se identificó a 107 pacientes con hemorragia no variceal (82.94 %), 98 con riesgo bajo (89.9 %) y 11 con riesgo alto (10.09 %); además, 22 pacientes con hemorragia variceal (17.05 %), 12 con riesgo bajo (54.54 %) y 10 con riesgo alto (45.45 %). La EG-B mostró sensibilidad de 0.857, especificidad de 0.462 y ABC-ROC de 0.660. **Conclusiones:** La EG-B es sencilla, objetiva y útil para identificar riesgo de resangrado después de HTDA; se sugiere como herramienta de triaje en urgencias.

PALABRAS CLAVE: Hemorragia digestiva alta. Riesgo de resangrado. Endoscopia. Escala de Glasgow-Blatchford. Escala de Forrest. Escala de Dagradi.

Upper gastrointestinal hemorrhage re-bleeding risk according to the Glasgow-Blatchford scale: a triage tool

Abstract

Introduction: The Glasgow-Blatchford scale (GBS) classifies the risk of re-bleeding after upper gastrointestinal bleeding (UGIB) using clinical data, whereas the Forrest and Dagradi scales do it by endoscopy. **Objective:** To assess GBS's ability to identify re-bleeding risk within 30 days of an UGIB, using endoscopy as the gold standard for comparison. **Method:** 129 medical records of patients with UGIB and endoscopy were analyzed. The Glasgow-Blatchford, Forrest and Dagradi scales were quantified; sensitivity, specificity and area under the ROC curve (AUC-ROC) of GBS-reported re-bleeding risk were calculated. **Results:** GBS identified 53 patients with low re-bleeding risk (41.09 %) and 76 with high risk (58.91 %). Endoscopy identified 107 patients with non-variceal bleeding (82.94 %): 98 with low risk (89.9 %) and 11 with high risk (10.09 %); in addition, it identified 22 patients with variceal hemorrhage (17.05 %): 12 with low risk (54.54 %) and 10 with high risk (45.45 %). GBS showed a sensitivity of 0.857, specificity of 0.462 and an AUC-ROC of 0.660. **Conclusions:** GBS is simple, objective and useful to identify the risk of re-bleeding after UGIB; it is suggested as a triage tool in the emergency department.

KEY WORDS: Upper gastrointestinal hemorrhage. Re-bleeding risk. Endoscopy. Glasgow-Blatchford scale. Forrest scale. Dagradi scale.

Correspondencia:

*Armando Herrera-Arellano

E-mail: armandoha_mx@yahoo.com.mx

0016-3813/© 2020 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: 05-11-2019

Fecha de aceptación: 26-05-2020

DOI: 10.24875/GMM.20005607

Gac Med Mex. 2020;156:502-508

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La hemorragia del tubo digestivo alto (HTDA) es motivo frecuente de ingreso en los servicios de urgencias; se define como el sangrado gastrointestinal por arriba del ángulo de Treitz, de origen no variceal y variceal. Se ha observado hasta 16.5 % de resangrado a 30 días del alta hospitalaria¹ que requiere hasta 133 368 días de hospitalización al año, con importante sobrecarga económica.^{2,3} En México, la mortalidad por HTDA oscila entre 3.3 y 6 % y las varices esofágicas son la causa más común;⁴⁻⁶ en otros países, la enfermedad ácido-péptica ocupa el primer lugar.^{7,8}

El riesgo de la HTDA se estadifica con parámetros clínicos y endoscópicos que orientan la necesidad de hemotransfusión o cirugía, así como el riesgo de mortalidad, recidiva o persistencia del sangrado a 30 días.⁹ Las escalas pronósticas clasifican el riesgo de resangrado a 30 días en bajo y alto. La escala de Glasgow-Blatchford (EG-B) no requiere estudios endoscópicos y se integra con datos clínicos y de laboratorio; además, estratifica la necesidad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos urgentes.^{1,10-12} Los pacientes calificados mediante EG-B con riesgo bajo de resangrado se pueden tratar en forma segura como ambulatorios y en los evaluados con riesgo alto se debe practicar endoscopia, preferentemente en las primeras 12 horas.¹³

Ya que la endoscopia depende de la disponibilidad del recurso, el triaje con escalas permiten disminuir los ingresos hospitalarios en pacientes de riesgo bajo, así como la estancia prolongada.¹⁴ Para pronosticar resangrado y la necesidad de tratamiento endoscópico, transfusión o cirugía, la EG-B es igual de útil que la escala posendoscópica de Rockall y mejor que la preendoscópica de Rockall.¹⁵⁻¹⁹ En la EG-B, el punto de corte ≤ 2 es el mejor predictor de riesgo bajo de resangrado y egreso seguro del paciente.¹⁹⁻²¹

Las escalas endoscópicas identifican con mayor certeza el riesgo de resangrado a 30 días. En úlcera péptica, la escala de Forrest asigna las categorías IA, IB, IIA y IIB al riesgo alto, y las categorías IIC y III a riesgo bajo;^{22,23} mientras que en várices esofágicas, la de Dagradi identifica seis grados, de los cuales IV, V y VI indican riesgo alto.²⁴⁻²⁶ Aun cuando existen varias escalas validadas para identificar el riesgo de resangrado después de HTDA, solo se aplican en 19.4 % de los casos.^{10,26,27}

El objetivo de la investigación que se presenta fue identificar sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC (ABC-ROC) de la EG-B para riesgo de resangrado a 30 días en pacientes con HTDA; el estándar de oro fue el riesgo determinado mediante endoscopia.

Método

Estudio transversal, observacional y analítico en el que se incluyeron expedientes de hombres y mujeres, con edad igual o mayor a 18 años, ingresados durante 2016 al Servicio de Urgencias del Hospital General Regional 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Cuernavaca, Morelos, con HTDA de origen variceal y no variceal, confirmada por endoscopia en las 24 horas posteriores al ingreso. Se excluyeron expedientes con información incompleta para estadificar la EG-B, en los que existiera registro de diagnóstico de cáncer digestivo alto, enfermedades hemorrágicas, esófago de Barret, tratamiento anticoagulante y los correspondientes a casos que procedían de otro hospital. Las variables que identificaron el riesgo de resangrado a 30 días fueron las siguientes:

- EG-B: riesgo bajo ≤ 2 puntos y riesgo alto ≥ 3 puntos.
- Escala endoscópica de Forrest para valorar HTDA no variceal: riesgo bajo, clases IIC y III; riesgo alto, clases IA, IB, IIA y IIB.
- Escala endoscópica de Dagradi para HTDA variceal: riesgo bajo, clases I a III; riesgo alto, clases IV a VI.^{27,28}

Se utilizó muestreo no probabilístico y la muestra se conformó con todos los expedientes de pacientes con HTDA durante 2016 que cumplieron con los criterios de selección. Para el análisis de datos se empleó estadística descriptiva; además, se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, así como ABC-ROC del riesgo de resangrado indicado por la EG-B, cuyo parámetro de referencia fue el riesgo endoscópico. El análisis se efectuó con el programa Stata versión 13. El comité local de investigación del hospital autorizó el protocolo con registro R-2017-1701-15.

Resultados

Durante 2016 se otorgaron 19 111 consultas de urgencia en el Hospital General Regional 1 a pacientes mayores de 16 años e ingresaron 390 enfermos con HTDA, que representaron 20.4 casos de HTDA

Tabla 1. Comparación de los grupos de riesgo de resangrado identificados mediante la escala de Glasgow-Blatchford*

Variable	Riesgo bajo* (n = 53)		Riesgo alto** (n = 76)		t Student
	Media	DE	Media	DE	p
Edad	62.94	16.42	63.78	15.55	0.76
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	77.79	7.86	88.51	15.80	0.0001
PAS (mm Hg)	118.07	4.84	102.15	12.22	0.001
PAD (mm Hg)	74.52	10.34	68.47	9.72	0.0009
Urea (mg/dL)	22.22	12.79	55.79	28.29	0.0001
Hemoglobina (g/dL)	13.12	0.66	11.63	1.32	0.0001
Hombres (g/dL)	13.30	0.69	11.69	1.14	0.0001
Mujeres (g/dL)	13.00	0.62	11.54	1.57	0.0001
EG-B (puntos)	1.22	0.92	7.30	3.26	0.0001
HTDA no variceal	1.22	0.92	6.63	2.91	0.0001
HTDA variceal	2	—	9.3	4.21	N/D

*Riesgo bajo \leq 2 puntos. **Riesgo alto $>$ 2 puntos.

PAS = presión arterial sistólica, PAD = presión arterial diastólica, EG-B =escala de Glasgow-Blatchford, HTDA = hemorragia del tubo digestivo alto. N/D = no disponible.

por cada 1000 consultas al año. Con la revisión de los expedientes se identificaron 154 pacientes con HTDA y endoscopia en las primeras 24 horas (39.4 %); en 25 no se cumplieron los criterios de inclusión. Por lo anterior, en el análisis de datos se incluyeron 129 casos, que correspondieron a 33.1 % del total de pacientes con HTDA ingresados en 2016.

En la muestra predominaron los hombres (52 %) y la edad promedio fue 63.4 ± 15.86 años; los principales antecedentes relacionados con HTDA fueron empleo crónico de antiinflamatorios no esteroideos (66.7 %), hepatopatía (38.7 %) y alcoholismo (32.03 %). Otras comorbilidades fueron artropatía (27.91%), hipertensión arterial (27.13 %), enfermedad renal crónica (12.4 %) e insuficiencia cardíaca (3.88 %). Los síntomas predominantes fueron hematemesis (92.2 %) y melena (46.5 %).

Con la EG-B se obtuvo una media de 5.04 ± 3.96 puntos y se identificó a 53 pacientes con riesgo bajo de resangrado (41.09 %) y 76 con riesgo alto (58.91 %). En la Tabla 1 se detallan los promedios de las variables que integran la EG-B según el riesgo de resangrado, así como la puntuación obtenida en los casos con HTDA no variceal y variceal. Solo un paciente con HTDA variceal obtuvo riesgo bajo con la EGB. Con excepción de la presión arterial y la hemoglobina, en la mayoría de las variables se observaron diferencias significativas a favor del grupo con riesgo alto.

Mediante endoscopia se identificaron 107 casos con sangrado no variceal (82.94 %), 20 con sangrado variceal (15.5 %) y dos con sangrado mixto (1.55 %). Por

lo anterior, el análisis incluyó 109 diagnósticos de sangrado no variceal y 22 de origen variceal. En los pacientes con HTDA no variceal se identificaron 84 con úlcera gástrica (77.06 %) y 25 con gastritis erosiva (22.94 %); con la escala de Forrest se identificaron 98 casos con riesgo bajo de resangrado (89.9 %) y 11 con riesgo alto (10.09 %). Además, con la escala de Dagradi se identificaron 12 casos con riesgo bajo de resangrado (54.5 %) y 10 con riesgo alto (45.45 %) en los casos de HTDA variceal (Tabla 2).

En la Tabla 3 se describe la sensibilidad y especificidad de la EG-B para identificar riesgo de resangrado a 30 días a partir del riesgo endoscópico como referencia; se indican los datos del total de la muestra y los de los grupos con HTDA no variceal y variceal. La sensibilidad mostró valores entre 0.818 y 0.900; el más alto correspondió a HTDA variceal. La especificidad en los tres grupos fue baja (entre 0 y 0.51). Conviene resaltar que el único caso de sangrado variceal clasificado con riesgo bajo mediante la EG-B resultó ser falso negativo, por lo que la especificidad en este grupo fue cero. En cuanto al ABC-ROC, los mejores resultados se observaron en el grupo de sangrado no variceal (0.664) y en la población total bajo estudio (0.660) (Figuras 1 a 3). En la muestra no hubo defunciones durante la estancia en urgencias.

Discusión

La EG-B se ha empleado sistemáticamente en pacientes con HTDA como el mejor predictor de

Tabla 2. Clasificación por endoscopia del riesgo de resangrado en pacientes con HTDA, según su origen: no variceal mediante escala de Forrest y variceal mediante escala de Dagradi

Escala de Forrest	Riesgo	Frecuencia	(%)	Acumulado (%)
Sangrado activo				
IA	Alto	2	1.83	1.83
IB	Alto	6	5.50	7.33
Sangrado reciente				
IIA	Alto	2	1.83	9.16
IIB	Alto	1	0.92	10.08
IIC	Bajo	11	10.10	20.18
Sin sangrado				
III	Bajo	87	79.81	99.99
Total		109	99.99	

Escala de Dagradi	Riesgo	Frecuencia	(%)	Acumulado (%)
I	Bajo	3	13.64	13.64
II	Bajo	1	4.54	18.18
III	Bajo	8	40.91	59.09
IV	Alto	0	0.00	59.09
V	Alto	6	22.72	81.81
VI	Alto	4	18.18	99.99
Total		22	99.99	

Tabla 3. Valores de la prueba diagnóstica de la EG-B para predecir riesgo de resangrado en pacientes con HTDA*

Grupo	Sensibilidad	Especificidad	VP+	VP-	ABC-ROC
HTDA toda la muestra	0.857	0.462	0.236	0.943	0.660
HTDA no variceal	0.818	0.510	0.157	0.961	0.664
HTDA variceal	0.900	0.00	0.428	0.00	0.500

*El estándar de oro fue el riesgo reportado mediante endoscopia. EG-B = escala de Glasgow-Blatchford, HTDA = hemorragia del tubo digestivo alto, VP+ = valor predictivo positivo, VP- = valor predictivo negativo, ABC-ROC = área bajo la curva ROC.

resangrado a 30 días, de necesidad de endoscopia urgente, intervención endoscópica y muerte.^{15,17-19} Por lo anterior, en el consenso para el manejo de pacientes con HTDA no variceal se recomienda estratificar el riesgo de resangrado y de mortalidad con escalas ya validadas, practicar endoscopia durante las primeras 24 horas en la mayoría de los pacientes y egresar los casos clasificados mediante examen clínico o endoscópico con riesgo bajo de resangrado.⁹

Conforme nuestro conocimiento, solo existen dos publicaciones acerca de pacientes con HTDA ingresados en urgencias de hospitales mexicanos; solo en uno se emplearon escalas pronósticas.^{4,25} Lo anterior indica que en la mayoría de los hospitales en México no se aplican rutinariamente escalas validadas para asignar el riesgo

de resangrado o muerte en los pacientes con HTDA, aun cuando es incierta la disponibilidad de la endoscopia. Lo anterior dificulta determinar el diagnóstico de certeza, los riesgos reales y el tratamiento adecuado de la HTDA. Esta falta de identificación objetiva de riesgos origina ingresos innecesarios de pacientes con riesgo bajo y, en el peor de los casos, egresos de pacientes con riesgo alto de desenlace grave o fatal.

La HTDA se clasifica, según su origen, en sangrado variceal (asociado principalmente a hipertensión portal) y no variceal (asociado principalmente a enfermedad ácido-péptica). En nuestro estudio predominaron los hombres (52 %), dato similar a 51 % reportado en otra investigación en México, pero diferente a 44 % identificado en China.^{4,8} El promedio de edad de nuestros

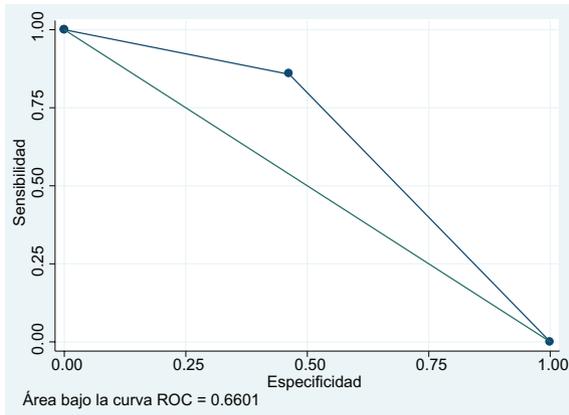


Figura 1. Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC de la escala Glasgow-Blatchford para identificar riesgo de resangrado a 30 días en la muestra total de pacientes con HTDA; el estándar de oro fue el riesgo reportado por endoscopia.

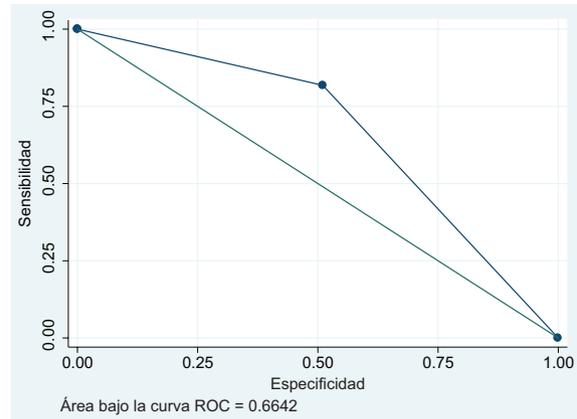


Figura 2. Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC de la escala Glasgow-Blatchford para identificar riesgo de resangrado a 30 días en los casos de HTDA no variceal; el estándar de oro fue el riesgo reportado por endoscopia.

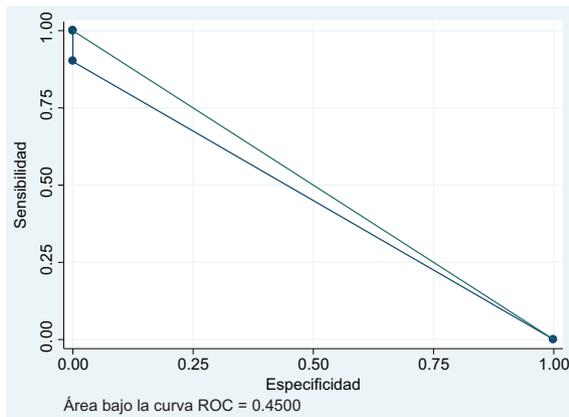


Figura 3. Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC de la escala Glasgow-Blatchford para identificar riesgo de resangrado a 30 días en los casos de HTDA variceal; el estándar de oro fue el riesgo reportado por endoscopia.

pacientes fue 63.4 ± 15.86 años, que concuerda con la media de 61.3 años reportada por Budimir en 2016 en pacientes con sangrado variceal, pero mayor a 51.5 años indicada por Wang en 2017 y por Moctezuma Maldonado en 2008.^{4,8,28} Por otro lado, ya que predominó la HTDA no variceal era de esperar que la mayoría de casos indicara uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (67 %) y que predominaran la hematemesis (92 %) y la melena (46 %). Estos datos son discordantes con los de dos estudios en México que reportaron porcentajes más bajos de uso de antiinflamatorios no esteroideos, hematemesis y melena.^{4,5}

Para evaluar el riesgo de resangrado a 30 días consideramos un valor de 2 como punto de corte en

la EG-B. Con base en esto, en la muestra identificamos 41 % de casos con riesgo bajo y 59 % con riesgo alto (sensibilidad de 0.857, especificidad de 0.462 y ABC-ROC de 0.660). Este mismo punto de corte lo adoptaron Le Jeune (2011) y Recio-Ramírez (2015), quienes mostraron que una puntuación ≤ 2 indica baja probabilidad de resultados clínicos adversos a 30 días, incluido el riesgo de resangrado, y lo recomiendan para el egreso temprano.^{19,24} Sin embargo, otros autores emplearon una puntuación > 1 para identificar el riesgo alto. Así, Mustafa en 2015 reportó 64.4 % con riesgo alto y 35.6 % con riesgo bajo; de estos últimos, casi la mitad egresó sin ningún desenlace adverso.¹⁸ En 2016, Motola Kuba indicó que la EG-B es el mejor predictor de resangrado en pacientes con HTDA variceal por cirrosis hepática y que indicó mayor ABC-ROC que la escala preendoscópica de Rockall; concluyó que el empleo rutinario de la escala evita ingresos o procedimientos innecesarios e incrementa los egresos prematuros y seguros.²¹

En 2016, en el hospital sede, la endoscopia se realizó durante las primeras 24 horas a 40 % de todos los casos de HTDA admitidos en el Servicio de Urgencias, independientemente de la evaluación objetiva del riesgo de resangrado. Diversos autores mencionan que la endoscopia realizada después de 24 horas se asocia con aumento de la mortalidad, la estancia hospitalarias y los costos.¹⁷ En la muestra analizada, a 17 % de los casos se les practicó endoscopia durante las primeras 12 horas; en contraposición, en otra investigación en un hospital particular de la Ciudad de México donde se dispone de

endoscopia en forma continua, se informó que se realizó este estudio a 98 % de los casos de HTDA.⁴ En nuestro análisis, por endoscopia se identificó a 83.7 % de los casos de sangrado no variceal, dato similar al de otro estudio en México en el que se registró enfermedad ácido péptica (úlceras y erosiones) en 90 % de los casos.⁴ Sin embargo, nuestro porcentaje de casos de HTDA no variceal difiere con lo reportado en poblaciones de China y África, donde 52.7 y 51.3 % presentó este tipo de HTDA.^{11,25} Sin embargo, en relación con la HTDA variceal, el estudio en China indica porcentajes similares a los nuestros (15.1 y 17 %).¹¹

En la mayoría de los casos se determinó riesgo bajo de resangrado mediante escalas endoscópicas: 89.9 % en HTDA no variceal y 54.54 % en HTDA variceal; en estos últimos, el hallazgo más frecuente fue varices esofágicas grado III (de 3 a 4 mm de diámetro, prominentes y tortuosas), seguidas de los grados IV y V (> 5 mm y con signos rojos, variables relacionadas con riesgo alto de resangrado).

En nuestro estudio, la EG-B mostró alta sensibilidad (0.857) y buena especificidad (0.462) para predecir alto riesgo de resangrado a 30 días, independientemente del origen del sangrado (ABC-ROC = 0.660); también mostró alta sensibilidad para identificar riesgo alto de resangrado en pacientes con HTDA variceal (0.900) y no variceal (0.818). Los mejores valores predictivos se obtuvieron en la muestra total y en HTDA no variceal (ABC-ROC de 63.5 y 62.5 %, respectivamente). En HTDA variceal, la EG-B mostró nula sensibilidad porque el único caso con riesgo bajo resultó ser falso negativo.

El valor predictivo negativo de la EG-B fue alto en la muestra total (0.943) y en HTDA no variceal (0.961), de tal forma se espera que más de 90 % de estos pacientes con HTDA y EG-B de riesgo bajo no resangren en el siguiente mes. En estos mismos grupos, los valores predictivos positivos fueron bajos: 0.236 en la muestra total y 0.157 en HTDA no variceal, lo cual indica que ante una puntuación ≥ 3 en la EG-B en pacientes con HTDA existe 23 % de riesgo de resangrado a 30 días. En estos casos, para confirmar el origen de la HTDA y el riesgo de resangrado sugerimos practicar endoscopia durante las primeras 24 horas.

Concluimos que la EG-B es una herramienta sencilla, objetiva y útil para identificar el riesgo de resangrado a 30 días en pacientes con HTDA, independientemente del origen. Se recomienda como herramienta valiosa del triaje en los servicios de urgencias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para elaborar este artículo.

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. Strömdahl M, Helgeson J, Kalaitzakis E. Emergency readmission following acute upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;51:1375-1379.
2. Abougergi MS, Peluso H, Saltzman JR. Thirty-day readmission among patients with non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage and effects on outcomes. *Gastroenterology.* 2018;155:38-46.
3. Adam V, Barkun A. Estimates of costs of hospital stay for variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United States. *Value Health.* 2008;11:1-3.
4. Moctezuma-Maldonado U, Almeda-Valdez P, Lizardi-Cervera J, Morán-Consuelos MA, García-Corona CI. Hemorragia de tubo digestivo alto. Experiencia en el hospital Médica Sur. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2008;15:176-184.
5. Cruz-Guillén AA, Sánchez-Espinosa JR. Presentación sindrómica del sangrado digestivo alto variceal y no-variceal en el servicio de urgencias de un hospital público de segundo nivel del estado de Chiapas. Análisis descriptivo y comparativo con la prevalencia nacional. *Med Int Mex.* 2013;29:449-457.
6. Miiunpohja S, Jyrkkä J, Kärkkäinen JM, Kastarinen H, Heikkinen M, Paajanen H, et al. Long-term mortality and causes of death in endoscopically verified upper gastrointestinal bleeding: comparison of bleeding patients and population controls. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:1211-1218.
7. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:439-447.
8. Wang J, Cui Y, Wang J, Chen B, He Y, Chen M. Clinical epidemiological characteristics and change trend of upper gastrointestinal bleeding over the past 15 years. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2017;20:425-431.
9. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152:101-113.
10. Farooq FT, Lee MH, Das A, Dixit R, Wong RCK. Clinical triage decision vs risk scores in predicting the need for endotherapy in upper gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med.* 2012;30:129-134.
11. Blanco-Vela CI, Peláez-Luna M, Hernández-Guerrero AI, Martínez-García CL, Blanco-Velasco G, Zamora-Nava LE, et al. Guías de diagnóstico y manejo endoscópico de la hemorragia de tubo digestivo alto no-variceal. *Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal. Endoscopia.* 2017;29:173-195.
12. Cai JX, Saltzman JR. Initial assessment, risk stratification, and early management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018;28:261-275.

13. Jeong N, Kim KS, Jung YS, Kim T, Shin SM. Delayed endoscopy is associated with increased mortality in upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Emerg Med.* 2019;37:277-280.
14. Bryant RV, Kuo P, Williamson K, Yam C, Schoeman MN, Holloway RH, et al. Performance of the Glasgow-Blatchford score in predicting clinical outcomes and intervention in hospitalized patients with upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2013;78:576-583.
15. Le Jeune IR, Gordon AL, Farrugia D, Manwani R, Guha IN, James MW. Safe discharge of patients with low-risk upper gastrointestinal bleeding (UGIB): can the use of Glasgow-Blatchford Bleeding Score be extended? *Acute Med.* 2011;10:176-181.
16. Waddell KM, Stanley AJ. Risk assessment scores for patients with upper gastrointestinal bleeding and their use in clinical practice. *Hosp Pract (1995).* 2015;43:290-298.
17. Tang Y, Shen J, Zhang F, Zhou X, Tang Z, You T. Scoring systems used to predict mortality in patients with acute upper gastrointestinal bleeding in the ED. *Am J Emerg Med.* 2018;36:27-32.
18. Mustafa Z, Cameron A, Clark E, Stanley AJ. Outpatient management of low-risk patients with upper gastrointestinal bleeding: can we safely extend the Glasgow Blatchford Score in clinical practice? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:512-515.
19. Recio-Ramírez JM, Sánchez-Sánchez MP, Peña-Ojeda JA, Fernández-Romero E, Aguilera-Peña M, del-Campo-Molina E, et al. The predictive capacity of the Glasgow-Blatchford score for the risk stratification of upper gastrointestinal bleeding in an emergency department. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107:262-267.
20. Sengupta N, Tapper EB, Patwardhan VR, Ketwaroo GA, Thaker AM, Leffler DA, et al. High Glasgow Blatchford Score at admission is associated with recurrent bleeding after discharge for patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2016;48:9-15.
21. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ.* 2017;356:i6432.
22. De Groot NL, van Oijen MG, Kessels K, Hemmink M, Weusten BL, Timmer R, et al. Reassessment of the predictive value of the Forrest classification for peptic ulcer rebleeding and mortality: can classification be simplified? *Endoscopy.* 2014;46:46-52.
23. Noda H, Ogasawara N, Izawa S, Ozeki T, Yanamoto K, Okaniwa N, et al. Risk factors for bleeding evaluated using the Forrest classification in Japanese patients after endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasm. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:1022-1029.
24. Narváez-Rivera RM, Cortez-Hernández CA, González-González JA, Tamayo-de la Cuesta JL, Zamarripa-Dorsey F, Torre-Delgadillo A, et al. Consenso Mexicano de Hipertensión Portal. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78:92-113.
25. Motola-Kuba M, Escobedo-Arzate A, Tellez-Avila F, Altamirano J, Aguilar-Olivos N, González-Angulo A, et al. Validation of prognostic scores for clinical outcomes in cirrhotic patients with acute variceal bleeding. *Ann Hepatol.* 2016;15:895-901.
26. Santiago-Martínez E, Rodríguez-Magallán A. Indicadores clínicos, endoscópicos y de ultrasonido para riesgo de hemorragia variceal en pacientes con cirrosis. *Rev Hosp Juárez Mex.* 2006;73:44-50.
27. Leiman DA, Mills AM, Shofer FS, Weber AT, Leiman ER, Riff BP, et al. Glasgow Blatchford Score of limited benefit for low-risk urban patients: a mixed methods study. *Endosc Int Open.* 2017;5:E950-E958.
28. Budimir I, Gradišer M, Nikolić M, Baršić N, Ljubičić N, Kralj D, et al. Glasgow Blatchford, pre-endoscopic Rockall and AIMS65 scores show no difference in predicting rebleeding rate and mortality in variceal bleeding. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:1375-1379.

Prevención de desnutrición aguda moderada con un suplemento alimenticio listo para consumir en niños preescolares de comunidades rurales

Juan O. Talavera,^{1*} Mónica J. García-Vilchis,² Thanya S. Labrada-Alba,³ Fabián Olvera-Flores,³ María F. Martínez-Jaureguiberry² y Brenda Salgado-Enríquez²

¹Centro Médico ABC, Dirección de Enseñanza e Investigación; ²PepsiCo Inc., Global R&D Life Sciences, Nutrition Sciences; ³División de Operaciones, Monitoreo y Evaluación, Un Kilo de Ayuda A. C. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La desnutrición infantil en México alcanza prevalencias de 27.5 % en zonas rurales. **Objetivo:** Evaluar la efectividad de un suplemento alimenticio listo para consumir (SALC) para corregir desnutrición aguda leve y prevenir desnutrición aguda moderada en preescolares de comunidades rurales. **Método:** Ensayo clínico aleatorizado por grupos: con y sin SALC (g-SALC y g-S/SALC); se incluyeron niños de dos a cinco años, con puntuaciones-Z de peso para la talla (pZ-P/T) mayor de -2 y menor de -1 y nivel socioeconómico bajo. Todos recibieron educación sobre nutrición, salud e higiene dos veces al mes; los niños del g-SALC debieron consumir diariamente una porción del suplemento. Se evaluó pZ-P/T al inicio y a los cuatro, seis y 12 meses. La comparación entre grupos se realizó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox. **Resultados:** Respecto a la recuperación de desnutrición aguda leve, en g-SALC se observó 68.7 versus 52.1% en el grupo control en el análisis de intención para tratar, con una razón de riesgo (HR) = 1.25; en el análisis por protocolo del primer semestre se observó una HR = 1.48 y en el segundo semestre, HR = 1.56. Un paciente progresó a desnutrición aguda moderada. **Conclusiones:** El g-SALC mostró resolución significativamente mayor de desnutrición aguda leve.

PALABRAS CLAVE: Suplemento alimenticio. Desnutrición moderada. Programa de prevención.

Moderate acute malnutrition prevention with a ready-to-use therapeutic food in pre-school children from rural communities

Abstract

Introduction: Child malnutrition in Mexico reaches a prevalence as high as 27.5 % in rural areas. **Objective:** To assess the effectiveness of a ready-to-use supplementary food (RUSF) to correct mild acute malnutrition and prevent moderate acute malnutrition in preschool children from rural communities. **Method:** Randomized clinical trial, with assignment to two groups: group with RUSF (RUSF-g) or group without it (non-RUSF-g); children aged from two to five years, with weight-for-height Z-scores (WHZ) between -2 and -1 and low socioeconomic status were included. All received education on nutrition, health and hygiene twice monthly; the RUSF-g children had to consume four biscuits of the supplement every day. WHZ was assessed at baseline and at four, six, and 12 months. The comparison between groups was carried out with Cox proportional hazards model. **Results:** With regard to mild acute malnutrition correction in the RUSF-g, 68.7 versus 52.1 % in the control group was observed in the intent-to-treat analysis, with a hazard ratio (HR) = 1.25; in the per-protocol analysis of first semester, a HR =

Correspondencia:

*Juan O. Talavera

E-mail: jotalaverap@abchospital.com

Fecha de recepción: 14-05-2020

Fecha de aceptación: 26-05-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000285

Gac Med Mex. 2020;156:509-518

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 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/>).

1.48 was observed, and in the second semester, HR = 1.56. One patient progressed to moderate acute malnutrition. **Conclusions:** The RUSF-g showed a significantly higher resolution of mild acute malnutrition.

KEY WORDS: Supplementary food. Moderate malnutrition. Prevention program.

Introducción

La desnutrición se debe principalmente a ingesta proteica y de micronutrientes insuficiente.^{1,2} En el mundo existen aproximadamente 821 millones de personas con desnutrición,³ la cual constituye la principal causa de retraso del crecimiento, talla baja y déficit cognitivo⁴ y en países en desarrollo se asocia a 60 % de las muertes infantiles.^{4,5} Entre las deficiencias de micronutrientes, la de hierro es la más prevalente.⁶⁻¹⁶ En México, 4.4 % de la población se encuentra en pobreza extrema y 20 % por debajo del bienestar mínimo.¹⁷ México ha logrado reducir la desnutrición de 26.9 % en 1988 a 15.5 % en 2006.¹⁸ ENSANUT registró que la puntuación Z de 2006 a 2012 en niños menores de cinco años fue de 2 a 1.6 % respecto el peso para la talla (pZ-P/T), de 3.4 a 2.8 % en cuanto al peso para la edad (pZ-P/E) y de 15.4 a 13.6 % respecto a la talla para la edad (pZ-T/E). En México, la inseguridad alimentaria afecta a 18.2 % de la población, llegando a 47 % en Chiapas, 42 % en Guerrero y 38 % en Oaxaca, principalmente en localidades rurales.^{17,19-21}

En niños con desnutrición aguda moderada, los alimentos suplementarios producen un incremento promedio en la tasa de recuperación cercana a 30 % (0.28); sin embargo, al ser retirados estos alimentos, las tasas de recaída llegan a 50 % en el primer año.^{22,23} Mientras mayor sea el tiempo de intervención, mayor la probabilidad de mantener el beneficio.²⁴ Igualmente, la alimentación suplementaria previene la progresión de desnutrición aguda leve a moderada.²⁵ En consecuencia, para el tratamiento de la desnutrición se recomiendan programas estandarizados que incluyen suplementos alimenticios.²⁶

El presente estudio tuvo como objetivo prevenir la aparición de desnutrición aguda moderada (pZ-P/T mayor de -3 y menor o igual a -2) y mitigar la leve (pZ-P/T mayor de -2 y menor de -1) en niños en edad preescolar en zonas rurales de México, a través de una estrategia con suplementos alimenticios proporcionados a lo largo de 12 meses.

Método

Ensayo controlado de comunidades rurales que se aleatorizaron en grupos para recibir o no suplemento

alimenticio listo para consumir (SALC): g-SALC y g-S/SALC, respectivamente. Dos veces al mes, todos los individuos recibieron educación sobre nutrición, salud e higiene; g-SALC debió consumir una porción diaria del suplemento alimenticio en forma de cuatro galletas. La aleatorización se realizó con números al azar generados por computadora.

El estudio se realizó en Oaxaca (Salina Cruz, Miahuatlán y Pinotepa), Chiapas, Yucatán y el Estado de México. Se seleccionaron niños entre dos y cinco años, con el nivel socioeconómico más bajo (clases E y D de siete estratos), que residían en áreas rurales, con pZ-P/T mayor de -2 y menor de -1, cuyos padres o tutores dieron su consentimiento informado para participar. Se excluyeron niños con desnutrición severa o moderada (pZ-P/T menor de -2),²⁶ deficiencia de vitamina A (indicada por ablandamiento, ulceración o turbidez de la córnea y la sequedad de la conjuntiva), deficiencia de yodo (indicada por bocio visible), infecciones agudas entre ellas diarrea (tres o más episodios de heces líquidas/día, con duración mayor de 24 horas), fiebre por más de 24 horas e infección respiratoria (tos o rinorrea por más de 24 horas); consumo actual de otro suplemento alimenticio, alergia conocida en el niño o familiar directo a los cacahuates o ingredientes de la galleta. Todos los niños detectados con desnutrición aguda grave (pZ-P/T menor de -3) o enfermedad se canalizaron a clínicas de salud u hospitales para recibir tratamiento y se les proporcionó suplemento con hierro en casos de anemia (Figura 1).

Los participantes podían retirarse del estudio en cualquier momento. Los niños que desarrollaron desnutrición moderada (pZ-P/T menor de -2) durante la investigación continuaron recibiendo el suplemento alimenticio y educación sobre nutrición, salud e higiene, además de ser canalizados a clínicas de salud.

En ambos grupos, cada padre o tutor asistió a un programa de educación sobre nutrición, salud e higiene. Este programa incluyó 24 sesiones prácticas presenciales en las que un facilitador capacitado, a través de materiales y actividades visuales impresos, compartió información con los padres. Se definieron 12 temas diferentes y relevantes para la región y la

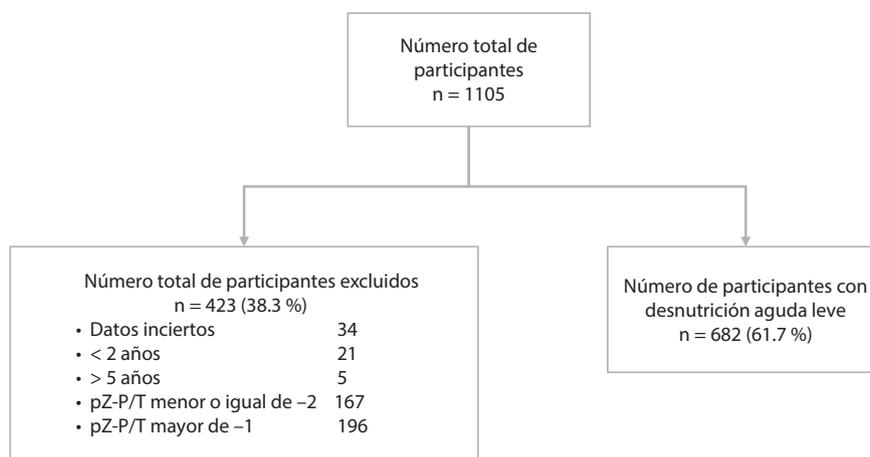


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de participantes.

información sobre cada tema se entregó en dos sesiones de 20 minutos cada 14 días. Los temas y sus objetivos se describen en el Anexo 1.

Suplemento alimenticio listo para consumir

Cada niño perteneciente al g-SALC recibió una porción de galletas diariamente durante 12 meses. Los padres o tutores recibieron instrucciones de dar a los niños del g-SALC, dos medias porciones al día, como colación entre comidas para lograr el consumo de una porción total de cuatro galletas por día, equivalente a 250 kcal, 6 g de proteínas, 12 g de lípidos y 29.5 g de carbohidratos. Las galletas se formularon con alimentos ricos en nutrientes como avena, cacahuete, leche y huevo, además se enriquecieron con vitaminas y nutrimentos inorgánicos (Anexo 2). Ya que el suplemento alimenticio está diseñado para complementar la comida familiar, se indicó a los tutores que no debían reemplazar ninguna porción de comida normal del niño, quien debía recibir tres comidas diarias como de costumbre.²⁷ Con el objetivo de que la porción del suplemento alimenticio fuera consumida por los niños participantes, a la familia se le proporcionaron adicionalmente otras galletas preparadas con el suplemento, pero empaquetadas de forma diferente, para el consumo de otros miembros de la familia. Para realizar la evaluación del cumplimiento se instruyó a los padres o cuidadores para que recolectaran los paquetes vacíos y los productos no utilizados.

Al final del estudio, los niños del grupo control y sus familias recibieron un suministro del suplemento durante tres meses.

Mediciones

Los datos de referencia fueron recopilados por nutriólogos, enfermeras o médicos calificados. Las mediciones de talla y peso se llevaron a cabo utilizando métodos estándar. Para la medición del peso se empleó una báscula digital y se restaron 200 g del peso de la ropa a cada participante. La talla de los niños se midió con un estadímetro. Los valores de las puntuaciones-Z para estimar bajo peso para la edad (pZ-P/E), retraso en el crecimiento (pZ-T/E) y emaciación (pZ-P/T) se calcularon conforme los estándares de referencia de la Organización Mundial de la Salud.²⁶⁻³¹

Los médicos evaluaron la presencia de infecciones agudas graves (fiebre, diarrea, tos aguda, rinorrea), síntomas clínicos de deficiencia de vitamina A (xerofthalmia) y deficiencia de yodo (bocio visible). Los niños con síntomas de infección aguda o signos clínicos de desnutrición por micronutrientes fueron canalizados a centros de salud u hospitales.

Se utilizaron cuestionarios para obtener la información sobre el estado socioeconómico, el consumo de alimentos, la ingesta de alimentos enriquecidos y suplementos dietéticos, la edad del niño, el sexo, el tamaño de la familia y la ubicación.

Los datos de seguimiento en relación con el peso y la talla se obtuvieron a cuatro, seis y 12 meses después del inicio de la intervención. Los niños se sometieron a exámenes físicos y mediciones antropométricas, incluidos el peso y la talla. Todos fueron monitoreados durante 12 meses, incluso si decidieron dejar de consumir el suplemento alimenticio o fueron retirados del estudio. Se entrevistó a los tutores sobre

el consumo de alimentos y suplementos dietéticos fortificados y no fortificados, la aceptación del suplemento alimenticio evaluado en el estudio, el cumplimiento de la intervención y los eventos adversos. La seguridad de los niños se evaluó mensualmente mediante el monitoreo de eventos adversos y eventos adversos graves. Los eventos adversos graves se informaron de inmediato al coordinador de la región y al líder del proyecto. Los niños con cualquier enfermedad gastrointestinal aguda (es decir, diarrea, distensión o dolor abdominales), dificultad respiratoria, alteración de la conciencia u hospitalización por cualquier motivo debían suspender el consumo del suplemento hasta que la condición se resolviera o hasta que lo aprobará el médico.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Universidad Autónoma del Estado de México. Los padres o tutores fueron informados sobre el propósito del estudio, sus procedimientos y los posibles beneficios y riesgos. Quienes aceptaron participar firmaron por escrito un formulario de consentimiento informado antes del proceso de selección y recibieron una copia del documento firmado. Para los padres o tutores sin habilidades de escritura y lectura, un testigo representante de la comunidad estuvo presente cuando el padre o tutor entendió el contenido y aplicó una huella digital al formulario de consentimiento. Todos los participantes eran libres de retirarse del estudio en cualquier momento (la investigación está registrada en Clinical Trials con el número NCT02572258).

Manejo de datos

Se consideró a los 12 meses una incidencia de desnutrición moderada de los grupos g-SALC y g-S/SALC de 17 y 26 %, respectivamente, con un valor alfa de 0.05 y una potencia de 90 %. Con esta información se estimó un tamaño de muestra de 872 sujetos.³²

Los pacientes con < 60 % de cumplimiento en el consumo de las galletas se consideraron no adherentes. La adherencia se evaluó por el número de galletas consumidas al mes.³³

Las diferencias en el porcentaje de niños con desnutrición aguda moderada (pZ-P/T mayor de -3 a un máximo de -2) o la resolución de la desnutrición aguda leve (pZ-P/T mayor de -1 y < 1) entre los

grupos, se evaluaron mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox. Las diferencias entre los grupos de las puntuaciones Z de crecimiento a los cuatro, seis y 12 meses se evaluaron mediante el análisis de covarianza (ANCOVA), ajustado para los valores iniciales respectivos. Las diferencias intergrupales de los eventos adversos se evaluaron mediante prueba de χ^2 . Se realizaron análisis por intención de tratar y por protocolo. En todos los casos se consideró un valor de $p \leq 0.05$ para indicar significación estadística.

Resultados

Las características demográficas de los participantes y otras características iniciales se muestran en la Tabla 1.

El g-SALC en comparación con g-S/SALC estaba formado por niños predominantemente del sexo masculino (53 *versus* 46 %, $p = 0.065$), más jóvenes (39 \pm 10 *versus* 43 \pm 10 meses, $p < 0.001$), de menor talla (90 \pm 7 *versus* 93 \pm 7 cm, $p < 0.001$) y menor peso corporal (11.4 \pm 1.7 *versus* 12.1 \pm 1.7 kg, $p < 0.001$).

Igualmente, los niños del g-SALC en comparación con los del g-S/SALC tenían una pZ-T/E más cercana a la desnutrición crónica moderada (-1.89 \pm 0.056 *versus* -1.64 \pm 0.059, $p = 0.003$) y una pZ-P/E dentro de los parámetros de desnutrición moderada (-2.04 \pm 0.036 *versus* -1.87 \pm 0.040, $p < 0.001$). El pZ-P/T fue similar entre los grupos (-1.40 \pm 0.014 *versus* -1.37 \pm 0.015, $p = 0.167$). Los niños del g-SALC consumieron leche con menos frecuencia semanalmente que los niños del g-S/SALC (mediana y percentil 25 a 75, 5 [2-7] *versus* 7 [3-7], $p < 0.001$).

Respecto a los tutores, en g-SALC en comparación con g-S/SALC había un menor número de hispanohablantes (79 *versus* 97 %, $p < 0.001$) o tenían ≤ 10 años de educación (84 *versus* 74 %, $p < 0.001$). Más familias de los participantes del g-SALC tenían ≥ 5 niños que las de los integrantes del g-S/SALC (13 *versus* 7 %, $p = 0.021$).

Durante el primer semestre, 63, 34 y 3 % de las familias del g-SALC mostraron adherencia al consumo de la galleta en ≥ 60 , < 60 y 0 %, respectivamente. En el segundo semestre, estos valores de adherencia cambiaron a 43, 42 y 15 %, respectivamente (Tabla 2).

En relación con el desarrollo de desnutrición moderada, no se realizaron comparaciones entre grupos, ya que solo se presentó un caso. Al analizar la resolución de la desnutrición aguda leve basada en la

Tabla 1. Características basales y demográficas de los participantes

Características del niño	g-SALC (n = 377)	g-S/SALC (n = 305)	p
Sexo (%)			
Masculino	53 %	46 %	0.065
Femenino	47 %	54 %	
Edad en meses (media ± DE)	39 ± 10	43 ± 10	< 0.0010
Talla en cm (media ± DE)	90 ± 7	93 ± 7	< 0.0010
Peso en kg (media ± DE)	11.4 ± 1.7	12.1 ± 1.7	< 0.0010
pZ-T/E (media ± DE)	-1.89 ± .056	-1.64 ± .059	0.003
pZ-P/E (media ± DE)	-2.04 ± .036	-1.87 ± .040	0.001
pZ-P/T (media ± DE)	-1.40 ± .014	-1.37 ± .015	0.167
Consumo de proteína, veces/semana (mediana [percentil 25 y 75])			
Carne	5 (3-7)	5 (3-7)	0.521
Leche	5 (2-7)	7 (3-7)	< 0.0010
Huevo	3 (2-4)	3 (2-4)	0.817
Suplementos			
Vitaminas	16 %	14 %	0.296
Hierro	11 %	15 %	
Características del tutor*			
Idioma			
Español	79 %	97 %	< 0.0010
Indígena	21 %	3 %	
Estado marital			
Casado	68 %	64 %	0.508
En pareja	25 %	28 %	
Soltero	7 %	8 %	
Educación formal			
Ninguna	12 %	4 %	< 0.0010
1- 6 años	39 %	31 %	
7- 9 años	33 %	39 %	
> 10 años	16 %	26 %	
Se encuentra en casa durante el día			
Sí	90 %	86 %	0.107
Número de niños en la familia			
1-2	56 %	62 %	0.021
3-4	31 %	31 %	
≥ 5	13 %	7 %	

g-SALC = niños que recibieron el suplemento alimenticio listo para consumir.

g-S/SALC = niños que no recibieron el suplemento alimenticio listo para consumir.

*Del tutor (es decir, madre, padre o abuelo).

Tabla 2. Grado de adherencia al consumo de suplemento alimenticio listo para consumir en forma de galletas en el grupo de intervención

Grado de adherencia	Periodo	
	Primer semestre	Segundo semestre
≥ 60 %	63 %	43 %
< 60 %	34 %	42 %
Ninguno	3 %	15 %

pZ-P/T a un año de seguimiento en el análisis por intención de tratar, los niños del g-SALC *versus* los del g-S/SALC mostraron tasas de resolución de 68.7 *versus* 52.1 %, respectivamente (aumento directo de 16.6 % y aumento relativo de 31.9 % en el g-SALC). El análisis de riesgos proporcionales de Cox ajustado para pZ-P/T basal mostró para g-SALC una razón de riesgo (HR) de 1.25, con intervalo de confianza (IC) de 95 % = 1.02-1.52 (p = 0.026). Con el análisis por

Tabla 3. Análisis de riesgos proporcionales de Cox para corrección de desnutrición aguda leve (pZ-P/T)

Tipo de análisis	Mitigación			
	g-SALC	g-S/SALC	HR (IC 95 %)*	p*
Análisis por intención de tratar, n	259/377 (68.7 %)	159/305 (52.1 %)	1.25 (1.02 a 1.52)	0.026
Análisis por protocolo				
≥ 60 % adherencia primer semestre, n	183/237 (77.2 %)		1.48 (1.21 a 1.83)	< 0.0010
≥ 60 % adherencia segundo semestre, n	134/163 (82.2 %)		1.56 (1.25 a 1.96)	< 0.0010

g-SALC = niños que recibieron el suplemento alimenticio listo para consumir.

g-S/SALC = niños que no recibieron el suplemento alimenticio listo para consumir.

HR ajustado por pZ-P/T basal. HR = razón de riesgos.

*Todas las comparaciones se realizaron *versus* el grupo de control.

Tabla 4. Efectos del suplemento alimenticio listo para consumir en forma de galletas en las medidas antropométricas de niños a los 4, 6 y 12 meses de la intervención

Medición	pZ*		
	g-SALC (media ± EE)	g-S/SALC (media ± EE)	p†
Peso para la edad			
4 meses	-1.19 ± .026	-1.32 ± 0.03	0.002
6 meses	-0.83 ± 0.03	-1.02 ± 0.04	< 0.0010
12 meses	-0.44 ± 0.03	-0.58 ± 0.04	0.008
Talla para la edad			
4 meses	-1.07 ± 0.02	-1.07 ± 0.02	0.912
6 meses	-0.76 ± 0.03	-0.82 ± 0.03	0.189
12 meses	0.02 ± 0.04	-0.11 ± 0.05	0.029

g g-SALC = niños que recibieron el suplemento alimenticio listo para consumir.

g-S/SALC = niños que no recibieron el suplemento alimenticio listo para consumir.

*PZ = puntuaciones Z ajustadas por sus respectivas puntuaciones Z basales.

†ANCOVA.

EE = error estándar.

protocolo, durante el primer semestre se observó que en el g-SALC con adherencia $\geq 60\%$, la reducción de desnutrición aguda leve fue de 77.2 % (aumento directo de 25.1 %) comparado con 52.1 % del g-S/SALC, con HR = 1.48 (IC 95 % = 1.21-1.83, $p < 0.001$); durante el segundo semestre, la tasa de resolución alcanzó 82.2 % (aumento directo de 30.1 %), con HR = 1.56 (IC 95 % = 1.25-1.96, $p < 0.001$) (Tabla 3).

La diferencia media en pZ-P/E entre g-SALC y g-S/SALC fue clínicamente relevante y estadísticamente significativa a los cuatro meses (-1.19 ± 0.026 *versus* -1.32 ± 0.03 , $p = 0.002$), seis meses (-0.83 ± 0.03 *versus* -1.02 ± 0.04 , $p < 0.001$) y 12 meses (-0.44 ± 0.03 *versus* -0.58 ± 0.04 , $p = 0.008$). Por su parte, la diferencia media en pZ-T/E fue relevante y significativa solo a los 12 meses (Tabla 4):

- Cuatro meses, -1.07 ± 0.02 *versus* -1.07 ± 0.02 , $p = 0.912$.

- Seis meses, $-0.76 \pm .03$ *versus* $-0.82 \pm .03$, $p = 0.189$.
- Doce meses, 0.02 ± 0.04 *versus* -0.11 ± 0.05 , $p = 0.029$.

Discusión

El estudio sugiere que el consumo diario durante un año de SALC en una dosis individual de cuatro galletas —equivalente a 250 kcal, 6 g de proteína, 12 g de lípidos y 29.5 g de carbohidratos—, formuladas con alimentos ricos nutrimentalmente, como avena, cacahuete, leche, huevo y fortificados con vitaminas y minerales, promovió la recuperación de la desnutrición aguda leve hasta en 82.2 % de los niños del g-S/SALC, en comparación con 52.1 % de los del g-S/SALC (HR = 1.56 [IC 95 % = 1.25-1.96], $p < 0.001$).

Los niños de g-SALC alcanzaron pZ-P/E normal a los seis meses (-0.83 ± 0.03), mientras que esta condición se alcanzó hasta los 12 meses en los del g-S/SALC (-0.58 ± 0.04). Adicionalmente, una mayor recuperación en la talla (pZ-T/E) se observó a los 12 meses en los niños de g-SALC (0.02 ± 0.04 *versus* -0.11 ± 0.05 , $p = 0.029$). Si bien las condiciones culturales basales fueron discretamente diferentes entre ambos grupos, estuvieron a favor del g-S/SALC.

La mayoría de los estudios realizados previamente probaron el efecto de alimentos complementarios entre niños con desnutrición moderada y reportaron un incremento promedio de pZ-P/T de 0.28 en comparación con la dieta o terapia estándar,²² con altas tasas de recaída en el primer año, que pueden ser cercanas a 50 %.²³ Por lo tanto, se necesitan programas de suplementación de alimentos con seguimiento a largo plazo, incluso después de que los niños alcancen la remisión de la desnutrición moderada (es decir, desnutrición leve).²⁴ Sin embargo, los programas están limitados por su mayor complejidad y costo. En

Tabla 5. Comorbilidades asociadas en niños*

Mes	Comorbilidad	g-SALC	g-S/SALC
1	PGEI	21 %	17 %
	ITRSU	42 %	50 %
	Fiebre	4 %	7 %
2	PGEI	9 %	11 %
	ITRSU	29 %	32 %
	Fiebre	6 %	4 %
3	PGEI	10 %	9 %
	ITRSU	18 %	12 %
	Fiebre	1 %	2 %
4	PGEI	6 %	4 %
	ITRSU	10 %	7 %
	Fiebre	2 %	2 %
5	PGEI	5 %	2 %
	ITRSU	10 %	3 %
	Fiebre	1 %	0 %
6	PGEI	3 %	1 %
	ITRSU	6 %	3 %
	Fiebre	1 %	0 %

g-SALC = niños que recibieron el suplemento alimenticio listo para consumir.
 g-S/SALC = niños que no recibieron el suplemento alimenticio listo para consumir.
 *Los niños fueron visitados cada 15 días, pero solo se consideró una enfermedad asociada por mes según su gravedad en el siguiente orden: infección del tracto respiratorio inferior (ITRIN), probable gastroenteritis infecciosa (PGEI), infección del tracto respiratorio superior (ITRSU), fiebre. Solo un niño presentó ITRIN en el mes 9.

México, programas como Progresha han mostrado los beneficios de las estrategias orientadas a la comunidad a largo plazo.³⁴ En este sentido, nuestro estudio aborda dos situaciones importantes:

- La resolución de la desnutrición aguda en niños.
- El mantenimiento de la intervención durante un periodo prolongado que puede ayudar a prevenir futuras recaídas y secuelas.

En nuestro estudio solo ocurrió un caso de progresión a desnutrición aguda moderada entre los 682 niños participantes. Esta discrepancia entre los resultados estimados y observados podría deberse al uso de información de estudios previos realizados predominantemente en África, donde las poblaciones se encuentran con mayor número de componentes adversos. Por ejemplo, solo 3 % de las madres en un estudio nigeriano tenía alguna educación *versus* 92 % en nuestra población;³⁵ adicional a ello, las personas

en Nigeria tienen alta incidencia de comorbilidades, incluyendo infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.²⁴

La adherencia ≥ 60 % se ha considerado un buen punto de referencia para evaluar el efecto de las maniobras y ha sido utilizada en diversas patologías.³³ Nuestros resultados concuerdan y muestran que a mayor grado de apego al consumo de SALC, el porcentaje de recuperación se incrementó, llegando a ser en el análisis por intención de tratar de 68.7 % y en el análisis por protocolo de 77.2 % en el primer semestre en los individuos con adherencia ≥ 60 %, en quienes en el segundo semestre fue de 82.2 %, a diferencia de 52.1 % en el g-S/SALC. El grado de adherencia reportado (63 % en el primer semestre y 43 % en el segundo) sugiere alta aceptabilidad del SALC, que tienen la ventaja de estar listo para consumir sin la necesidad de mezclar o preparar.

También se observó una clara reducción en las comorbilidades en ambos grupos a medida que el seguimiento progresaba, lo que podría ser el resultado de la educación en nutrición, salud e higiene proporcionada a ambos grupos (Tabla 5). Sin embargo, no podemos descartar la posibilidad de que estos beneficios hayan sido magnificados por la falta de informes de los cuidadores a medida que avanzaba el tiempo de seguimiento. Igualmente, es importante mencionar que no se asociaron eventos adversos al consumo del SALC. La diarrea referida en el estudio fue similar entre los grupos, lo que sugiere que no estaba relacionada con el consumo del SALC.

México ha difundido ampliamente programas en todo el país, como Progresha y Un Kilo de Ayuda, que han mostrado beneficios nutrimentales para las poblaciones más vulnerables. Creemos que este SALC puede contribuir en dichos programas, pues no requiere preparación (lo que reduce el riesgo de contaminación), tiene diferentes sabores (bien tolerados por los niños) y su vida útil es prolongada, lo que permite su transporte a lugares distantes en el país y su almacenamiento durante un periodo razonable. Otros estudios deberían evaluar el efecto de introducir este tipo de SALC con alto valor nutricional en tiendas locales dentro de comunidades desfavorecidas y evaluar si contribuye a reducir la desnutrición y mejorar el estado de salud de los niños.

Conflictos de intereses

Mónica J. García-Vilchis, Brenda Salgado-Enríquez y María F. Martínez-Jaureguiberry trabajan para PepsiCo

Inc., sin embargo, las opiniones expresadas en este artículo no tienen relación con la opinión o las políticas de esa compañía.

Financiamiento

La presente investigación fue financiada y apoyada por PepsiCo Inc.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. United Nations System Standing Committee on Nutrition [sitio web]. EE. UU.: Sixth Report on the World Nutrition Situation; 2010.
2. Muller O, Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. *CMAJ*. 2005;173:279-286.
3. World Food Programme [sitio web]. Italia: The state of food security and nutrition in the world 2018. Building climate resilience for food security and nutrition; 2018.
4. Black RE, Allen LH, Bhutta ZH, Caulfield LE, de Onis M, Mathers C, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet*. 2008;371:243-260.
5. Harton S, Alderman H, Rivera JA. Copenhagen Consensus 2008 Challenge Paper Hunger and Malnutrition. 2008.
6. Investing on the future. A united call to action on vitamin and mineral deficiencies. Global Report 2009. Canadá: World Bank/United Nations Children's Fund/Micronutrient Initiative/Global Alliance for Improved Nutrition; 2009.
7. International Conferences on Nutrition. Major issues for nutrition strategies [sitio web]. Italia: Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization; 1992.
8. Enriching lives: overcoming vitamin and mineral malnutrition in developing countries. EE. UU.: World Bank; 1994.
9. Black R. Micronutrient deficiency-an underlying cause of morbidity and mortality. *Bull World Health Organ*. 2003;81:79.
10. Rush D. Nutrition and maternal mortality in the developing world. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:212S-240S.
11. Ramakrishnan U. Prevalence of micronutrient malnutrition worldwide. *Nutr Rev*. 2002;60:S46-S52.
12. Walter T, de Andraça I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics*. 1989;84:7-17.
13. Maberly GF. Iodine deficiency disorders: Contemporary scientific issues. *J Nutr*. 1994;124:1473S-1478S.
14. Boyages SC, Collins JK, Maberly GF, Jupp JJ, Morris J, Eastman CJ. Iodine deficiency impairs intellectual and neuromotor development in apparently-normal persons. A study of rural inhabitants of north-central China. *Med J Aust*. 1989;150:676-682.
15. West KP. Vitamin A deficiency disorders in children and women. *Food Nutr Bull*. 2003;24:78S-90S.
16. Brown KH, Wuehler SE, Peerson JM. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food Nutr Bull*. 2001;22:113-125.
17. Country partnership strategy for the United Mexican States for the period FY2014-2019. EE. UU.: The World Bank; 2013.
18. González-de Cossío T, Rivera JA, González-Castell D, Unar-Munguía M, Monterrubio EA. Child malnutrition in Mexico during the last two decades: prevalence using the new WHO-2006 growth standards. *Salud Publica Mex*. 2009;51:S494-S506.
19. Juárez B, González C. Food security & nutrition in Mexico. Report number MX0043. México: Global Agricultural Information Network; 2010.
20. Mundo-Rosas V, Rodríguez-Ramírez S, Shamah-Levy T. Energy and nutrient intake in Mexican children 1 to 4 years old. Results from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex*. 2009;51:S530-S539.
21. Rivera-Dommarco JA, Cuevas-Nasu L, González-de Cossío T, Shamah-Levy T, García-Feregrino R. Desnutrición crónica en México en el último cuarto de siglo: análisis de cuatro encuestas nacionales. *Salud Publica Mex*. 2013;55:S161-S169.
22. Lazzzerini M, Rubert L, Pani P. Specially formulated foods for treating children with moderate acute malnutrition in low -and middle- income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD009584.
23. Stobaugh HC, Bollinger LB, Adams SE, Crocker AH, Grise JB, Kennedy JA, et al. Effect of a package of health and nutrition services on sustained recovery in children after moderate acute malnutrition and factors related to sustaining recovery: a cluster-randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:657-666.
24. Trehan I, Banerjee S, Murray E, Ryan KN, Thakwalakwa C, Maleta KM, et al. Extending supplementary feeding for children younger than 5 years with moderate acute malnutrition leads to lower relapse rates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60:544-549.
25. Rivera JA, Habicht JP. Effect of supplementary feeding on the prevention of mild to moderate wasting in conditions of endemic malnutrition in Guatemala. *Bull World Health Organ*. 2002;80:926-932.
26. Management of moderate malnutrition in under-5 children by the health sector. Suiza: World Health Organization.
27. A manual. Measuring and interpreting malnutrition and mortality. Italia: Center for Disease Control and prevention/World Food Programme; 2005.
28. World Health Organization [sitio web]. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children. Suiza: World Health Organization/United Nations Children's Fund; 2009.
29. United Nations Children's Fund [sitio web]. EE. UU.: Nutrition in emergencies: welcome.
30. Cogill B. Anthropometric indicators measurement guide. EEUU: Food and Nutrition Technical Assistance Project/Academy for Educational Development; 2003.
31. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards: length/height for age, weight for age, weight for length, weight for height and body mass index for age: methods and development. Suiza: World Health Organization; 2006.
32. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP. Tamaño de muestra. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;5:S36-S41.
33. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992;102:493-496.
34. Rivera JA, Sotres-Alvarez D, Habicht JP, Shamah T, Villalpando S. Impact of the Mexican program for education, health, and nutrition (Progreso) on rates of growth and anemia in infants and young children: a randomized effectiveness study. *JAMA*. 2004;291:2563-2570.
35. Isanaka S, Nombela N, Djibo A, Poupard M, van Beckhoven D, Guerin PJ, et al. Effect of preventive supplementation with ready-to-use therapeutic food on the nutritional status, mortality, and morbidity of children aged 6 to 60 months in Niger: a cluster randomized trial. *JAMA*. 2009;301:277-285.

Anexo

Anexo 1. Temas cubiertos en el programa de educación en nutrición, salud e higiene

	Tema	Objetivo
1	Entrenamiento	Explicar el propósito del estudio, el cumplimiento, la prevención uso compartido del producto de prueba, el almacenamiento y uso adecuados de los productos de prueba.
2	Importancia de las semanas nacionales de salud	Alentar a la comunidad a participar en las Semanas Nacionales de Salud proporcionando información detallada sobre cuándo, dónde y qué beneficios recibirán.
3	Anemia	Explicar las causas y consecuencias de la anemia debido a la deficiencia de hierro y cómo tratar y prevenir la anemia en niños pequeños.
4	Consecuencias de la desnutrición	Explicar las causas y consecuencias de la desnutrición, brindando una guía exhaustiva sobre cómo prevenirla.
5	Dieta recomendada para niños en edad preescolar	Explicar las características y proporcionar recomendaciones detalladas sobre la selección y cantidad de orientación alimentaria para niños menores de cinco años.
6	Embarazo saludable	Promover la conciencia sobre la importancia de recibir atención médica y proporcionar recomendaciones sobre la selección alimentos durante este periodo.
7	Amamantar	Concienciar sobre la importancia y los beneficios para la salud de la lactancia materna durante los primeros seis meses de edad.
8	Estimulación temprana infantil	Explicar la relevancia de la estimulación temprana para niños menores de cinco años, así como la inclusión de su impacto positivo en el desarrollo neuronal.
9	El Plato del Bien Comer, Guía de Alimentos Mexicanos	Explicar la Guía de Alimentos Mexicanos e identificar los tres grupos principales de alimentos para promover una alimentación saludable.
10	Parasitosis	Describir las causas y consecuencias de las enfermedades intestinales y brindar orientación sobre cómo y cuándo los niños deben ser desparasitados.
11	Higiene	Presentar la información sobre la importancia de tener buenas prácticas de higiene en todas partes para evitar y prevenir enfermedades.
12	Importancia y consumo de nutrientes inorgánicos	Explicar la importancia del consumo de nutrientes inorgánicos a través de una dieta adecuada y sus fuentes de alimentos.
13	La vitamina A y sus beneficios en la salud	Explicar la importancia del consumo de vitamina A mediante una dieta adecuada y sus fuentes de alimentos.

Anexo 2. Composición nutrimental de las galletas SALC

Nutrimentos	Cantidad (por porción 50 g, cuatro galletas)
Energía	250 kcal (1046 kJ)
Proteína*	6 g
Lípidos	12 g (43 % energía total)
Hidratos de carbono	29.5 g
Sodio	161 mg
Potasio	300 mg
Porcentaje del valor nutrimental de referencia por porción†	
Calcio	200 mg (22.2 %)
Fósforo	150 mg (22.6 %)
Magnesio	50 mg (20.2 %)
Hierro	8 mg (47.1 %)
Cinc	7 mg (70 %)
Cobre	100 µg (15 %)
Yodo	90 µg (90.9 %)
Vitamina A	300 µg (52.8 %)
Vitamina D ₃	2 µg (20 %)
Vitamina E	5 mg (45.5 %)
Vitamina B ₁	0.5 mg (62.5 %)
Vitamina B ₂	0.5 mg (59.5 %)
Vitamina C	40 mg (66.7 %)
Vitamina B ₆	0.5 mg (53.8 %)
Vitamina B ₁₂	1.2 µg (57.1 %)
Ácido fólico	160 µg (42.1 %)
Niacina	6 mg (54.5 %)

SALC = suplemento alimenticio listo para consumir.

*El 10 % del contenido total de proteínas proviene de fuentes animales.

†Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010, especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados. Información comercial y sanitaria.

Asociación entre los niveles séricos de vitamina D y marcadores inflamatorios en pacientes en hemodiálisis

Hilda M. Villafuerte-Ledesma,* Belén Moragrega, Elena Castellón, Marta Luzón-Alonso y Mercedes García-Mena

Hospital San Juan de Dios, Departamento de Nefrología, Zaragoza, España

Resumen

Introducción: La relación entre 25-OH-vitamina D y el sistema inmune en pacientes con enfermedad renal crónica es objeto de atención. **Objetivos:** Evaluar la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes en hemodiálisis e investigar la asociación entre la vitamina D y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), índice neutrófilo/linfocito (INL) e índice plaqueta/linfocito (IPL). **Método:** Estudio transversal de 80 pacientes en hemodiálisis, divididos en dos grupos: un nivel sérico de 25-OH-vitamina D < 20 ng/mL se consideró como deficiencia de vitamina D y ≥ 20 ng/mL, como normal. Con el análisis de correlación de Spearman se definió la relación entre los parámetros. **Resultados:** 40 % de los pacientes presentó deficiencia de vitamina D. Hubo diferencias significativas entre los grupos en PCRus ($p = 0.047$), INL ($p = 0.039$), IPL ($p = 0.042$) y tratamiento con análogos de vitamina D ($p = 0.022$). La vitamina D tuvo una correlación negativa significativa con PCRus ($p = 0.026$), INL ($p = 0.013$) e IPL ($p = 0.022$). **Conclusiones:** La deficiencia de vitamina D fue de 40 %. Los niveles de PCRus, INL e IPL fueron significativamente más altos ante deficiencia de vitamina D. Se encontró correlación inversa significativa entre vitamina D y PCRus, INL e IPL.

PALABRAS CLAVE: Deficiencia de vitamina D. Proteína C reactiva ultrasensible. Índice neutrófilo-linfocito. Índice plaqueta-linfocito.

Association between vitamin D serum levels and inflammatory markers in patients on hemodialysis

Abstract

Introduction: The relationship between 25-OH-vitamin D and the immune system in patients with chronic kidney disease is a subject of attention. **Objectives:** To assess the prevalence of vitamin D deficiency in patients on hemodialysis and to investigate the association between vitamin D, ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR). **Method:** Cross-sectional study of 80 patients on hemodialysis, divided into two groups: a serum 25-OH-vitamin D level < 20 ng/mL was considered to be vitamin D deficiency and a serum level ≥ 20 ng/mL was regarded as normal. The relationship between the parameters was defined with Spearman's correlation analysis. **Results:** 40 % of the patients had vitamin D deficiency. There were significant differences between groups in US-CRP ($p = 0.047$), NLR ($p = 0.039$), PLR ($p = 0.042$) and treatment with vitamin D analogues ($p = 0.022$). Vitamin D had a significant negative correlation with US-CRP ($p = 0.026$), NLR ($p = 0.013$) and PLR ($p = 0.022$). **Conclusions:** The prevalence of vitamin D deficiency was 40 %. The values of US-CRP, NLR and PLR were significantly higher in the presence of vitamin D deficiency. A significant inverse correlation was found between vitamin D levels and US-CRP, NLR and PLR.

KEY WORDS: Vitamin D deficiency. Ultra-sensitive C-reactive protein. Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Platelet-to-lymphocyte ratio.

Correspondencia:

Hilda M. Villafuerte-Ledesma

E-mail: hilda.villafuerte21@gmail.com

Fecha de recepción: 02-01-2020

Fecha de aceptación: 23-04-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000004

Gac Med Mex. 2020;156:519-525

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La deficiencia de vitamina D es altamente prevalente en la población en general; particularmente en la población con enfermedad renal crónica (ERC), la evidencia sugiere que 76 a 92 % la padece.¹ La deficiencia de vitamina D está asociada con alto recambio óseo, hiperparatiroidismo y baja densidad mineral ósea en pacientes en hemodiálisis (HD).^{2,3} Se ha observado que los niveles de 25-OH-vitamina D (25-OH-D) ≥ 30 ng/mL mejoran la fuerza muscular² y los niveles bajos de 25-OH-D se han asociado con disminución de la fuerza y masa muscular,² así como con riesgo de caída.⁴ Por otra parte, los bajos niveles de vitamina D están asociados con síndrome metabólico y obesidad central,⁵ así como con peor función cognitiva en pacientes en HD.⁶

Numerosos estudios publicados en los últimos años han demostrado que existe estrecha asociación entre los niveles reducidos de 25-OH-D y la mortalidad por todas las causas, así como con la mortalidad cardiovascular en sujetos con ERC, incluidos los pacientes incidentes y prevalentes en HD y diálisis peritoneal, en quienes la inflamación es uno de los principales mecanismos subyacentes a la afección.⁷⁻⁹ La inflamación en pacientes en HD puede ser medida por proteína C reactiva (PCR), PCR ultrasensible (PCRus), interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa, procalcitonina, albúmina, ferritina y colesterol. De esos marcadores, la cuantificación de PCRus es el estándar de oro por su bajo costo y disponibilidad.¹⁰ Recientemente se ha propuesto el índice neutrófilos/linfocito (INL) y el índice plaqueta/linfocito (IPL) como representación de la inflamación en pacientes con diferentes trastornos, incluidos los que se encuentran en HD.^{11,12}

La dirección de la relación entre los niveles de vitamina D y los biomarcadores inflamatorios sigue siendo controvertida. Algunos estudios han afirmado que la inflamación reduce los niveles de vitamina D, mientras que otros indican que el aumento de la vitamina D puede suprimir la inflamación.^{13,14} Característicamente, los pacientes en HD suelen tener niveles bajos de 25-OH-D, sin embargo, pocos estudios han estudiado la relación entre la vitamina D y la inflamación en pacientes en HD. Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes en HD y analizar la asociación entre los niveles de 25-OH-D y marcadores inflamatorios.

Método

Estudio transversal realizado en 102 pacientes de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital San Juan de Dios de Zaragoza, España, evaluados en agosto de 2019. Los criterios de inclusión fueron edad ≥ 18 años y en HD crónica por al menos tres meses. Los criterios de exclusión incluyeron ausencia de niveles de vitamina D, infección activa, antecedentes de malignidad, enfermedad inflamatoria activa y uso de tratamiento inmunosupresor. En general, cuatro pacientes no tuvieron niveles de 25-OH-D, un paciente fue excluido debido a una infección activa, 13 a malignidad, dos a uso de drogas inmunosupresoras y dos más a enfermedad inflamatoria activa. De los 102 pacientes, 80 cumplieron con los criterios del estudio, el cual fue aprobado por el comité de ética local.

Fueron registradas las características clínicas y demográficas de los pacientes (edad, sexo, tipo de acceso vascular, tiempo en HD, presencia de diabetes mellitus, índice de comorbilidad de Charlson, índice de masa corporal y medicación).

Los datos de laboratorio como 25-OH-D, hemoglobina, leucocitos, albúmina, PCRus, ferritina, PTH, calcio, fósforo, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos se obtuvieron de la base de datos de la historia clínica electrónica.

El Kt/v se estimó utilizando la ecuación Daugirdas de segunda generación:¹⁵

$$Kt/V = -\ln[(C2/C1) - (0.008 \times T)] + [4 - 3.5 \times (C2/C1)] \times UF/\text{peso}$$

Donde:

C1, C2 = urea inicial y final.

T = tiempo en horas.

UF = cambio de peso pre-posdiálisis en kg.

Aunque no existe consenso sobre los niveles séricos óptimos de 25-OH-D, la mayoría de los expertos define la deficiencia de vitamina D como un nivel sérico de 25-OH-D < 20 ng/mL.¹⁶ Por lo tanto, en nuestro estudio, un nivel sérico de 25-OH-D < 20 ng/mL se identificó como deficiencia de vitamina D y ≥ 20 ng/mL, como normal; sin embargo, se utilizaron las guías Kidney Disease Outcomes and Quality Initiative (KDOQI) para definir el estatus de la vitamina D en los pacientes en HD conforme el nivel sérico de 25-OH-D:

- Deficiencia, < 20 ng/mL.
- Insuficiencia, de 21 a 30 ng/mL.
- Suficiencia, > 30 ng/mL.

Subcategorizamos a los pacientes con deficiencia severa de vitamina D si el nivel sérico era < 10 ng/mL.¹⁷

El INL se obtuvo dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos entre el recuento absoluto de linfocitos en sangre periférica y el IPL, dividiendo el recuento absoluto de plaquetas entre el recuento absoluto de linfocitos en sangre periférica.

Para la medida de los requerimientos de eritropoyetina se utilizó el índice de resistencia a la eritropoyetina (unidades de eritropoyetina semana/peso en kg/hemoglobina en g en 100 mL).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS en su versión 21.0 para Windows. Se realizó el análisis estadístico descriptivo de cada variable. La mediana y el rango intercuartílico se utilizaron para describir variables cuantitativas con distribución asimétrica. La diferencia estadísticamente significativa entre los grupos se determinó mediante la prueba de χ^2 de Pearson (para las variables categóricas) y la prueba U de Mann-Whitney (para las variables continuas sin distribución normal). Las asociaciones entre las variables se exploraron utilizando la rho de Spearman (para datos que no se distribuyen normalmente). Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se hizo un análisis de subgrupos dividiendo a los pacientes según los niveles de 25-OH-D (< 20 y ≥ 20 ng/mL).

Resultados

Un total de 80 pacientes fueron incluidos en el estudio. La mediana de edad fue de 73.35 años y 62.5 % de los pacientes fue del sexo masculino y la mediana de 25-OH-D fue de 25.2 ng/mL, como se observa en las características basales de la población de estudio (Tabla 1). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: grupo 1 con 25-OH-D < 20 ng/mL y grupo 2 con 25-OH-D ≥ 20 ng/mL. La mediana de 25-OH-D fue de 11.9 (9.8-14.5) ng/mL en el grupo con deficiencia y de 38.6 (26.4-56.1) ng/mL en el grupo con niveles normales. PCRus, INL e IPL presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.047$, 0.039 y 0.042 , respectivamente).

Solo 32 pacientes (40 %) tuvieron nivel suficiente de vitamina D y 16 (20 %), insuficiente. Los 32 pacientes restantes (40 %) presentaron deficiencia de vitamina D; de ellos, ocho (10 %) tuvieron deficiencia severa < 10 ng/mL (Tabla 2).

La correlación entre 25-OH-D y otros parámetros fue evaluada mediante análisis de correlación

bivariada (Tabla 3). La 25-OH-D presentó una correlación positiva significativa con Kt/v ($r = 0.245$, $p = 0.034$) y una correlación negativa con PCRus, INL e IPL ($r = -0.334$, $p = 0.026$; $r = -0.523$, $p = 0.013$ y $r = -0.451$, $p = 0.022$, respectivamente). No hubo asociación significativa entre albúmina y niveles de vitamina D ($r = 0.003$, $p = 0.98$). No se halló asociación significativa entre 25-OH-D, calcio, fósforo y hormona paratiroidea ($r = 0.197$, $p = 0.08$; $r = -0.063$, $p = 0.579$ y $r = -0.093$, $p = 0.411$, respectivamente). Tampoco se encontró asociación significativa entre los requerimientos de eritropoyetina y niveles de vitamina D ($r = -0.045$, $p = 0.694$).

Discusión

Los pacientes con ERC en HD tienen niveles séricos elevados de mediadores inflamatorios, particularmente de PCRus, ya que se ha demostrado que desempeñan un papel central en el círculo vicioso de desnutrición, inflamación, aterosclerosis, aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad general.¹⁸ En nuestro estudio, en los pacientes también se observó aumento de los marcadores inflamatorios. En los últimos años, INL e IPL se han identificado como marcadores relativamente económicos y universalmente disponibles que pueden usarse para estimar la supervivencia y los resultados adversos en diversas enfermedades, incluida la ERC terminal.^{13,18}

La deficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25-OH-D < 20 ng/mL) y la insuficiencia (niveles séricos de 25-OH-D de 21 a 30 ng/mL) son comunes en los pacientes con ERC, incluidos los pacientes en HD. En este estudio, la deficiencia e insuficiencia de vitamina D se presentó en 40 y 20 %, respectivamente. La deficiencia severa también fue común: 10 % de los pacientes mostró valores séricos de 25-OH-D < 10 ng/mL. Nuestros hallazgos son consistentes con datos previos de Marinelli, quien informó 73 % de deficiencia y 23 % de insuficiencia de vitamina D en pacientes en HD.¹⁹

Se ha descrito una asociación entre la vitamina D y la inflamación, aunque no existe un claro consenso, por ejemplo, Amer *et al.*, en un estudio transversal en 15 167 pacientes, observaron una relación inversa estadísticamente significativa entre 25-OH-D < 21 ng/mL y PCR. Un estudio retrospectivo en 4120 pacientes reportó una asociación significativa entre INL e IPL con niveles de 25-OH-D.²⁰ Por el contrario, en un estudio de pacientes con urticaria crónica no se encontró

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y analíticas de pacientes en hemodiálisis con deficiencia o valores normales de 25-OH-vitamina D

	Total (N = 80)	Deficiencia de 25-OH-D (n = 32)	Sin deficiencia de 25-OH-D (n = 48)	p
	Mediana (RI)	Mediana (RI)	Mediana (RI)	
Edad (años)	73.35 (57.8-80.1)	73.5 (56.7-79.9)	73.2 (59-80.4)	0.746
Sexo				
Hombre	50 (62.5 %)	19 (59.4 %)	31 (64.6 %)	0.637
Mujer	30 (37.5%)	13 (40.6 %)	17 (35.4 %)	
Acceso vascular				0.486
Fístula auriculoventricular	27 (33.8%)	12 (37.5 %)	15 (31.3 %)	
Catéter yugular	50 (62.5%)	18 (56.3 %)	32 (66.7%)	
Catéter femoral	3 (3.7%)	2 (6.2 %)	1 (2%)	
Tiempo en HD (meses)	21.75 (8-42.4)	18.5 (7.5-39.3)	25 (8.5-45.5)	0.207
Diabetes	34 (42.5%)	15 (46.9 %)	19 (39.6 %)	0.518
Índice de Charlson	6 (4-8)	6 (4-7)	7 (4-8)	0.426
IMC (kg/m ²)	25.9 (23.6-29.95)	28 (24.9-30.7)	23.8 (22.3-29.2)	0.067
Kt/v	1.43 (1.2-1.61)	1.37 (1.13-1.56)	1.49 (1.27-1.65)	0.16
Hemoglobina (g/dL)	11.9 (11-12.6)	11.7 (11-12.5)	12 (10.9-12.7)	0.516
Leucocitos (×10 ³ /mm ³)	6.5 (5.2-7.6)	6.7 (5.2-7.6)	6.3 (5.2-7.5)	0.848
Albúmina (g/dL)	3.5 (3.2-3.7)	3.4 (3.2-3.6)	3.5 (3.2-3.7)	0.984
PCRus (mg/dL)	0.75 (0.3-1.2)	0.9 (0.4-1.3)	0.6 (0.3-1)	0.047
INL	2.7 (1.7-3.6)	3.3 (2-4.4)	2 (1.3-3.1)	0.039
IPL	130.3 (94.1-173.6)	149.1 (101.1-197.2)	111.5 (87.1-150)	0.042
25-OH-D (ng/mL)	25.2 (18.1-35.3)	11.9 (9.8-14.5)	38.6 (26.4-56.1)	< 0.01
Ferritina (ng/mL)	595.1 (385.5-880.7)	620.3 (401.9-932.1)	569.9 (369.1-829.3)	0.382
PTH-i (pg/mL)	357.6 (212.1-591.2)	388.2 (208.8-668.9)	326.9 (215.3-513.5)	0.984
Calcio (mg/dL)	8.4 (8-8.9)	8.3 (8-8.8)	8.5 (8.1-9.1)	0.13
Fósforo (mg/dL)	4.7 (4.2-5.9)	4.6 (4.1-5.7)	4.8 (4.3-6.2)	0.669
c-LDL (mg/dL)	78.3 (54.2-100.2)	83.5 (60.8-102.5)	73 (47.5-98)	0.252
c-HDL (mg/dL)	37 (32.7-43.9)	38 (32.3-45.3)	36 (33-42.5)	0.552
Triglicéridos (mg/dL)	116.5 (84.2-158.8)	115 (83.5-147)	118 (85-170.5)	0.869
Tratamientos				
Eritropoyetina	79 (98.8%)	31 (96.9 %)	48 (100 %)	0.218
Antihipertensivos	57 (71.2%)	20 (62.5%)	37 (77.1 %)	0.158
Análogos de la vitamina D	59 (73.8%)	28 (87.5 %)	31 (64.6 %)	0.022
Dosis EPO (U/semana)	8250 (4000-15000)	7500 (4500-15000)	9000 (3500-15000)	0.722
Dosis de hierro (mg/semana)	33.3 (25-81.25)	33.3 (25-87.5)	33.3 (12.5-75)	0.501
IRE	9.6 (5-19.25)	10.5 (4.7-18.8)	8.7 (5.3-19.7)	0.798

Test U de Mann-Whitney. RI = rango intercuartílico, 25-OH-D = 25-OH-vitamina D, IMC = índice de masa corporal, PCRus = proteína C reactiva ultrasensible, INL = índice neutrófilo/linfocito, IPL = índice plaqueta/linfocito, PTH-i = hormona paratiroidea intacta, c-LDL = colesterol de la lipoproteína de baja densidad, c-HDL = colesterol de la lipoproteína de alta densidad, EPO = eritropoyetina, IRE = índice de resistencia a la eritropoyetina.

una relación significativa entre los niveles de vitamina D y PCR.²¹ Adicionalmente, Yildirim *et al.* estudiaron la asociación de 25-OH-D con PCR, velocidad de

sedimentación globular y leucocitos en población con y sin ERC y no identificaron asociación entre marcadores inflamatorios y 25-OH-D.²²

Tabla 2. Estatus de vitamina D en pacientes en hemodiálisis (N = 80)

	n	%
Deficiencia de vitamina D (25-OH- D < 20 ng/mL)	32	40
Deficiencia severa de vitamina D (25-OH- D < 10 ng/mL)	8	10
Insuficiencia de vitamina D (25-OH- D 21- 30 ng/mL)	16	20
Suficiencia de vitamina D (25-OH- D > 30 ng/mL)	32	40
25-OH-D = 25-OH-vitamina D		

Tabla 3. Correlación bivariada entre niveles de 25-OH-vitamina D y otros parámetros asociados (N = 80)

Parámetro	Coefficiente de correlación de Spearman (ro)	p
Edad (años)	0.067	0.552
Tiempo en HD (meses)	0.177	0.117
Índice de Charlson	0.059	0.6
IMC (kg/m ²)	-0.153	0.175
Kt/v	0.245	0.034
Hemoglobina (g/dL)	0.071	0.529
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³)	0.08	0.481
Albúmina (g/dL)	0.003	0.98
PCRus (mg/dL)	-0.334	0.026
INL	-0.523	0.013
IPL	-0.451	0.022
Ferritina (ng/mL)	0.052	0.644
PTH-i (pg/mL)	-0.093	0.411
Calcio (mg/dL)	0.197	0.08
Fósforo (mg/dL)	-0.063	0.579
c-LDL (mg/dL)	-0.052	0.662
c-HDL (mg/dL)	-0.073	0.525
Triglicéridos (mg/dL)	0.097	0.395
Dosis EPO (U/semana)	-0.045	0.694
Dosis de hierro (mg/semana)	-0.072	0.526
IRE	-0.005	0.966

25-OH-D = 25-OH-vitamina D, IMC = índice de masa corporal, PCRus = proteína C reactiva ultrasensible, INL = índice neutrófilo linfocito, IPL = índice plaqueta linfocito, PTH-i = hormona paratiroidea intacta, c-LDL = colesterol de la lipoproteína de baja densidad, c-HDL = colesterol de la lipoproteína de alta densidad, EPO = eritropoyetina, IRE = índice de resistencia a la eritropoyetina.

En la población en HD son limitados los datos sobre la relación entre la vitamina D y los marcadores inflamatorios. Mirchi *et al.* analizaron la relación entre los

niveles de 25-OH-D, INL y PCR, los cuales fueron significativamente más altos en el grupo con 25-OH-D < 10 ng/mL; encontraron una correlación inversa débil entre 25-OH-D y PCR.²³ Kara *et al.* estudiaron la asociación entre los niveles de vitamina D y los marcadores inflamatorios e informaron una relación inversa estadísticamente significativa entre la vitamina D y los niveles de PCR e INL.²⁴

Nuestra investigación respalda los hallazgos de los estudios mencionados y reveló una asociación inversa entre los niveles de 25-OH-D y los nuevos marcadores inflamatorios INL e IPL. Además, también se encontró una correlación positiva con el Kt/v, donde K es el aclaramiento de urea en el dializador, t es el tiempo de diálisis y v, el volumen de distribución de urea. Nessim *et al.* también demostraron una correlación entre los niveles de vitamina D y Kt/v.²⁵ Estos resultados sugieren un vínculo entre el aumento del aclaramiento urémico en HD y sus efectos metabólicos en la síntesis de vitamina D. La evidencia experimental indica que las toxinas urémicas pueden interferir en la síntesis cutánea de vitamina D, en forma análoga a la melanina acumulada en el estrato de Malpighi, donde ocurre la síntesis de vitamina D.²⁶

Un Kt/v < 1.2 se asocia con estado inflamatorio crónico que resulta en altos niveles de PCR.²⁷ Borazán *et al.* reportaron una correlación negativa entre los niveles séricos de PCR y Kt/v en pacientes en HD ($r = -0.436$, $p < 0.05$).²⁸ Por otro lado, Herzig *et al.* describieron esta correlación en pacientes en diálisis peritoneal ($r = -0.30$, $p < 0.05$).²⁹

La deficiencia de vitamina D puede derivar en hiperparatiroidismo secundario en individuos con función renal normal. Sin embargo, la relación entre la hormona paratiroidea y la 25-OH-D ha sido menos clara en los ensayos clínicos que evalúan a pacientes en diálisis. En nuestro estudio, no se encontró asociación significativa entre los niveles de 25-OH-D, fósforo, calcio y hormona paratiroidea. Adicionalmente, en otras investigaciones tampoco se encontró correlación entre los niveles de vitamina D y los parámetros del metabolismo óseo.^{19,30} Por el contrario, el estudio observacional de Ojeda *et al.* realizado en pacientes en HD con déficit de 25-OH-D evidenció descenso en los niveles de PCR y hormona paratiroidea después de tres meses de tratamiento con calcifediol.³¹

En el estudio de Ahmadi *et al.*,⁵ la deficiencia de vitamina D se asoció significativamente con obesidad central; en nuestro análisis, los pacientes con deficiencia de vitamina D tuvieron un índice de masa corporal

más alto, pero las diferencias no fueron significativas. Encontramos que los pacientes con 25-OH-D < 20 ng/mL tenían un nivel de albúmina más bajo en comparación con los pacientes con niveles \geq 20 ng/mL, pero la diferencia no fue significativa. En el estudio de Bansal *et al.*³² se encontró una correlación negativa débil entre los niveles de 25-OH-D y el índice de masa corporal, sexo y albúmina en los pacientes en HD.

Nuestros pacientes con deficiencia de vitamina D presentaron niveles de hemoglobina más bajo y de índice de resistencia a la eritropoyetina más altos, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Una razón podría ser que los objetivos terapéuticos respecto a la anemia en los pacientes en HD han sido cumplidos en nuestra unidad. A su vez, se ha descrito que uno de los factores que más influye en la resistencia a la eritropoyetina es el estado inflamatorio,³³ el cual en nuestro estudio fue mayor en el grupo con deficiencia de vitamina D.

Nuestro trabajo presenta limitaciones. El estudio fue de corte transversal, por lo tanto, no podemos establecer una relación causal entre los marcadores inflamatorios y los niveles séricos de vitamina D. Los datos obtenidos presentan limitaciones por el hecho de que las mediciones bioquímicas se realizaron solo una vez, lo que no tiene en cuenta los cambios dependientes del tiempo. El tamaño de la muestra fue relativamente pequeño, aunque el número de pacientes fue adecuado para mostrar la significación estadística de las correlaciones. Otra limitación fue el número reducido de marcadores inflamatorios estudiados, si bien los seleccionados son ampliamente utilizados, económicos y probados.

Conclusiones

Encontramos que 40 % de los pacientes presentó deficiencia de vitamina D. Adicionalmente, el estudio mostró que los valores de PCRus, INL e IPL fueron significativamente mayores en el grupo con deficiencia de vitamina D, mientras que Kt/v fue significativamente menor en este grupo. Mostramos una correlación inversa significativa entre los niveles séricos de vitamina D y los valores de PCRus, INL e IPL, todos marcadores de inflamación económicos y universalmente disponibles. Los resultados pueden sugerir que existe un mecanismo subyacente desconocido responsable de la relación inversa observada en los pacientes en HD. Nuestro estudio proporciona una contribución significativa a la literatura, en la cual en general se han informado resultados controvertidos

sobre el tema; creemos que puede conducir a otras investigaciones más completas que investigarán mejor la relación entre los niveles de vitamina D y los marcadores inflamatorios en la población en HD.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Fuentes de financiamiento

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

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Blair D, Byham-Gray L, Lewis E, McCaffrey S. Prevalence of vitamin D [25(OH)D] deficiency and effects of supplementation with ergocalciferol (vitamin D2) in stage 5 chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2008;18(4):375-382.
2. Bataille S, Landrier JF, Astier J, Giaime P, Sampol J, Sichez H, et al. The "dose-effect" relationship between 25-hydroxyvitamin D and muscle strength in hemodialysis patients favors a normal threshold of 30 ng/mL for plasma 25-hydroxyvitamin D. *J Ren Nutr.* 2016;26:45-52.
3. Lee YH, Kim JE, Roh YH, Choi HR, Rhee Y, Kang DR, et al. The combination of vitamin D deficiency and mild to moderate chronic kidney disease is associated with low bone mineral density and deteriorated femoral microarchitecture: results from the KNHANES 2008-2011. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3879-3888.
4. Boudville N, Inderjeeth C, Elder G, Glendenning P. Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:299-304.
5. Ahmadi F, Damghani S, Lessan-Pezeshki M, Razeghi E, Maziar S, Mahdavi-Mazdeh M. Association of low vitamin D levels with metabolic syndrome in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2016;20:261-269.
6. Shaffi K, Tighiourat H, Scott T, Lou K, Drew D, Weiner D, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive impairment in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:979-986.
7. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J.* 2010;31:2253-2261.
8. Lai S, Coppola B, Dimko M, Galani A, Innico G, Frasseti N, et al. Vitamin D deficiency, insulin resistance, and ventricular hypertrophy in the early stages of chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2014;36:58-64.
9. Mukai H, Villafuerte H, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. Serum albumin, inflammation, and nutrition in end-stage renal disease: C-reactive protein is needed for optimal assessment. *Semin Dial.* 2018;31:435-439.
10. Heidari B. C-reactive protein and other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Casp J Intern Med.* 2012;4:611-616.

11. Valga F, Monzón T, Henríquez F, Antón-Pérez G. Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal. *Nefrología*. 2019;39:243-249.
12. Shaarawy A, Baki AH, Teama NM, Abdel Halim RM, Eldin Fahim NA, Sultan RA. Neutrophils to lymphocytes ratio is an easy non expensive marker of inflammation in hemodialysis patients. *J Clin Exp Nephrol*. 2018;3:0-6.
13. Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm Res*. 2014;63:803-819.
14. Mohiuddin SA, Marie M, Ashraf M, Hussein M, Almalki N. Is there an association between Vitamin D level and inflammatory markers in hemodialysis patients? A cross-sectional study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27:460-466.
15. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4:1205-1213.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-1930.
17. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease: an overview. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:S1-S201.
18. Ahab E, Sakaci T, Kara E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2016;85:199-208.
19. Marinelli A, Pistolessi V, Rossi V, Battista M, Buono A, Della-Grotta F, et al. Severe 25-OH vitamin D deficiency in patients on chronic hemodialysis. *G Ital Nefrol*. 2014;31:8-15.
20. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci*. 2016;12:721-727.
21. Grzanka A, Machura E, Mazur B, Misiolek M, Jochem J, Kasperski J, et al. Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol*. 2015;25:26-28.
22. Yildirim I, Hur E, Kokturk F. Erythrocyte sedimentation rate, and leukocyte count in vitamin D deficient patients with and without chronic kidney disease. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:8021.
23. Mirchi E, Saghafi H, Gharehbeiglou M, Aghaali M, Rezaian Z, Ghaviahd M. Association between 25-hydroxyvitamin D level and inflammatory and nutritional factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients in Qom, Iran. *Iran J Kidney Dis*. 2016;10:205-212.
24. Kara AV, Soylu YE. The relationship between vitamin D and inflammatory markers in maintenance hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2019;51:1659-1665.
25. Nessim SJ, Jassal SV, Fung SV, Chan CT. Conversion from conventional to nocturnal hemodialysis improves vitamin D levels. *Kidney Int*. 2007;71:1172-1176.
26. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int*. 1987;32:912-929.
27. Rashid H, Rizwan-ul-Haq, Abad-ur-Rehman. Comparison of C-reactive protein levels with delivered dose of Kt/V in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26:692.
28. Borazan A, Aydemir S, Sert M, Yilmaz A. The effects of hemodialysis and peritoneal dialysis on serum homocysteine and C-reactive protein levels. *Mediators Inflamm*. 2004;13:361-364.
29. Herzig KA, Purdie DM, Chang W, Brown AM, Hawley CM, Campbell SB, et al. Is C-reactive protein a useful predictor of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:814-821.
30. Coen G, Mantella D, Manni M, Balducci A, Nofroni I, Sardella D, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int*. 2005;68:1840-1848.
31. Ojeda-López R, Esquivias-de Motta E, Carmona A, García-Montemayor V, Berdud I, Martín-Malo A, et al. La corrección del déficit de 25-OH-vitamina D mejora el control del hiperparatiroidismo secundario y el estado inflamatorio de pacientes estables en hemodiálisis. *Nefrología*. 2018;38:41-47.
32. Mithal A, Kher V, Marwaha R, Bansal B, Bansal S. Vitamin D deficiency in hemodialysis patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:270-273.
33. Icardi A, Paoletti E, de Nicola L, Mazzaferro S, Russo R, Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1672-1679.

Factores asociados a muerte en niños con COVID-19 en México

Rodolfo Rivas-Ruiz,¹ Ivonne A. Roy-García,^{1*} Kingston R. Ureña-Wong,² Felipe Aguilar-Ituarte,³ Gilberto F. Vázquez-de Anda,⁴ Pedro Gutiérrez-Castrellón,⁵ Javier Mancilla-Ramírez⁶ y Sarbelio Moreno-Espinosa⁷

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Desarrollo de la Investigación, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica, Ciudad de México; ²Asociación para Evitar la Ceguera en México, Coordinación de Enseñanza, Ciudad de México; ³Práctica privada, Ciudad de México; ⁴Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina, Estado de México; ⁵Secretaría de Salud, Hospital "Dr. Manuel Gea González", Centro de Investigación Traslacional en Ciencias de la Salud, Ciudad de México; ⁶Secretaría de Salud, Calidad y Educación en Salud, Ciudad de México; ⁷ Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Ciudad de México. México

Resumen

Introducción: Se informa que la mayoría de los niños afectados por SARS-CoV-2 cursan asintomáticos y que en ellos la mortalidad por COVID-19 es baja; en México se desconoce la información al respecto en este grupo de la población. **Objetivo:** Evaluar los factores de riesgo asociados a mortalidad en niños mexicanos con COVID-19. **Método:** Análisis secundario de la base de datos de la Dirección General de Epidemiología. Se incluyeron niños menores de 19 años, en quienes se confirmó SARS-CoV-2 mediante RT-PCR. **Resultados:** Se incluyeron 1443 niños. La mediana de edad fue de ocho años; 3.3 % ingresó a la unidad de cuidados intensivos, 1.8 % requirió ventilación mecánica asistida y la mortalidad fue de 1.9 %. En los modelos multivariados, el desarrollo de neumonía constituyó el principal factor de riesgo de mortalidad, con razón de momios (RM) de 6.45 (IC 95 % 1.99, 20.89); los pacientes que requirieron intubación tuvieron RM de 8.75 (IC 95 % 3.23, 23.7). **Conclusiones:** Los niños con COVID 19 tienen alta mortalidad en México, por lo que en ellos se debe procurar evitar la neumonía, especialmente en los menores de cuatro años, con riesgo cardiovascular o inmunosupresión.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad por coronavirus 2019. Niños. Mortalidad. Factores de riesgo. Neumonía.

Mortality risk factors in Mexican children with COVID-19

Abstract

Introduction: Most children affected by SARS-CoV-2 are reported to be asymptomatic, and COVID-19-related mortality in them is low; in Mexico, there is a lack of information on the subject in this population group. **Objective:** To assess the risk factors associated with mortality in Mexican children with COVID-19. **Method:** Secondary analysis of the General Directorate of Epidemiology database. Children younger than 19 years, in whom SARS-CoV-2 infection was confirmed by RT-PCR, were included. **Results:** 1443 children were included. Median age was eight years; 3.3 % were admitted to the intensive care unit, 1.8 % required assisted mechanical ventilation, and mortality was 1.9 %. In multivariate models, the development of pneumonia was the main risk factor for mortality, with an odds ratio (OR) of 6.45 (95 % CI 1.99, 20.89); patients who required intubation had an OR of 8.75 (95 % CI 3.23, 23.7). **Conclusions:** Children with COVID-19 exhibit high mortality in Mexico, and avoiding pneumonia should therefore be tried in them, especially in children younger than four years with cardiovascular risk or immunosuppression.

KEY WORDS: Coronavirus disease 2019. Children. Mortality. Risk factors. Pneumonia.

Correspondencia:

*Ivonne A. Roy-García

E-mail: ivonne3316@gmail.com

Fecha de recepción: 06-07-2020

Fecha de aceptación: 16-07-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000478

Gac Med Mex. 2020;156:526-532

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En diciembre de 2019, en Wuhan, China, se describió un brote de neumonía, que en poco tiempo se identificó era ocasionado por un nuevo coronavirus, SARS-CoV-2; la enfermedad fue llamada COVID-19. El número de casos de COVID-19 se incrementó y propagó fuera de China y su rápida expansión hizo que la Organización Mundial de la Salud la declarara emergencia sanitaria el 30 de enero de 2020.

El 6 de abril de ese mismo, Estados Unidos reportó el ingreso de 74 niños a unidades de cuidados intensivos pediátricos en 19 estados. En una proyección en el tiempo se estimó que en ese país existirían 176 190 niños infectados con SARS-CoV-2 (52 381 neonatos y niños menores de dos años, 42 857 niños de dos a 11 años y 80 952 niños de 12 a 17 años).¹ Hasta el momento de la elaboración del presente documento existían pocas publicaciones acerca de la afección de la población pediátrica.

Estudios recientes sugieren que los niños son tan propensos como los adultos para infectarse de SARS-CoV-2, pero tienen menos síntomas y la enfermedad es menos grave,² como se observa con los coronavirus SARS y MERS-CoV.^{3,4}

Existen distintas hipótesis inmunológicas que sustentan los motivos por los cuales los niños tienen menos complicaciones. Una de las más interesantes es la relacionada con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), el cual es un sitio de unión del SARS-CoV-2.⁵ Se ha postulado que los niños tienen menos cantidad de receptores ECA2 y, en consecuencia, menor afinidad en comparación con los adultos, por lo cual podrían ser menos afectados. Otra hipótesis es que los niños presentan menos afectación debido a que la mortalidad se ha relacionado con la comorbilidad.^{6,7} Debido a que los niños tienen pocas comorbilidades, se espera que presenten menor morbilidad; sin embargo, México es uno de los países con una mayor prevalencia de obesidad infantil, lo cual trae consigo un importante número de pacientes con diabetes, riesgo cardiovascular y enfermedad renal crónica,⁸ por lo que la mortalidad podría ser alta.

Analizar las causas de mortalidad por SARS-CoV-2 en la población pediátrica mexicana y sus factores relacionados, lo cual permitirá mejorar la toma de decisiones en la práctica clínica.

Método

Se realizó un análisis secundario de la base de datos generada por la Dirección General de Epidemiología, correspondiente a la Secretaría de Salud de México, la cual es una base abierta, actualizada diariamente con los reportes de los casos sospechosos y confirmados mediante prueba positiva para SARS-CoV-2 por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (<https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>).

Se procedió a la descarga de la base, la cual incluyó 215 656 pacientes con diagnóstico de COVID-19, actualizada al 23 de mayo de 2020. La base de datos cuenta con las siguientes variables: registro de identificación, origen (en o fuera de Unidades de Salud Monitoras de Enfermedades Respiratorias, no especificado), sector (sector salud o privado), entidad, unidad médica, sexo (hombre o mujer, no especificado), entidad de nacimiento, entidad de residencia, municipio, tipo de paciente (ambulatorio, hospitalizado o no especificado), si es hablante de lengua indígena, nacionalidad (mexicana, extranjera, no especificada), fecha de ingreso, fecha de inicio de síntomas, fecha de defunción (dado el caso), si el paciente se encuentra intubado (en ventilación mecánica), presencia de neumonía, edad, diabetes, asma, inmunosupresión, hipertensión arterial generalizada, comorbilidad cardiovascular, obesidad, enfermedad renal crónica, resultado de la prueba para SARS-CoV-2 (positivo, no positivo, pendiente) y si el paciente fue atendido en alguna unidad de cuidados intensivos.

Se seleccionaron los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de COVID-19, por la detección del SARS-CoV-2 mediante prueba de cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR).

De las variables mencionadas se procedió a incluir tipo de paciente, fecha de defunción, edad igual o menor de 18 años, diabetes, asma, inmunosupresión, hipertensión arterial generalizada, riesgo cardiovascular alto, obesidad, enfermedad renal crónica, si la atención se llevó a cabo en una unidad de terapia intensiva pediátrica y si se requirió intubación (ventilación mecánica). Estos datos fueron registrados por los médicos tratantes.

Análisis estadístico

Se limpió la base de datos para buscar datos aberrantes; la edad fue sustituida con un modelo de

regresión lineal ajustado por sexo en 10 pacientes. Las variables cualitativas (diabetes, asma, obesidad, riesgo cardiovascular y enfermedad renal crónica) mostraron menos de 0.5 % de valores perdidos, los cuales fueron sustituidos por la moda. La variable mortalidad no fue imputada.

Se realizó estadística descriptiva. Para evaluar si la variable edad tenía distribución normal, primero se emplearon pruebas mentales con el objetivo de determinar si la mediana estaba dentro de los intervalos de confianza de la media; si era simétrica y asintótica fue corroborada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, asumiendo un valor de $p > 0.05$ como normal. Mediante estas pruebas se definió qué edad tenía libre distribución, por lo que se resumió como mediana y rango intercuartílico (RIC 25-75 %). El resto de las variables cualitativas se resumieron como frecuencias y porcentajes.

Se llevó a cabo un modelo bivariado en el cual se usó chi cuadrada de Pearson; para evaluar la significación y relevancia clínicas de las variables se calcularon los riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %).

Para los modelos multivariados se usaron las variables que resultaron significativas en el modelo bivariado y se realizó otro modelo clínico en el que se incorporó la variable obesidad, con la finalidad de ajustar por la principal variable de confusión publicada en la literatura mundial. Para el análisis estadístico se utilizaron los *softwares* R y SPSS versión 25. Toda la inferencia estadística fue bilateral (de dos colas).

Resultados

Se estudiaron 11 405 niños con datos clínicos sugerentes de COVID-19, de los cuales 1443 (12.6 %) fueron positivos en la prueba de RT-PCR. Las características generales de ambas poblaciones se resumen en la Tabla 1.

Al analizar las características de los niños con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 encontramos una mediana de edad de ocho años (RIC 3-14); el sexo predominante fue el femenino. La neumonía se presentó en 9.8 %, 3.2 % tenía antecedente de inmunosupresión, 3.3 ingresó a una unidad de terapia intensiva pediátrica y 1.8 % requirió intubación y ventilación mecánica. La mortalidad fue de 1.9 % en comparación con 1.4 % de los niños en quienes no se confirmó el diagnóstico. Los niños positivos a SARS-CoV-2 tuvieron estadísticamente mayor edad,

menor frecuencia de neumonía y mayor porcentaje de obesidad (3 % *versus* 5.7 %).

En la Tabla 2 se observan los factores de riesgo para mortalidad en los pacientes con prueba de RT-PCR positiva; los principales fueron la edad menor de cuatro años, neumonía, inmunosupresión y riesgo cardiovascular, con RR de 3.8, 53.1, 10.6 y 5.4, respectivamente. El resto de las variables no demostraron resultados estadísticamente significativos, como se aprecia en la Figura 1.

En la Tabla 3 se describe el modelo multivariado, en el que se incluyeron las variables significativas en el modelo bivariado y se consideró a la muerte como variable dependiente. La edad, la inmunosupresión y el riesgo cardiovascular no mostraron ser factores independientes estadísticamente relacionados con la muerte.

El desarrollo de neumonía fue un factor independiente de riesgo, con RM 6.45 (IC 95 % 1.99, 20.89) y la intubación (uso de ventilación mecánica) tuvo una razón de momios de 8.75 (IC 95 % 3.23, 23.7).

El modelo ajustado conforme la obesidad mostró que esta variable no tuvo efecto significativo en el modelo multivariado, como se aprecia en la Figura 2.

Discusión

Aquí presentamos valores generales de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica mexicana con COVID-19, información que se obtuvo gracias al esfuerzo de los médicos mexicanos y a la Secretaría de Salud de México, que hicieron accesibles los datos para su análisis y publicación.

Durante el primer semestre de la pandemia se registraron 27 niños fallecidos, con una tasa de mortalidad de 1.9 %. Esta es la cifra más alta reportada en el mundo, por arriba de la de Estados Unidos, con 26 niños, y el Reino Unido, con 15 casos, y contrasta con la mortalidad de Corea del Sur, donde no se registraron casos.⁹⁻¹⁴ Sin duda, esta alta mortalidad debe alertar a la población, a las asociaciones de pediatría y a la propia Secretaría de Salud.

En este estudio, 11 405 niños presentaron diagnóstico sugerente de COVID-19, el cual se confirmó en 1443 niños (12.6 %), de los cuales 1416 presentaron sintomatología leve y fueron tratados ambulatoriamente, 3.3 % ingresó a terapia intensiva y 1.8 % requirió asistencia mecánica para la ventilación. Los niños mexicanos presentaron una evolución más tórpida que en las series informadas en otros países.^{15,16}

Tabla 1. Características generales de la población pediátrica con diagnóstico de COVID-19

Variable	Sospechosos (n = 11405)		Confirmados (n = 1443)	
	Mediana	RIC	Mediana	RIC
Edad (años)*	8	(3-14)	12	(5, 16)
	n	%	n	%
Sexo masculino**	5430	(47.6)	693	(48)
Neumonía**	1683	(14.8)	141	(9.8)
Diabetes**	91	(0.8)	16	(1.1)
Asma**	479	(4.2)	49	(3.4)
Inmunosupresión**	478	(4.2)	46	(3.2)
Enfermedad renal crónica**	95	(0.8)	13	(0.9)
Riesgo cardiovascular alto**	220	(1.9)	21	(1.5)
Obesidad**	341	(3)	82	(5.7)
Consumo de tabaco**	118	(1)	—	—
Ingreso a terapia intensiva**	412	(3.6)	48	(3.3)
Intubación**	294	(2.6)	26	(1.8)
Muerte**	165	(1.4)	27	(1.9)

*Comparación con U de Mann-Whitney. **Comparación con χ^2 .
Los datos resaltados en negritas muestran un valor de $p < 0.05$.

Tabla 2. Riesgo relativo para predecir mortalidad en pacientes confirmados con COVID-19. Modelo bivariado

Variable	Muertos (n = 27)		Vivos (n = 1416)		RR	Intervalo de confianza de 95 % (para RR)	
	n	%	n	%		Límite inferior	Límite superior
Edad < 4 años	14	51.9	299	21.1	3.88	1.847	8.185
Sexo masculino	12	44.4	681	48.1	0.86	0.41	1.84
Neumonía	23	85.2	118	8.3	53.1	18.62	151.3
Diabetes	0	0	16	1.1	NC	—	—
Asma	0	0	49	3.5	NC	—	—
Inmunosupresión	7	26	39	2.8	10.6	4.7	23.9
Enfermedad renal crónica	0	0	13	1	NC	—	—
Riesgo cardiovascular alto	2	7.4	19	1.3	5.4	1.4	21.4
Obesidad	3	11.1	79	5.6	2.1	0.64	6.75
Ingreso a terapia intensiva	7	26	41	16.7	1.63	0.73	3.6
Intubación	12	44.4	14	0.9	7.6	3.99	14.5

NC = no calculable.

A diferencia de lo descrito en influenza, en la que se considera al escolar como el principal diseminador de la enfermedad,¹⁷ en la pandemia de COVID-19 los niños no desempeñan un papel importante en la

transmisión, ya que se ha observado una tasa baja de ataque (RM = 0.23 comparada con la de adultos mayores de 60 años) y en los estudios de familia se ha registrado que solo en 5 % de los casos el caso

Tabla 3. Análisis multivariado de los principales factores de riesgo asociados a mortalidad en niños con COVID-19

Variable	Niños fallecidos (n = 27)					Intervalo de confianza de 95 % (para RM)	
	Mediana	(RIC)	B	EE	RM	Inferior	Superior
Edad en años	3	1-14	0.006	0.034	1.01	0.940	1.07
	n	%	B	EE	RM	Inferior	Superior
Neumonía	23	85.2	1.87	0.59	6.45	1.99	20.89
Inmunosupresión	7	26	0.98	0.56	2.66	0.88	8.03
Riesgo cardiovascular alto	2	7.4	1.15	0.92	3.1	0.52	19.1
Intubación	12	44.4	2.17	0.63	8.75	3.23	23.7

EE = error estándar, RM = razón de momios, RIC = rango intercuartil 25-75 %.

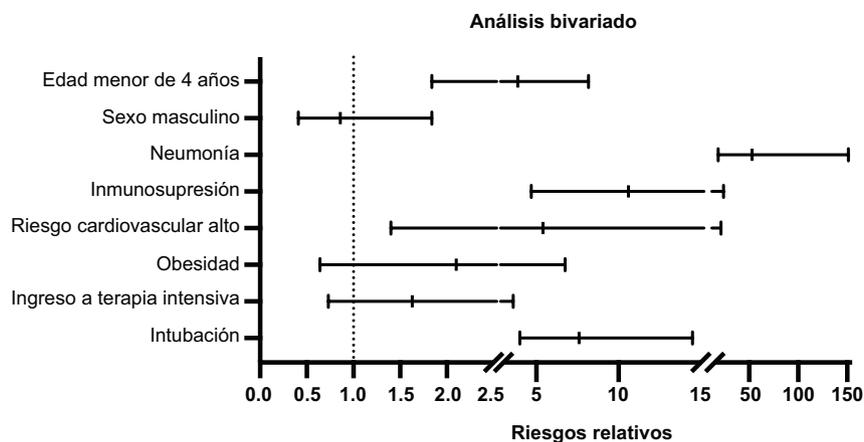


Figura 1. Modelo bivariado de riesgo de muerte en los pacientes con COVID-19 confirmada.

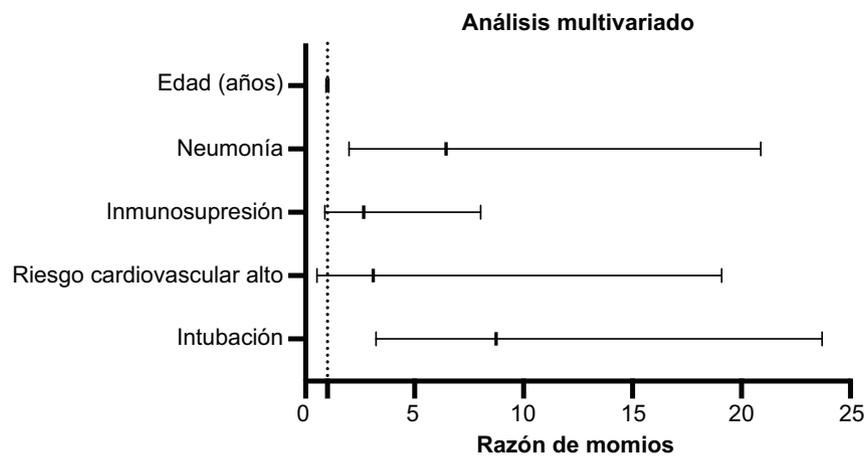


Figura 2. Resultados del modelo multivariado de los niños con COVID-19, en el que la variable dependiente fue la muerte.

índice se trata de un niño.¹⁸ Además, como la sintomatología en este grupo poblacional es leve, su carga viral es habitualmente baja.¹⁹ Estos datos son importantes para la planeación de la reincorporación a las actividades escolares.

En una serie de 25 niños en China no se encontró ningún caso de COVID-19 grave. En esa pequeña serie se mencionó que todos los pacientes fueron egresados sin complicaciones.²⁰ En nuestro estudio encontramos que la mortalidad se presentó en 1.9 %

de los niños infectados con SARS-CoV-2, entre quienes los más afectados fueron aquellos con algún tipo de inmunocompromiso o riesgo cardiovascular. Lo anterior corrobora los datos publicados en los que se estima que 3 % ingresará a las terapias intensivas; en nuestro estudio, 43 (3.3 %) requirieron ingresar a una unidad de terapia intensiva pediátrica.²

Otra serie de nueve casos reportados en China refirió que la neumonía constituyó la manifestación más grave; ninguno de los niños requirió intubación o murió.²¹ Las diferencias entre estas pequeñas series quizá se deben al tamaño de la muestra o a las diferencias en la población infantil entre los países. En México mostramos que la neumonía se presenta en 9.8 % de la población de pacientes con COVID-19. Sin embargo, la neumonía no es mayor que la que presentan los niños sin COVID-19, quienes tienen mayor incidencia de neumonía (14.1 %). No debemos olvidar que el inicio de la pandemia coincidió con el fin de la temporada invernal, en la que son frecuentes las infecciones respiratorias por otros agentes etiológicos como influenza y virus sincicial respiratorio. Esta puede ser la razón de la similitud en las cifras de neumonía por COVID-19 y no COVID-19 en la población pediátrica de México. Se ha reportado que hasta en 30 % de los pacientes sin neumonía clínica se observa imagen radiológica de vidrio despulido,²² por lo cual debe definirse la relevancia de la imagen radiológica para establecer el diagnóstico de neumonía.

Sin bien no se presenta mayor frecuencia de neumonía en los pacientes positivos a SARS-CoV-2, sí es más agresiva e incrementa 52 veces más el riesgo de morir que cuando no se desarrolla. Sin duda este dato es crucial, ya que al no haber fármacos eficaces contra SARS-CoV resulta imperativo monitorear estrechamente los requerimientos de oxígeno, buscar la mejor estrategia de apoyo mecánico a la ventilación, identificar marcadores de inflamación, realizar cultivos e identificar otros patógenos respiratorios que pudieran complicar el cuadro de COVID-19. En una cohorte de niños chinos, un estudio multicéntrico europeo y un metaanálisis mundial, el porcentaje de coinfecciones fue de 5.6, 5 y 6 %, respectivamente.^{9,15,21}

Aunque no existen ensayos clínicos que validen alguna estrategia farmacológica específica, el costo humano diario de la enfermedad se incrementa día a día, por lo que es preciso el inicio de tratamientos empíricos no completamente demostrados como el uso de antimaláricos, ivermectina, nitazoxanida, azitromicina y retrovirales.²³

Un aspecto destacable en nuestros resultados es la ausencia de relación entre obesidad y mortalidad, asociación común en adultos pero poco reportada en niños; en una cohorte de niños en Estados Unidos se registró como la principal comorbilidad (22 %)²⁴ y en 15 % de los niños que ingresaron a terapia intensiva por COVID en la Unión Europea y Canadá.¹¹ Llama la atención que en este estudio solo se encontró en 5.7 %, prevalencia menor a la reportada en la población infantil mexicana, que se estima de 35 %. Lo anterior puede atribuirse a que durante la atención en el servicio de urgencias no se registró esta condición.

Una fortaleza de nuestra investigación consistió en el origen de la información. La base de datos de la Dirección General de Epidemiología integra información de todos los pacientes atendidos en las unidades médicas de la República Mexicana, lo que ofrece datos que pueden analizarse para dar pie a investigaciones específicas, con cálculo de tamaño de muestras y mejores diseños, que corroboren nuevas hipótesis.

Una debilidad de esta base de datos es que se cuenta con poca información clínica, la cual incluso pudiera no ser precisa, como el diagnóstico de obesidad o la definición de inmunosupresión o riesgo cardiovascular, lo que favorece sesgos de ejecución. A pesar de ello, permite emitir los primeros pronósticos de la enfermedad y mostrar asociaciones causales con la mortalidad, como el desarrollo de neumonía. Estos datos son necesarios para el mejor entendimiento de COVID-19 y mejorar el tratamiento otorgado a los pacientes pediátricos;²⁵ además, podríamos considerarlos un reflejo de la atención actual y de los desenlaces en México.

Conclusiones

Los niños con COVID-19 tienen menor mortalidad que los adultos; sin embargo, la infección por el SARS-CoV-2 no es benigna y puede tener consecuencias fatales. En los niños con COVID-19 se debe tener especial atención a evitar la neumonía, por lo que el diagnóstico y el tratamiento oportunos, especialmente en niños menores de cuatro años, con riesgo cardiovascular o inmunosuprimidos, podrían ayudar a disminuir la mortalidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

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

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se apegaron 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 en cuanto a la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. En este documento no se indican datos que violen la privacidad ni derechos de los pacientes.

Bibliografía

1. Pathak EB, Salemi JL, Sobers N, Menard J, Hambleton IR. COVID-19 in children in the United States: intensive care admissions, estimated total infected, and projected numbers of severe pediatric cases in 2020. *J Public Health Manag Pract.* 2020;26:325-333.
2. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:469-477.
3. Leung C, Kwan Y, Ko P, Chiu SS, Loung P, Fong N, et al. Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics.* 2004;113:E535-543.
4. Al-Tawfiq JA, Kattan RF, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease is rare in children: An update from Saudi Arabia. *World J Clin Pediatr.* 2016;5:391.
5. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020;5:562-569.
6. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA.* 2020;323:1769-1770.
7. Patel AB, Verma A. Nasal ACE2 levels and COVID-19 in children. *JAMA.* 2020;323:2386-2387.
8. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB, Gómez-Acosta LM, Morales-Rúan MDC, Hernández-Ávila M, et al. Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en México, actualización de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Salud Publica Mex.* 2018;60:244.
9. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;24:100433.
10. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlino S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr.* 2020;174:882-889.
11. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2020;174:1-6.
12. Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society of Pediatric Infectious Diseases, Korean Society of Epidemiology, Korean Society for Antimicrobial Therapy, Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention, Korean Centers for Disease Control and Prevention. Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci.* 2020;35:1-11.
13. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Plishvili T, Skoff T. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:422-426.
14. Khan EA. COVID-19 in children: epidemiology, presentation, diagnosis and management. *J Pak Med Assoc.* 2020;70:S108-S112.
15. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanasa M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:1-9.
16. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145:e20200702.
17. Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:986-991.
18. Munro APS, Faust SN. Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school. *Arch Dis Child.* 2020;105:618-619.
19. Ludvigsson JF. Children are unlikely to be the main drivers of the COVID-19 pandemic – a systematic review. *Acta Paediatr.* 2020;109:1-6.
20. Bai K, Liu W, Liu C, Fu Y, Hu J, Qin Y, et al. Clinical analysis of 25 COVID-19 infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:e100-e103.
21. Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China—the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:707-713.
22. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382:1663-1665.
23. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;323:1824-1836.
24. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020;2019:e202430.
25. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020;92:747-754.

La revisión por pares pospublicación: otro control de calidad del registro científico en biomedicina

Mirna Martínez-Saucedo,¹ Samara Téllez-Camacho,² Guillermo Aquino-Jarquín,¹ Rocío Sánchez-Urbina³ y Javier T. Granados-Riverón^{1*}

¹Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática, Ciudad de México; ²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Jalisco; ³Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental, Ciudad de México. México

Resumen

La revisión por pares tradicional atraviesa por crecientes cuestionamientos, dado el aumento en el fraude científico detectado y la crisis de replicación que recientemente se ha presentado en la investigación biomédica. Investigadores, instituciones académicas y agencias de financiamiento activamente promueven el análisis del registro científico y se han desarrollado múltiples herramientas para lograrlo. Diferentes revistas biomédicas se fundaron con la revisión por pares pospublicación como característica; existen varias plataformas digitales que hacen posible este proceso. Asimismo, cada vez hay más revistas biomédicas que permiten comentar artículos publicados en sus sitios web, lo cual también es posible en repositorios de preimpresiones. Sumado a esto, las casas editoriales y los investigadores están usando ampliamente las redes sociales para la difusión y discusión de artículos, lo cual a veces culmina en refutaciones y retracciones.

PALABRAS CLAVE: Revisión por pares pospublicación. Redes sociales. Biomedicina.

Post-publication peer review: another sort of quality control of the scientific record in biomedicine

Abstract

Traditional peer review is undergoing increasing questioning, given the increase in scientific fraud detected and the replication crisis biomedical research is currently going through. Researchers, academic institutions, and research funding agencies actively promote scientific record analysis, and multiple tools have been developed to achieve this. Different biomedical journals were founded with post-publication peer review as a feature, and there are several digital platforms that make this process possible. In addition, an increasing number biomedical journals allow commenting on articles published on their websites, which is also possible in preprint repositories. Moreover, publishing houses and researchers are largely using social networks for the dissemination and discussion of articles, which sometimes culminates in refutations and retractions.

KEY WORDS: Post-publication peer review. Social networks. Biomedicine.

Correspondencia:

*Javier T. Granados-Riverón

E-mail: JavierTGranados@himfg.edu.mx

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21-02-2020

Fecha de aceptación: 10-03-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000078

Gac Med Mex. 2020;156:533-536

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La revisión por pares (*peer-review*) es el proceso que permite a la comunidad de investigadores procurar la calidad del registro científico. En un artículo previo¹ discutimos los mecanismos y los problemas más importantes que enfrenta en la actualidad el proceso de revisión por pares tradicional. En general, un panorama de alto volumen y bajo incentivo para los revisores ha condicionado un aumento en el material requerido para publicar un artículo, así como un incremento sustancial del tiempo para completar los procesos de evaluación, lo cual, en conjunto, ha potenciado el fraude científico.¹

Una vez publicado, un artículo pasa a formar parte del registro científico, a menos que sea retraído por los autores o el editor de la revista donde fue difundido. Como una reacción a los problemas inherentes a la revisión por pares, en los últimos años hemos sido testigos de una diversificación en los medios que permiten la evaluación de un artículo después de su publicación, la cual se ha denominado revisión por pares pospublicación.

En vista de la llamada “crisis de replicación”,² que ha llevado a sugerir que la mayor parte de la ciencia publicada es falsa,³ y de la progresiva reducción de recursos económicos disponibles, la necesidad del escrutinio del registro científico se ha vuelto más evidente que nunca para académicos, instituciones y agencias que financian la investigación.

Tradicionalmente, uno de los pocos medios para la evaluación de un artículo tras su publicación era la carta al editor. En este tipo de comunicaciones, uno o varios autores pueden expresar su reserva en cuanto al rigor, valor metodológico o validez de las conclusiones vertidas en un artículo. Sin embargo, este proceso suele ser lento y con frecuencia se encuentran grados variables de resistencia por parte de los editores de las revistas biomédicas, dado que potencialmente puede evidenciar defectos en la revisión y edición científica.

En las secciones siguientes, enumeramos los esfuerzos que en distintos frentes se llevan a cabo para hacer más rápida y eficiente la depuración del registro científico ya existente (Tabla 1).

Revistas y plataformas con revisión por pares pospublicación

A raíz de los problemas mencionados, inherentes al esquema clásico de publicación, diferentes entidades

han creado revistas que, de inicio, funcionaron bajo el esquema de revisión por pares pospublicación. F1000Research,⁴ las revistas Copernicus,⁵ MedEdPublish⁶ y Sci⁷ son los ejemplos más emblemáticos de esta modalidad y que, adicionalmente, promueven el concepto de revisión por pares abierta, en la que todo el intercambio de información, los cuestionamientos y sus respuestas se hacen públicos en la medida en que se generan, junto con todas las versiones sometidas por los autores a lo largo del proceso.

El creciente volumen de literatura científica que se publica diariamente hace muy difícil para un lector interesado en un tema específico estar al tanto de todos los avances en su campo. Esto motivó la creación de una plataforma dedicada a la revisión por pares pospublicación, F1000Prime.⁸ El contenido de este recurso es aportado por paneles de reconocidos investigadores convocados por invitación, quienes periódicamente someten recomendaciones de artículos que a su juicio son de trascendencia para su campo de estudio y merecen especial atención. Pubpeer,⁹ por otro lado, es otro recurso que permite la discusión y el análisis, incluso anónimo, de obra publicada. Existen ejemplos de detección de fraude científico que llevaron a retracciones de artículos gracias a este recurso.¹⁰ Adicionalmente, ciertas plataformas, cuyo propósito principal es otro, permiten la revisión por pares pospublicación, entre ellas Researchgate,¹¹ una red social de amplio uso entre los investigadores, en la cual los usuarios pueden comentar artículos que otros autores colocan en sus perfiles personales. Publons¹² es una plataforma diseñada para construir un perfil del investigador, en la que se incorpora producción científica en términos de artículos, patentes, así como revisiones pospublicación de literatura generada por otros investigadores. Finalmente, The Winnower,¹³ RIO, PubPub y ScienceOpen¹⁴ son soluciones para todas las etapas del proceso editorial, que incluyen naturalmente funcionalidades para la revisión por pares pospublicación.

Comentarios al calce de artículos en línea y repositorios de preimpresiones

Actualmente, la inmensa mayoría de las revistas científicas mantiene páginas de Internet en las cuales es posible consultar tablas de contenido de los números publicados, además del título, resumen y, en ocasiones gratuitamente o previo pago, el contenido de

Tabla 1. Direcciones en internet de los diferentes recursos para revisión por pares pospublicación mencionados en este artículo

Recurso	Dirección en internet	Descripción
F1000Research	https://f1000research.com/	Plataforma de publicación
Copernicus	https://publications.copernicus.org/	Publicación de revistas con RPPP
MedEdPublish	https://www.mededpublish.org/	Revista electrónica con la modalidad de RPPP
Sci	https://www.mdpi.com/journal/sci	Revista electrónica con la modalidad de RPPP
F1000Prime	https://f1000.com/	Servicio de recomendación de artículos
Pubpeer	https://pubpeer.com/	Plataforma en línea para la RPPP
Researchgate	https://www.researchgate.net/	Red profesional para científicos e investigadores
Publons	https://publons.com/	Plataforma para construir perfiles de investigadores
The Winnower	https://thewinnower.com/	Plataforma de publicación académica en línea de acceso abierto que emplea RPPP
RIO	https://riojournal.com/	Plataforma editorial académica
PubPub	https://www.pubpub.org/	Sitio que apoya en cada paso el proceso de publicación
ScienceOpen	https://www.scienceopen.com/	Plataforma de libre acceso que ayuda a investigadores a publicar
Arxiv	https://arxiv.org/	Servicio de distribución gratuito y abierto de artículos académicos
BioRxiv	https://www.biorxiv.org/	Servicio gratuito en línea de archivo y distribución de preimpresiones inéditas

RPPP = revisión por pares pospublicación.

cada artículo. Cada vez con más frecuencia, al calce de cada artículo, se incluyen secciones en las cuales los usuarios pueden dejar comentarios a la publicación. Generalmente, los comentarios pueden ser escritos previo inicio de sesión en el sistema de la revista o su casa editorial o bien en Twitter, Facebook u otras redes sociales. Dependiendo de la revista, estos comentarios son desplegados inmediatamente o previa aprobación por un moderador con el fin de limitar el uso de lenguaje ofensivo o inapropiado.

En una comunicación previa analizamos la importancia y las implicaciones del modelo de las preimpresiones en biomedicina.¹ En este artículo, esta modalidad requiere también mención, en el sentido de que en los repositorios de preimpresiones (es decir, sitios de Internet donde se almacenan y se distribuyen esas publicaciones) como Arxiv o BioRxiv, entre otros, se propicia una forma de revisión por pares pospublicación en la forma de comentarios al calce de cada preimpresión, similar al descrito en el párrafo anterior.

El impacto de las redes sociales

Los grandes avances en telecomunicaciones experimentados en las últimas décadas han propiciado el florecimiento explosivo de diversas redes sociales.

Las diferentes casas editoriales no han permanecido al margen de este fenómeno y actualmente no es inusual encontrar que revistas biomédicas administran cuentas en diferentes redes, especialmente en Twitter, Facebook e Instagram. Esta tendencia, un descendiente directo de las listas de contenidos que periódicamente envían las revistas científicas vía correo electrónico, ha agilizado enormemente la difusión de nuevos artículos entre los potenciales lectores. Adicionalmente, dado su amplísimo uso, gran parte de la discusión actual sobre publicaciones científicas ocurre al amparo de las redes sociales. Diversos estudios encuentran una correlación positiva entre tuits relativos a una publicación y las citas que obtiene.¹⁵⁻¹⁷

La potencia de las redes sociales como medios para la revisión pospublicación ha sido evidenciada: comentarios en Twitter desencadenaron procesos que culminaron en refutaciones y retracciones de artículos en la prestigiosa revista *Science*.¹⁸

Conclusiones y consideraciones finales

Las motivaciones para hacer una revisión por pares pospublicación de un artículo pueden ser variadas, por ejemplo, en la medida en que se dispone de

nuevas tecnologías, los hallazgos previos pueden ser interpretados en distintas formas: se generan nuevas observaciones que desacreditan su metodología o resultados, o la incapacidad para reproducir sus experimentos o resultados. Otra motivación es la selección de artículos con especial relevancia para el avance de un campo específico, resaltándolo sobre otros en apariencia similares.

Gracias al uso extendido y prevalente de Internet por los investigadores biomédicos y los consumidores de la literatura que generan, estamos asistiendo a la diversificación y al crecimiento orgánicos de recursos diseñados para crear, difundir y evaluar ciencia. Solo podemos esperar que esta enorme variedad de recursos, completa o parcialmente dedicados a la revisión por pares pospublicación, se incremente en el futuro cercano; su clasificación y descripción pueden ser confusas si no se considera cómo se originaron y cómo se transforman, ya que, parafraseando a Theodosius Dobzhansky, nada en biología tiene sentido, excepto a la luz de la evolución.¹⁹

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Fuentes de financiamiento

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

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. Aquino-Jarquín G, Valencia-Reyes JM, Silva-Carmona A, Granados-Riverón JT. Preimpresiones en biomedicina: ¿alternativa o complemento al modelo tradicional de publicación? *Gac Med Mex.* 2018;154:87-91.
2. Baker M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature.* 2016;533:452-454.
3. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005;2:e124-e124.
4. Kirkham J, Moher D. Who and why do researchers opt to publish in post-publication peer review platforms? - findings from a review and survey of F1000 Research. *F1000Res.* 2018;7:920.
5. Schmidt B, Ross-Hellauer T, van Edig X, Moylan EC. Ten considerations for open peer review. *F1000Res.* 2018;7:969.
6. *MedEdPublish. Med Teach.* 2015;37:794-796.
7. Rittman M, Vázquez F. Sci-An open access journal with post-publication peer review. *Sci.* 2019;1:1.
8. Bornmann L, Haunschild R. Do altmetrics correlate with the quality of papers? A large-scale empirical study based on F1000Prime data. *PLoS One.* 2018;13:e0197133-e0197133.
9. Teixeira-da Silva JA, Al-Khatib A, Dobránszki J. Fortifying the corrective nature of post-publication peer review: identifying weaknesses, use of journal clubs, and rewarding conscientious behavior. *Sci Eng Ethics.* 2017;23:1213-1226.
10. Koppers L, Wormer H, Ickstadt K. Towards a systematic screening tool for quality assurance and semiautomatic fraud detection for images in the life sciences. *Sci Eng Ethics.* 2017;23:1113-1128.
11. Meier A, Tunger D. Survey on opinions and usage patterns for the ResearchGate platform. *PLoS One.* 2018;13:e0204945.
12. Swiontkowski M. Publons: the next step in reviewer recognition. *J Bone Joint Surg Am.* 2019;101:1137.
13. Tattersall A. For what it's worth—the open peer review landscape. *Online Inf Rev.* 2015;39:649-663.
14. Tennant JP, Dugan JM, Graziotin D, Jacques DC, Waldner F, Mietchen D, et al. A multi-disciplinary perspective on emergent and future innovations in peer review. *F1000Res.* 2017;6:1151.
15. Eysenbach G. Can tweets predict citations? Metrics of social impact based on Twitter and correlation with traditional metrics of scientific impact. *J Med Internet Res.* 2011;13:e123.
16. Shuai X, Pepe A, Bollen J. How the scientific community reacts to newly submitted preprints: article downloads, Twitter mentions, and citations. *PLoS One.* 2012;7:e47523.
17. Chiang AL, Rabinowitz LG, Alakbarli J, Chan WW. Tu1108 social media exposure is independently associated with increased citations of publications in gastroenterology. *Gastroenterology.* 2016;150:S845.
18. Yeo SK, Liang X, Brossard D, Rose KM, Korzekwa K, Xenos MA, et al. The case of #arseniclife: blogs and Twitter in informal peer review. *Public Underst Sci.* 2017;26:937-952.
19. Dobzhansky T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *Am Biol Teach.* 1973;35:125-129.

Índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad/inflamación sistémica en pacientes con neumonía por COVID-19

Luis del Carpio-Orantes,^{1*} Sergio García-Méndez² y Sara N. Hernández- Hernández³

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 71, Departamento de Medicina Interna, Veracruz; ²Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Departamento de Enseñanza e Investigación, Oaxaca; ³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 24, Laboratorio Clínico, Veracruz. México

Resumen

Introducción: Existen índices hematológicos que correlacionan la severidad y predicen la mortalidad, principalmente en estados sépticos y de inflamación. **Objetivo:** Correlacionar los índices neutrófilo/linfocito (INL), plaqueta/linfocito (IPL) e inmunidad/inflamación sistémica (IIS) con la severidad de COVID-19. **Método:** Estudio descriptivo, analítico y retrospectivo de pacientes con neumonía por COVID-19, en quienes se analizaron INL, IPL e IIS. **Resultados:** Se incluyeron 100 pacientes, 54 hombres y 46 mujeres, con una media de 49.4 ± 19.3 años. Las medias de INL, IPL e IIS fueron 10.7 ± 10.9 , 290.1 ± 229.2 y $2.6 \pm 3.4 \times 10^9$, respectivamente. En 54 %, la neumonía fue leve y en 46 %, grave. En cuanto a los desenlaces hospitalarios, 75 % egresó por mejoría y 25 % falleció. Las medias de INL, IPL e IIS de los pacientes que fallecieron versus las de los pacientes que mejoraron fueron 20.4 ± 16.9 versus 7.5 ± 4.9 ($p = 0.001$), 417.1 ± 379.7 versus 247.7 ± 127.4 ($p = 0.038$) y 4.8 ± 6.1 versus $1.9 \pm 1.2 \times 10^9$ ($p = 0.030$), respectivamente. **Conclusión:** Los índices hematológicos en pacientes con neumonía por COVID-19 pueden ser empleados como predictores de severidad y pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Índice neutrófilo/linfocito. Índice plaquetas/linfocitos. Índice de inmunidad/inflamación sistémica. Neumonía. COVID-19.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia

Abstract

Introduction: There are hematological parameters that correlate severity and predict mortality mainly in septic and inflammatory states. **Objective:** To correlate the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic immune-inflammation index (SII) with COVID-19 severity. **Method:** Descriptive, analytical, retrospective study of patients with COVID-19 pneumonia, in which NLR, PLR and SII were analyzed. **Results:** One-hundred patients were included, 54 men and 46 women, with a mean age of 49.4 ± 19.3 years. NLR, PLR and SII means were 10.7 ± 10.9 , 290.1 ± 229.2 , and $2.6 \pm 3.4 \times 10^9$, respectively. In 54 %, pneumonia was mild, and in 46 %, severe. Regarding hospital outcomes, 75 % were discharged due to improvement and 25 % died. NLR, PLR and SII means of the patients who died versus the patients who improved were 20.4 ± 16.9 versus 7.5 ± 4.9 ($p = 0.001$), 417.1 ± 379.7 versus 247.7 ± 127.4 ($p = 0.038$) and 4.8 ± 6.1 versus $1.9 \pm 1.2 \times 10^9$ ($p = 0.030$), respectively. **Conclusion:** Hematological parameters can be used in patients with COVID-19-associated pneumonia as predictors of severity and prognosis.

KEY WORDS: Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Platelet-to-lymphocyte ratio. Systemic immune-inflammation index. Pneumonia. COVID-19.

Correspondencia:

*Luis del Carpio-Orantes
E-mail: neurona23@hotmail.com

Fecha de recepción: 07-07-2020

Fecha de aceptación: 23-07-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000485

Gac Med Mex. 2020;156:537-541

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Actualmente se emplea el índice de neutrófilo/linfocito (INL, recuento absoluto de neutrófilos/recuento absoluto de linfocitos), plaqueta/linfocito (IPL, recuento de plaqueta/número absoluto de linfocitos) y un tercer índice integrador de los dos previos, el índice de inmunidad e inflamación sistémica (IIS, integra los tres tipos celulares: plaquetas × neutrófilos/linfocitos). Existen otros de menor valía como el de albúmina/linfocito, que mide el índice pronóstico nutricional. Todos se han estudiado en cáncer como predictores de inflamación, disfunción endotelial, riesgo cardiovascular, mortalidad, supervivencia y recurrencia.¹

El INL o índice de Zahorec es el indicador de inflamación más estudiado en diversos escenarios clínicos: diversos tipos de cáncer, diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndromes coronarios, enfermedad cerebrovascular, tromboembolia pulmonar, entre otros; sin embargo, por sí solo no ha demostrado ser de gran utilidad, aunado a que ha sido difícil tener un punto de corte preciso.²⁻⁵

De igual forma, el IPL es un índice de inflamación que intenta predecir el pronóstico y severidad de los cuadros agudos, ha sido empleado principalmente en sepsis y en enfermedades que cursan con inflamación crónica.³⁻⁵

El IIS es un reflejo de la conjugación de los dos primeros. Surgió por la necesidad de evaluar la homeostasis entre el proceso inflamatorio del hospedero y su sistema inmunológico. Se ha empleado principalmente en oncología y en el estudio de la sepsis.⁶

Una de las ventajas de estos índices es que utilizan elementos sencillos como el recuento de las diversas líneas celulares hemáticas fácilmente obtenibles en la citometría hemática, además de su bajo costo y reproducibilidad. La principal desventaja estriba en la necesidad de obtener puntos de corte, ya que suelen variar de una población a otra.

Un estudio realizado con base en el metaanálisis NHANES, que incluyó a 9427 sujetos, demostró puntos de corte para el INL acordes con la raza: 1.76 para la raza negra, 2.08 para hispanos y 2.24 para la raza caucásica. El promedio general fue 2.15.⁷

En condiciones inflamatorias diversas se han reportado valores del INL (el más estudiado) > 10 en casos de sepsis, > 5 en patologías oncológicas y > 3 en enfermedades cardiovasculares severas; los resultados fueron variables de acuerdo con el proceso estudiado, lo cual aplica a los otros índices comentados.^{7,8}

COVID-19, enfermedad caracterizada por cuadro respiratorio leve o neumonía grave, afecta a adultos jóvenes seguidos de adultos mayores; los principales factores de riesgo son la existencia de cardiopatía, hipertensión o diabetes. Los pacientes con neumopatía crónica tienen poca afectación. Sin embargo, existen reportes de individuos sanos que han fallecido a causa de la enfermedad, sin que se disponga siempre de elementos predictores de severidad como los marcadores de proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D y ferritina, entre otros, por lo que establecer marcadores más accesibles constituye una preocupación actual.⁹

En un estudio realizado en China con 116 pacientes afectados de COVID-19 se encontró INL de 2.91 (1.87-4.83) e IPL de 169.0 (123.5-245.6). En un subgrupo de pacientes graves (n = 27) se registró INL de 8.71 (3.77-14.44) e IPL de 246.0 (167.9-456.7). Un subgrupo más específico, que incluyó a los pacientes graves en terapia intensiva, mostró INL de 14.44 (6.89-27) e IPL de 235.4 (185.1-573.9), lo que indica que la disminución de los linfocitos y el aumento de INL son las anomalías más evidentes relacionadas con la gravedad de la enfermedad y la clasificación clínica.¹⁰

Método

Estudio descriptivo, analítico y retrospectivo de pacientes adultos que ingresaron con neumonía por COVID-19 entre abril y mayo de 2020 al Hospital General de Zona 71 “Benito Coquet Lagunes”, el cual depende de la Delegación Veracruz Norte del Instituto Mexicano del Seguro Social. La confirmación se realizó por PCR-RT cuantitativa para SARS-CoV-2 con kit SuperScript™ III Platinum™ One Step Quantitative RT-PCR System (Invitrogen, Massachusetts, Estados Unidos), en el Laboratorio Central de Epidemiología de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica Nacional. Se registraron los datos generales de los pacientes y de la citometría hemática inicial y se calcularon INL, IPL e IIS. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS y consistió en la comparación estratificada por desenlace hospitalario y la correlación de variables.

Resultados

Se incluyeron 100 pacientes consecutivos con diagnóstico confirmado de COVID-19, 46 (46 %) mujeres y 54 (54 %) hombres, con una media de edad de 49.4 ± 19.3 años. La media de leucocitos fue

10 103.0 ± 4289.0 células/mm³; la de neutrófilos, 8509.3 ± 4216.0 células/mm³; y la de linfocitos, 1112.7 ± 585.4 células/mm³. En cuanto a los índices hematológicos empleados para medir gravedad, la media del INL fue 10.7 ± 10.9; la del IPL, 290.1 ± 229.2; y la del IIS, 2.6 ± 3.4 × 10⁹ (Tabla 1).

En relación con el tipo de neumonía, 54 (54 %) de los pacientes tuvieron neumonía leve y 46 (46 %), neumonía grave. En cuanto a los desenlaces hospitalarios, 75 (75 %) de los pacientes egresaron por mejoría clínica y 25 (25 %) fallecieron durante la estancia hospitalaria (Tabla 1).

En el análisis comparativo de las variables demográficas, de laboratorio y tipo de neumonía, estratificadas por desenlace hospitalario (egreso por mejoría o fallecimiento intrahospitalario), los resultados fueron los siguientes: la media de edad fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron durante la estancia hospitalaria (45.9 ± 18.6 *versus* 60.0 ± 17.5 años, $p = 0.001$) y la proporción de mujeres que fallecieron fue mayor, con tendencia a ser estadísticamente significativa (Tabla 2).

En relación con las variables de laboratorio, la media de leucocitos fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron, pero no fue significativamente distinta: 11 629.6 ± 6423.6 *versus* 9594.1 ± 3190, $p = 139$. La media de neutrófilos fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron y tuvo tendencia a ser significativa estadísticamente: 10 466.8 ± 6204.1 *versus* 7856.8 ± 3093.6, $p = 0.053$. Por el contrario, las medias de linfocitos y plaquetas fueron menores en los pacientes que fallecieron en comparación con las de los pacientes que egresaron por mejoría; ambas diferencias tuvieron significación estadística: 628.8 ± 419.3 ($p = 0.001$) y 1274.0 ± 544.5, respectivamente (Tabla 2).

Las medias de los índices hematológicos fueron mayores en el grupo de pacientes que fallecieron y las diferencias fueron significativas estadísticamente. La media del INL fue 20.4 ± 16.9 en los pacientes que fallecieron *versus* 7.5 ± 4.9 en los pacientes que mejoraron ($p = 0.001$). La media de IPL fue 417.1 ± 379.7 en los pacientes que fallecieron *versus* 247.7 ± 127.4 en los pacientes que mejoraron ($p = 0.038$). Finalmente, la media del IIS fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron *versus* la de los pacientes que mejoraron (4.8 ± 6.1 *versus* 1.9 ± 1.2, $p = 0.030$, respectivamente).

Respecto al análisis de correlación entre las variables demográficas, los índices hematológicos de gravedad y el tipo de neumonía, como se esperaba se encontraron r altas y significativas entre los tres

Tabla 1. Variables en 100 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19

Variable	Valor
Edad en años (media ± DE)	49.4 ± 19.3
Sexo, n (%)	
Mujeres	46 (46)
Hombres	54 (54)
Variables de laboratorio (media ± DE)	
Leucocitos, células/mm ³	10 103.0 ± 4289.0
Neutrófilos, células/mm ³	8509.3 ± 4216.0
Linfocitos, células/mm ³	1112.7 ± 585.4
Plaquetas, células/mm ³	258 548.0 ± 127,947.2
Índices hematológicos de gravedad (media ± DE)	
Índice neutrófilo/linfocito	10.7 ± 10.9
Índice plaqueta/linfocito	290.1 ± 229.2
Índice inmunidad-inflamación sistémica	2.6 ± 3.4 × 10 ⁹
Tipo de neumonía por COVID-19, n (%)	
Neumonía leve	54 (54)
Neumonía grave	46 (46)
Desenlace hospitalario, n (%)	
Mejoría	75 (75)
Fallecimiento	25 (25)

índices (Tabla 3); así como r moderadas, pero significativas entre INL y presencia de neumonía grave (0.523, $p = 0.001$), entre INL y fallecimiento (0.533, $p = 0.001$) y entre tipo de neumonía y fallecimiento (0.626, $p = 0.001$). Finalmente, encontramos asociaciones bajas, pero estadísticamente significativas, entre sexo femenino y fallecimiento (0.209, $p = 0.037$), entre edad y fallecimiento (0.321, $p = 0.001$) y entre IIS y neumonía grave (0.204, $p = 0.042$).

Discusión

Son escasos los estudios que abordan los índices hematológicos en relación con COVID-19 y el comentado que demostró utilidad de INL e IPL en relación con severidad de la enfermedad es de los más ilustrativos en esta pandemia.¹⁰ Nuestros resultados involucran un tercer índice que integra los anteriores, la inmunidad y la inflamación sistémicas, el cual tiene mayor peso al explorar ambas áreas del huésped y que de indicar un desequilibrio puede relacionarse con mayor gravedad de la enfermedad y mal pronóstico.

De igual forma que en investigaciones anteriores en torno a los índices, fue difícil establecer un punto de corte, si bien se corroboró que entre mayores sean los valores se relacionan con mayor gravedad, lo cual

Tabla 2. Análisis comparativo de las variables estudiadas estratificadas por desenlace hospitalario en 100 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19

Variable	Mejoría (n = 75)	Fallecimiento (n = 25)	p
Variables demográficas			
Edad en años	45.9 (18,6)	60.0 (17.5)	0.001*
Sexo, n (%)			
Mujeres	30 (40.0)	16 (64.0)	0.063*
Hombres	45 (60.0)	9 (36.0)	0.063*
Tipo de neumonía por COVID-19, n (%)			
Neumonía leve	54 (72.0)	0 (0.0)	0.001*
Neumonía grave	21 (28.0)	25 (100.0)	0.001*
Variables de laboratorio (media ± DE)			
Leucocitos, células/mm ³	9594.1 ± 3190.4	11 629.6 ± 6423.6	0.139**
Neutrófilos, células/mm ³	7856.8 ± 3093.6	10 466.8 ± 6204.1	0.053**
Linfocitos, células/mm ³	1274.0 ± 544.5	628.8 ± 419.3	0.001**
Plaquetas, células/mm ³	275 450.6 ± 113 072.5	207 840.0 ± 156 637.7	0.021**
Índices hematológicos de gravedad (media ± DE)			
Índice neutrófilo/linfocito	7.5 ± 4.9	20.4 ± 16.9	0.001**
Índice plaqueta/linfocito	247.7 ± 127.4	417.1 ± 379.7	0.038**
Índice inmunidad-inflamación sistémica	1.9 ± 1.2 × 10 ⁹	4.8 ± 6.1 × 10 ⁹	0.030**

*t de Student.

** χ^2 con prueba exacta de Fisher.**Tabla 3. Análisis de correlación de variables hematológicas de gravedad con desenlace hospitalario en 100 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19**

Variable	Sexo femenino	Edad	INL	IPL	IIIS	Neumonía grave	Fallecimiento
Sexo							
r	1.000						
p							
Edad							
r	0.060 [§]	1.000					
p	0.552						
Índice neutrófilo/linfocito							
r	0.625 [§]	0.185 [£]	1.000				
p	0.521	0.660					
Índice plaqueta/neutrófilo							
r	-0.068 [§]	0.030 ^{££}	0.441 [£]	1.000			
p	0.501	0.771	0.001				
Índice inmunidad-inflamación sistémica							
r	-0.033 [§]	0.097 [£]	0.737 [£]	0.705 [£]	1.000		
p	0.742	0.338	0.001	0.001			
Neumonía grave							
r	0.155*	0.512 [£]	0.523 [£]	0.182 [£]	0.204 [£]	1.000	
p	0.125	0.001	0.001	0.069	0.042		
Fallecimiento							
r	0.209*	0.321 [§]	0.533 [§]	0.199 [§]	0.176 [§]	0.626 [§]	1.000
p	0.037	0.001	0.001	0.047	0.079	0.001	

INL = índice neutrófilo/linfocito, INL = índice plaqueta/linfocito, IIIS = índice inmunidad-inflamación sistémica.

§Correlación de Spearman. £Correlación de Pearson. *Correlación de phi.

se puede extrapolar a los pacientes con neumonía por COVID-19. De forma secundaria se exponen otros datos interesantes como mayor mortalidad en las mujeres y en personas de edad avanzada, así como

desarrollo de neumonía grave en quienes presentan IIIS elevado. Son necesarias más investigaciones que exploren la relación de los índices analizados en otras poblaciones afectadas por COVID-19.

Conclusiones

INL, IPL e IIS constituyen índices que pueden ser empleados como predictores de severidad y desenlace hospitalario en pacientes con neumonía por COVID-19. En forma secundaria, pueden traducir un proceso inflamatorio grave y una pérdida de la homeostasis del sistema inmunitario, que conllevan cuadros clínicos graves y mal pronóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

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

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro

de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

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

Bibliografía

1. Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán-González JO, Lagunas-Alvarado MG, Martínez-Zavala N, Reyes-Franco I, et al. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Med Int Mex.* 2017;33:303-309
2. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102:5-14.
3. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, Foulis AK, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. *A Glasgow Inflammation Outcome Study.* *Eur J Cancer.* 2011;47:2633-2641.
4. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20:6212-6222.
5. Gürol G, Çiftci IH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroglu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol.* 2015;25:521-525.
6. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:1300-1306.
7. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One.* 2014;9:e112361.
8. Urrejola GI, Bambs CE, Espinoza MA, Gellona J, Zúñiga AM, Molina ME, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II reseca. *Rev Med Chile.* 2013;141:602-608.
9. Del Carpio-Orantes L. Del 2019-nCoV al COVID-19, caracterizando la enfermedad. *Med Int Mex.* 2020;36:414-417.
10. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta.* 2020;507:174-180.

Cáncer de mama en Jalisco. Análisis espacial de la mortalidad en 2010-2017

Igor M. Ramos-Herrera,¹ Antonio Reyna-Sevilla,^{1*} Miguel E. González Castañeda,²
Juan D. Robles-Pastrana,² Dulce D. Herrera-Echauri² y César A. González-Rivera²

¹Centro Universitario de Ciencias de la Salud; ²Centro Universitario de Ciencias Sociales y Humanidades, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

Resumen

Introducción: En 2017, el INEGI reportó 84 142 defunciones por tumores malignos en México y la Organización Mundial de la Salud indicó que la tasa de mortalidad por cáncer de mama en 2018 fue de 11.2 por 100 mil mujeres. **Objetivo:** Mostrar la tendencia de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres según municipio y región sanitaria de Jalisco en el periodo 2010-2017. **Método:** Estudio analítico en el que se estimaron tasas estandarizadas de mortalidad y riesgos relativos por municipio de residencia de 3873 mujeres. Se utilizó estadística espacial de dispersión y tendencia central. **Resultados:** La tasa de mortalidad aumentó de 10.7 a 13.0 por 100 mil mujeres en el periodo 2010-2017. Los valores más altos se encontraron en los municipios de Chapala (21.2) y Guadalajara (19.5), la tasa de mortalidad aumentó en cuatro de cada 10 municipios y el riesgo relativo fue hasta 50 veces mayor en algunos del occidente y centro de Jalisco. **Conclusiones:** Se observó un incremento de 1.0 % anual, aunque territorialmente diferenciado. Los resultados representan una oportunidad para mejorar los procesos de detección y diagnóstico oportunos, así como para garantizar la cobertura de los servicios.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias de mama. Riesgo relativo. Registros de mortalidad. Localización geográfica de riesgo.

Breast cancer in Jalisco: a spatial analysis of mortality in the 2010-2017 period

Abstract

Introduction: In 2017, INEGI reported 84,142 deaths from malignant tumors in Mexico, while the World Health Organization indicated that the breast cancer mortality rate in 2018 was 11.2 per 100,000 women. **Objective:** To show the trend of breast cancer mortality in women by municipality and health region of Jalisco in the 2010-2017 period. **Method:** Analytical study in which standardized mortality rates and relative risks of 3873 women were estimated by municipality of residence. Dispersion and central tendency spatial statistics were used. **Results:** The mortality rate increased from 10.7 to 13.0 per 100,000 women in the 2010-2017 period. The highest values were found in the municipalities of Chapala (21.2) and Guadalajara (19.5); the mortality rate increased in four out of every 10 municipalities, and relative risk was up to 50-fold higher in some of the western and central Jalisco municipalities. **Conclusions:** An annual increase of 1.0 % was observed, although it was territorially differentiated. The results represent an opportunity to improve timely detection and diagnostic processes, as well as to guarantee the coverage of services.

KEY WORDS: Breast neoplasms. Relative risk. Mortality records. Geographical risk location.

Correspondencia:

*Antonio Reyna-Sevilla

E-mail: gs.antonioreyna@gmail.com

Fecha de recepción: 19-09-2019

Fecha de aceptación: 23-01-2020

DOI:10.24875/GMM.20005546

Gac Med Mex. 2020;156:542-548

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Uno de los mayores desafíos en términos de salud pública en México son las enfermedades crónicas degenerativas, como las neoplasias.^{1,2} En 2017, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), se atribuyeron 84 142 defunciones a tumores malignos, es decir, 12 % de mortalidad en la población general.³ Entre ellos, el cáncer de mama (CaMa) en mujeres mexicanas representa la causa de muerte más frecuente desde 2006.^{1,4} En parte, lo anterior podría ser explicado por el número de diagnósticos que se realizan cada año; hasta cuatro de cada 10 casos en mujeres entre 30 y 50 años resultan ser CaMa.⁵ Además, la Organización Panamericana de la Salud indica que en 2018 la tasa de mortalidad por CaMa en México fue de 11.2 por 100 mil mujeres,⁶ lo que ciertamente representa una disminución importante a la reportada en 2012: 17.1 defunciones por 100 mil mujeres.⁷ Sin embargo, aun con los esfuerzos para reducir tal magnitud, que algunos autores atribuyen a las mejoras en los procesos de diagnóstico o acceso a tratamiento oncológico,² la mayoría de los casos en México se diagnostica en fases avanzadas (estadios clínicos II-b a IV),⁸⁻¹⁰ con diferencias entre los estados o municipios, lo cual incrementa el riesgo de mortalidad por CaMa en las mujeres.^{8,11}

Este panorama epidemiológico ha impulsado, entre otras cosas, el desarrollo de investigaciones enfocadas en determinar la magnitud y tendencias del CaMa en México, pero en menor proporción las de variaciones geográficas y focalización de la mortalidad. Se conocen estudios epidemiológicos que incluyen el análisis de datos correspondientes a largos periodos, por ejemplo, entre siete y 31 años,^{2,5,12-17} desarrollados en los estados^{5,13-15,18} o municipios;¹³ aunque no todos referentes a CaMa. Entre las principales contribuciones de esas investigaciones destacan estimaciones actualizadas sobre la mortalidad, evaluación del progreso de los servicios de prevención, detección y tratamiento, establecidos en la NOM-041-SSA2-2011;¹⁹ así como la determinación de necesidades de intervención y mejora de dichos aspectos.^{2,5}

Sin embargo, significativamente existen menos análisis que incorporen una perspectiva territorial, por ejemplo, para reconocer la distribución y variación de patrones espaciales asociados con el CaMa, identificar lugares donde se requiere anticipar y garantizar la cobertura de servicios de salud de mujeres en riesgo de padecerlo, o bien, focalizar acciones de

prevención secundaria,²⁰ como lo establece la NOM-041-SSA2-2011,¹⁹ y con ello mejorar los procesos involucrados en la detección temprana, diagnóstico oportuno y tratamientos especializados.

En este sentido, la epidemiología espacial, que incluye una perspectiva territorial en sus herramientas de análisis, puede contribuir a generar evidencia complementaria a los estudios sobre tendencias de mortalidad por CaMa mediante el análisis de la distribución espacio-temporal de enfermedades o causas de muerte, mapeo de lugares de mayor riesgo o identificación de patrones en diferentes escalas territoriales.^{21,22} Este aspecto resulta de suma importancia para respaldar la toma de decisiones²² y la asignación de recursos (materiales y humanos) asociados con la prevención secundaria,¹⁴ con la finalidad de reducir, en última instancia, desigualdades en salud.²²

Objetivo

Mostrar desde un enfoque de la epidemiología espacial y salud pública, la tendencia espacio-temporal en años recientes del riesgo que tienen las mujeres de Jalisco de morir por CaMa, así como analizar las diferencias geográficas de las tasas de mortalidad por municipio y región sanitaria en el estado durante el periodo 2010-2017.

Método

Se llevó a cabo un diseño analítico y transversal, dada la fuente secundaria consultada para la obtención de datos y la agrupación de estos en áreas geográficas para análisis y comparación. En la primera etapa se obtuvieron estadísticas de mortalidad de 2010 a 2017 relacionadas con CaMa en mujeres según municipio de residencia, obtenidas del Registro Estatal de Cáncer de la Secretaría de Salud de Jalisco. Dichos datos fueron georreferenciados considerando los 125 municipios en Jalisco, según el Marco Geoestadístico Nacional del INEGI,²³ así como las 13 regiones sanitarias que integran dicha demarcación territorial, de acuerdo con datos oficiales de esa Secretaría.

Con base en los datos georreferenciados, una segunda etapa consistió en estimar tasas de mortalidad estandarizadas por municipio y año.²⁴ Para ello se utilizó el método empírico de suavizado de Bayes, con la finalidad de evitar una representación espuria en la magnitud y distribución geográfica de las tasas, cuyo efecto se produce por las diferencias en el tamaño de la población según la unidad espacial de

análisis utilizada (municipio).²⁴ En dicho cálculo se utilizaron proyecciones oficiales de población femenina mayor de 20 años por municipio a través de la herramienta Cubos Dinámicos de la Dirección General de Información en Salud.²⁵ Adicionalmente, se estimaron otros indicadores para el análisis de la mortalidad por CaMa: riesgo relativo y razón de incremento (RI) entre 2010 y 2017; ambos fueron representados en mapas por municipio y región sanitaria.

En una tercera etapa se estimó la variabilidad y tendencia (aumento o disminución) de la tasa estandarizada de mortalidad mediante regresión lineal. Además, para identificar la magnitud y diferencias geográficas de las tasas calculadas se utilizó estadística espacial, esto es, se obtuvieron medidas de dispersión, tendencia central y direccional (elipse de desviación estándar) para determinar en qué municipios se concentraron los valores más altos, cuáles fueron los que registraron incremento o decremento de 2010 a 2017, y para definir áreas de mayor riesgo de mortalidad por CaMa.

Resultados

En Jalisco, según la fuente utilizada, se registraron 3873 defunciones por CaMa de 2010 a 2017, reportadas únicamente en 119 municipios (95.2 %), lo que se traduce en una tasa cruda de 12.2 por 100 mil mujeres mayores de 20 años. En la Figura 1 se muestra el análisis de regresión lineal, donde destaca una tendencia ascendente en los fallecimientos por CaMa ($p < 0.05$); además, se identificó un incremento total de 17 % según la tasa de mortalidad correspondiente a 2010-2017.

Por otra parte, en la Figura 2 es posible observar la magnitud y distribución geográfica de la tasa de mortalidad según municipio de residencia al momento de la defunción (2010-2017), cuyos valores oscilaron entre 5.3 y 21.2 por 100 mil mujeres mayores de 20 años. Como resultado, los municipios de Chapala y Guadalajara presentaron una tasa estandarizada hasta dos veces mayor que el promedio municipal (valores superiores atípicos): 21.2 y 19.5 defunciones por 100 mil mujeres mayores de 20 años, respectivamente. Dichos municipios pertenecen a las regiones sanitarias La Barca y Guadalajara, localizadas en la zona central del estado.

En el mapa de la Figura 3 se presenta la variabilidad geográfica de la tasa de mortalidad entre 2010 y 2017 por municipio y región sanitaria (RI); como resultado, se puede apreciar que en 68 municipios (54.4 %) la mortalidad disminuyó, en otros siete municipios (5.6 %) no hubo cambio, mientras que la mortalidad aumentó hasta 90 veces en los 50 municipios

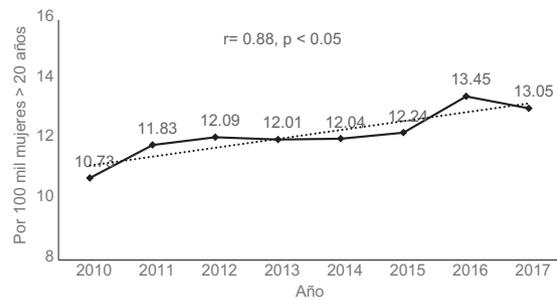


Figura 1. Tendencia en la tasa estandarizada de mortalidad por cáncer de mama en Jalisco, 2010-2017. Fuente: elaboración propia con base en estadísticas de mortalidad por cáncer de mama en mujeres atendidas en la Secretaría de Salud de Jalisco.

restantes (40 %); esto último se registró principalmente en las regiones sanitarias del centro (Zapopan, Guadalajara, Tonalá) y en dirección al noreste de Jalisco (Tepatitlán, Lagos de Moreno).

Mediante la estimación del RR de mortalidad por CaMa según área de residencia (Figura 4) se identificaron 50 municipios (40 %) en los cuales dicho indicador fue > 1 , pero el RR aumentó más de 50 veces particularmente en 12 municipios (9.6 %). Dichos resultados se pueden apreciar en el mapa de la Figura 4, desde la zona occidente (Región Sanitaria VIII-Puerto Vallarta Costa Norte) hacia el noreste de Jalisco (Región Sanitaria III-Tepatitlán), lo cual forma una franja que atraviesa transversalmente todo el estado. Más aún, el análisis mediante la elipse de desviación estándar corrobora esta tendencia espacial (Figura 5), lo cual indica la zona donde la tasa de mortalidad por CaMa fue más alta en comparación con otros municipios; de hecho, dicha delimitación explica 83.6 % ($n = 3240$) de las defunciones registradas en el periodo de estudio (isoconcentración). Adicionalmente, en el mapa de la Figura 5 se pueden observar los resultados de la tendencia espacial, lo que implica una delimitación asociada con baja y alta mortalidad por CaMa, independientemente de los límites político-administrativos (municipios y regiones sanitarias) en Jalisco, con orientación suroeste-noreste.

Discusión

Entre 2010 y 2017, la mortalidad por CaMa en Jalisco aumentó 17 %. Sin embargo, únicamente en cuatro de cada 10 municipios se observó esta tendencia, cuya ubicación se identificó desde el occidente hacia el centro del estado, donde el RR aumentó hasta 50 %. Por ello, consideramos que la concentración y

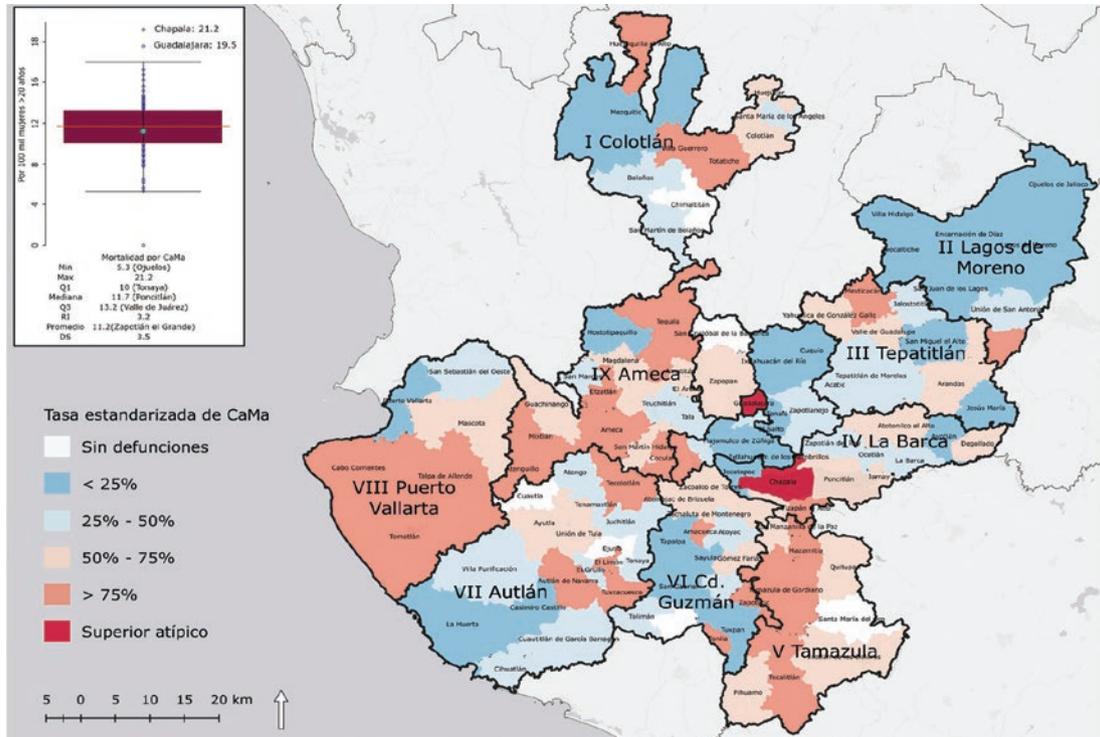


Figura 2. Magnitud y distribución geográfica de la tasa estandarizada de mortalidad por cáncer de mama según municipio de residencia, Jalisco 2010-2017. Fuente: elaboración propia con base en estadísticas vitales de mortalidad por cáncer de mama en mujeres atendidas en la Secretaría de Salud de Jalisco, así como con base en el Marco Geoestadístico Estatal y Municipal de Jalisco.²³

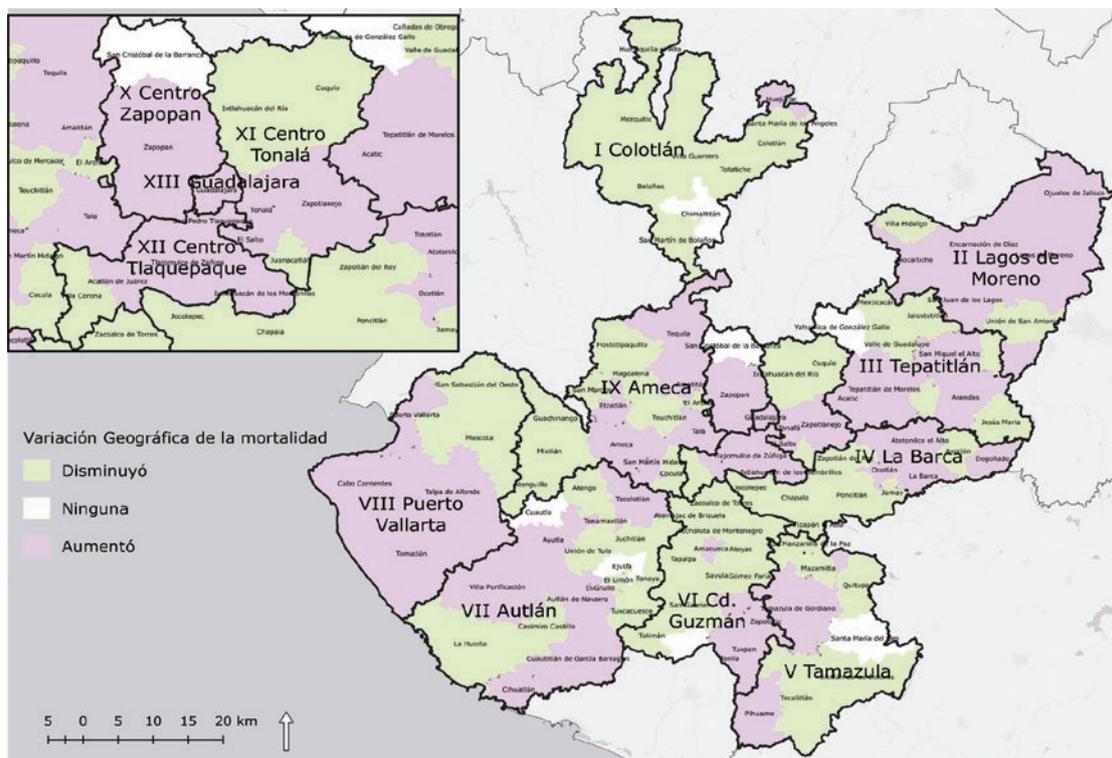


Figura 3. Variación geográfica del incremento de la mortalidad por cáncer de mama entre 2010 y 2017 según municipio de residencia, Jalisco. Fuente: elaboración propia con base en estadísticas vitales de mortalidad por cáncer de mama en mujeres atendidas en la Secretaría de Salud de Jalisco, así como con base en el Marco Geoestadístico Estatal y Municipal de Jalisco.²³

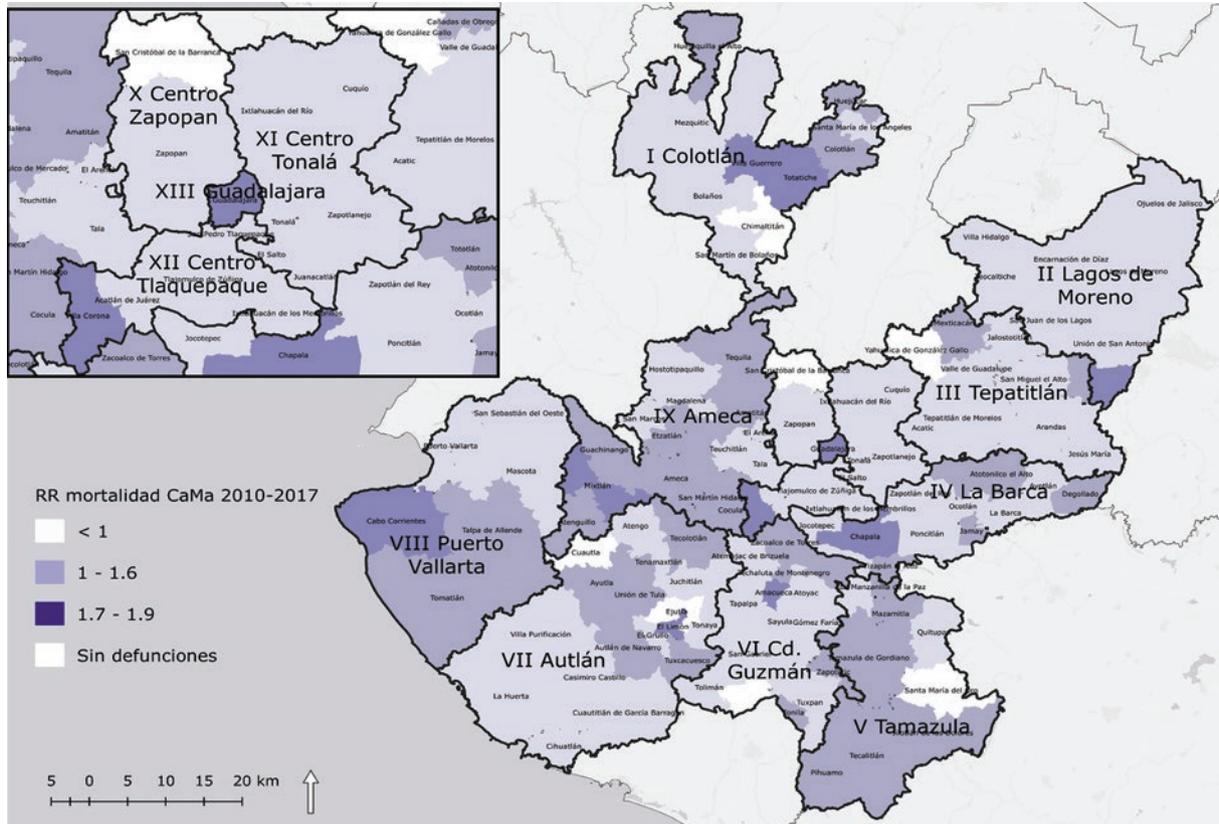


Figura 4. Distribución geográfica del riesgo relativo de mortalidad por cáncer de mama según municipio de residencia, Jalisco 2010-2017. Fuente: elaboración propia con base en estadísticas vitales de mortalidad por cáncer de mama en mujeres atendidas en Salud de Jalisco, así como con base en el Marco Geoestadístico Estatal y Municipal de Jalisco.²³

dispersión de la mortalidad por CaMa representa una oportunidad para reconocer los municipios donde se requiere mejorar los procesos de detección y diagnóstico clínico oportunos, como lo establece la NOM-041-SSA2-2011,¹⁹ dado que constituyen focos que explican la mortalidad en determinados contextos^{8,10} en los cuales puede existir mayor cercanía a los servicios de diagnóstico y tratamiento del CaMa.

Aun cuando la Organización Mundial de la Salud reportó una disminución de la mortalidad por CaMa en mujeres mexicanas, recientemente se ha evidenciado un incremento real.^{2,10,12,13,15-17} Como ejemplo, de 1990 a 2013, la mortalidad aumentó 15 % en Jalisco,⁵ el cual, incluso, ha sido uno de los estados con tasas más elevadas en comparación con otros de la República Mexicana.¹⁵ De tal forma, dicho panorama es consistente con los resultados aquí reportados, aun cuando desde 2007 se ofrece atención gratuita y tratamientos óptimos en todos los estadios de CaMa como parte del programa Gastos Catastróficos del Seguro Popular.⁸ Por esa razón, consideramos que el incremento de la mortalidad en Jalisco podría estar

relacionado con deficiencias en los procesos de detección y diagnóstico clínico de CaMa, aunado a la baja respuesta de las mujeres a los programas preventivos del CaMa,¹² o a mayor disponibilidad y acceso a servicios de salud;^{2,13} más allá de los factores de riesgo conocidos.^{5,8}

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición²⁶ reportó en Jalisco una de las coberturas de mamografía — como método de detección precoz— más bajas del país, 29.3 % menos en comparación con estados del norte, donde la proporción de mujeres que se realizan el estudio de tamizaje fue cuatro de cada 10.²⁶ Por ello, es de suponer que el estadio clínico al momento del diagnóstico generalmente se realice en etapas avanzadas de la enfermedad (estadios IIb a IV), como sucede en otros estados de México,⁸⁻¹⁰ lo que limita el pronóstico y las posibilidades de supervivencia.^{4,28} Así, es posible suponer que el estadio clínico y el proceso de detección podrían explicar la magnitud de la mortalidad por CaMa reportada en Jalisco en años recientes.¹² Según Roche, Skinner & Weinstein,¹¹ los diagnósticos en fases avanzadas son consecuencia

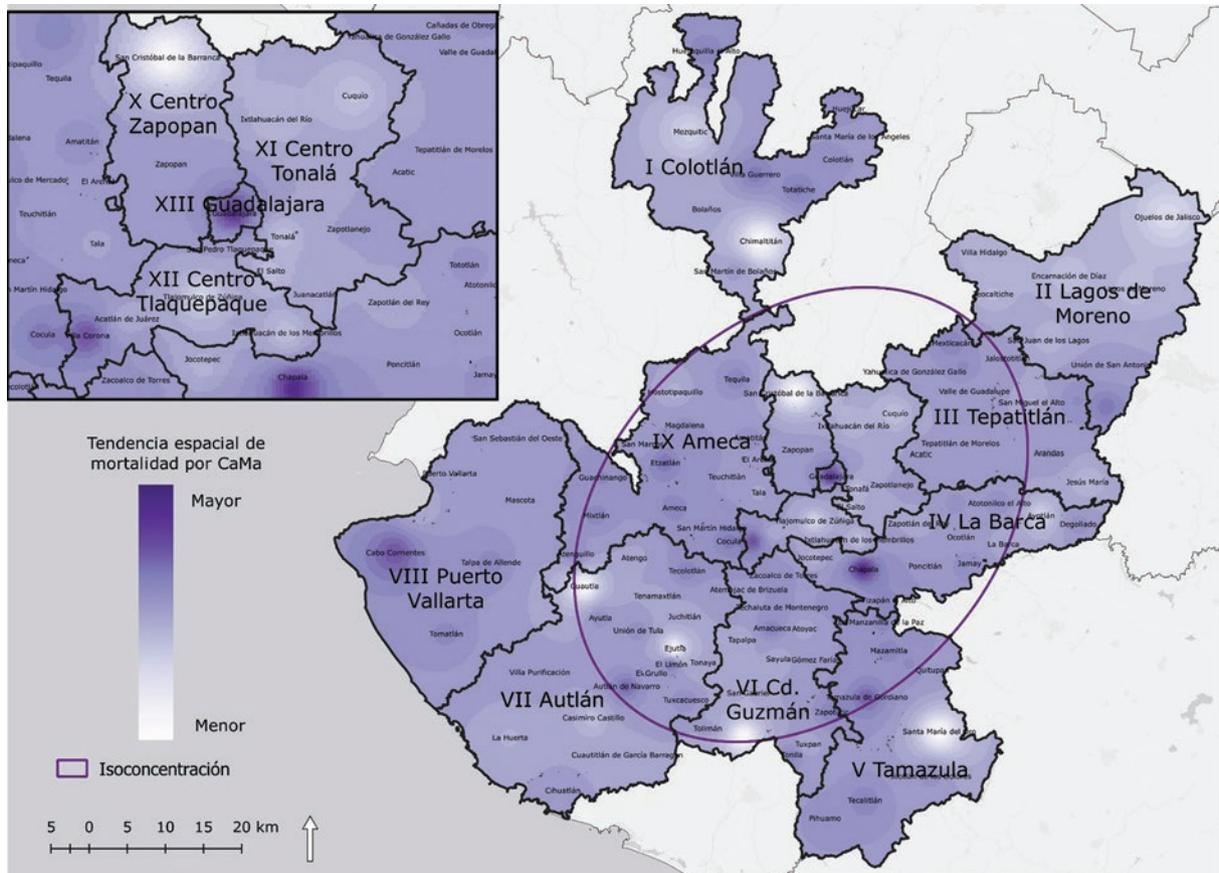


Figura 5. Tendencia espacial de la mortalidad por cáncer de mama en el contexto de los municipios y regiones sanitarias de Jalisco. Fuente: elaboración propia con base en estadísticas vitales de mortalidad por cáncer de mama en mujeres atendidas en la Secretaría de Salud de Jalisco, así como con base en el Marco Geoestadístico Estatal y Municipal de Jalisco.²³

de la poca efectividad de las acciones dirigidas a detectar tempranamente la enfermedad. Por lo tanto, nuestros resultados definen, en principio, a Chapala y Guadalajara como los municipios donde se requiere evaluar las acciones destinadas a prevenir, detectar y ofrecer tratamiento especializado para reducir la carga de mortalidad por CaMa.

Una de las estrategias más efectivas para el control y vigilancia epidemiológica del CaMa, según el reporte mundial sobre cáncer, es la prevención secundaria, la cual se refiere a detectar la enfermedad en etapas premalignas.²⁰ En este sentido, nuestros resultados podrían servir de base para organizar programas de detección, mejorar procesos de diagnóstico y garantizar un tratamiento oportuno, como lo establece la NOM-041-SSA2-2011,¹⁹ en municipios de mayor riesgo desde el occidente hasta la zona centro de Jalisco. Ello con la finalidad de minimizar los problemas relacionados con la mortalidad por CaMa, como el retraso en el diagnóstico, el inicio del tratamiento oncológico, o bien, las desigualdades geográficas.

Por otra parte, es necesario considerar algunas limitaciones relacionadas con el uso de datos de una fuente secundaria, en los cuales podría existir subregistro de las defunciones analizadas, si bien la calidad en el registro de defunciones ha mejorado significativamente en México en los últimos años.² De hecho, la información presentada puede servir para dilucidar el desafío que enfrenta la Secretaría de Salud de Jalisco en torno a la magnitud y variabilidad de la mortalidad por CaMa en los municipios, aunado a la carga financiera que implica el diagnóstico y tratamiento. Otra limitante estriba en el análisis de datos retrospectivos de varios años, por lo que su interpretación debe realizarse con cautela.

En conclusión, destacamos tres aspectos importantes:

- Primero, se identificaron municipios donde la mortalidad se incrementó en el periodo 2010-2017 (40 %), desde el centro hacia el noreste de Jalisco, en los cuales se sugiere evaluar los procesos involucrados en la prevención, detección,

diagnóstico clínico y disponibilidad de tratamientos especializados.

- Segundo, se identificaron municipios (9.6 %), desde el occidente hacia el centro, en los cuales es necesario promover con mayor énfasis servicios de mastografía para detectar precozmente la enfermedad, dado que, según el área de residencia, el RR se incrementó hasta 50 veces.
- Finalmente, mediante el uso de datos georreferenciados y herramientas geográficas, se identificaron áreas de riesgo o prioritarias que requieren atención para acometer desigualdades en la atención de las mujeres.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los funcionarios de la Secretaría de Salud de Jalisco por proporcionar los datos necesarios para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para elaborar este artículo.

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. Lozano R, Gómez H, Pelcastre B, Ruelas M, Montañez J, Campuzano J, et al. Carga de la enfermedad en México, 1990-2010. Nuevos resultados y desafíos. México: Centro de Investigación en Sistemas de Salud; 2013.

2. Torres-Sánchez LE, Rojas-Martínez R, Escamilla-Núñez C, de la Vara-Salazar E, Lazcano-Ponce E. Tendencias en la mortalidad por cáncer en México de 1980 a 2011. *Salud Publica Mex.* 2014;56:473-491.
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [sitio web]. México: Estadísticas a propósito del Día Mundial contra el Cáncer (4 de febrero). Datos nacionales. [Comunicado de prensa]; 2018.
4. De la Vara-Salazar E, Suárez-López L, Ángeles-Llerenas A, Torres-Mejía G, Lazcano-Ponce E. Mortalidad por cáncer de mama en México: niveles, evolución y tendencias 1980-2009. En Lazcano-Ponce E, Escudero-de los Ríos P, Uscanga-Sánchez S, editores. *Cáncer de mama. Diagnóstico, tratamiento, prevención y control.* México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2014.
5. Gómez-Dantés H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana-Héctor L, Silverman-Retana O, Montero P, González-Robledo MC, et al. The burden of cancer in México, 1990-2013. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):118-131.
6. Organización Panamericana de la Salud [sitio web]. EE. UU.: Situación de salud en las Américas: indicadores básicos; 2018.
7. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Programa de acción específico. Prevención y control del cáncer de la mujer 2013-2018. México: Secretaría de Salud; 2014.
8. Cárdenas-Sánchez J, Erazo-Valle Solís AA, Arce-Salinas C, Barga-Illó-Rocha JE, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G, et al., editores. *Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.* México: Elsevier. 2017.
9. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cir Ciruj.* 2017;85:201-207.
10. Chávarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PER, Knaul F, Mohar A, Finkelstein DM, et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol.* 2012;13:e335-e343.
11. Roche LM, Skinner R, Weinstein RB. Use of a geographic information system to identify and characterize areas with high proportions of distant stage breast cancer. *J Public Heal Manag Pract.* 2002;8:26-32.
12. Ramos-Herrera I, González-Castañeda E, Reyna-Sevilla A, Robles-Pastrana JD, García-Sandoval C. Mortalidad por cáncer de mama en Jalisco: un análisis espacio temporal a nivel municipal. *UniverSalud.* 2016;12:37-54.
13. Aguayo AG, Jiménez PL, Celis RA, Canales MJ. Mortalidad por cáncer de mama. Tendencia y distribución geográfica, 1981-2001. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008;46:367-374.
14. Palacio ML, Lazcano PE, Allen LB, Hernández AM. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Publica Mex.* 2009;51:208-219.
15. De la Vara-Salazar E, Suárez-López L, Ángeles-Llerenas A, Torres-Mejía G, Lazcano-Ponce E. Tendencias de la mortalidad por cáncer de mama en México, 1980-2009. *Salud Publica Mex.* 2011;53:385-393.
16. Anaya RM, Vallejo RV, Flores ML, Pérez SM. Female breast cancer incidence and mortality in Mexico, 2000-2010. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:1477-1479.
17. Bosetti C, Rodríguez T, Chatenoud L, Bertuccio P, Levi F, Negri E, et al. Trends in cancer mortality in Mexico, 1981-2007. *Eur J Cancer Prev.* 2011;20:355-363.
18. Navarrete-Valero C, Navarrete-Vázquez C. Mortalidad por cáncer mamario, prostático y cervicouterino, años perdidos y costos de los programas. México, 2013 a 2016. *Gac Med Mex.* 2018;154:665-670.
19. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. México: Diario Oficial de la Federación; 2011.
20. Stewart BW, Wild CW. *World Cancer Report 2014.* EE. UU.: World Health Organization; 2014.
21. Roquette R, Painho M, Nunes B. Spatial epidemiology of cancer: a review of data sources, methods and risk factors. *Geospat Health.* 2017;12:504.
22. Kirby RS, Delmelle E, Eberth JM. Advances in spatial epidemiology and geographic information systems. *Ann Epidemiol.* 2017;27:1-9.
23. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [sitio web]. México: Marco geoestadístico, junio; 2018.
24. Center for Spatial Data Science [sitio web]. Illinois, Chicago: GeoDa: an introduction to Spatial Data Analysis; 2018.
25. Secretaría de Salud [sitio web]. México: Dirección General de Información en Salud. Población. Cubos Dinámicos; 2019.
26. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Síntesis ejecutiva. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.

Asociación de factores de riesgo independientes con fracaso posextubación en pacientes desconectados de la ventilación mecánica

Martín Santibañez-Velázquez,^{1*} Gabriela Medina-García¹ y María E. Ocharán-Hernández²

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades; ²Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Coordinación de Investigación. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Aun con adecuado protocolo de desconexión de la ventilación mecánica (DVM), el procedimiento falla en 15 a 30 % de los casos. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre factores de riesgo independientes y fracaso posextubación en pacientes con DVM en una unidad de cuidados intensivos. **Método:** Estudio de cohorte, longitudinal, prospectivo, analítico, que incluyó pacientes sometidos a ventilación mecánica por más de 24 horas y que fueron extubados. Se obtuvieron reportes preextubación de hemoglobina, albúmina, fósforo, índice cintura-cadera y puntuación SOFA. Se definió como fracaso de extubación al reinicio de la ventilación mecánica en 48 horas o menos. **Resultados:** Se extubaron 123 pacientes, 74 hombres (60 %); la edad promedio fue de 50 ± 18 años. Ocurrió fracaso de extubación en 37 (30 %). Como factores de riesgo independientes se asoció hipoalbuminemia en 29 (23.8 %, RR = 1.43, IC 95 % = 1.11-1.85) e hipofosfatemia en 18 (14.6 %, RR = 2.98, IC 95 % = 1.66-5.35); se observaron dos o más factores de riesgo independientes en 22.7 % (RR = 1.51, IC 95 % = 1.14-2.00). **Conclusiones:** Identificar los factores de riesgo independientes antes de la DVM puede ayudar a reducir el fracaso de la extubación y la morbimortalidad asociada.

PALABRAS CLAVE: Desconexión. Ventilación mecánica. Fracaso de extubación. Factores de riesgo independientes.

Association of independent risk factors with post-extubation failure in patients undergoing mechanical ventilation weaning

Abstract

Introduction: Even with an adequate mechanical ventilation weaning (MVW) protocol, the procedure fails in 15 to 30 % of cases. **Objective:** To assess the association between independent risk factors (IRFs) and post-extubation failure in patients undergoing MVW in an intensive care unit. **Method:** Longitudinal, prospective, analytical cohort study in patients on mechanical ventilation for more than 24 hours and who were extubated. Pre-extubation reports of hemoglobin, albumin, phosphorus, waist-hip ratio and SOFA score were obtained. Extubation failure was defined as resumption of mechanical ventilation within 48 hours or less. **Results:** 123 patients were extubated, out of whom 74 were males (60 %); average age was 50 ± 18 years. Extubation failure occurred in 37 (30 %). Hypoalbuminemia was associated as an independent risk factor in 29 (23.8 %, RR = 1.43, 95 % CI = 1.11-1.85) and hypophosphatemia was in 18 (14.6 %, RR = 2.98, 95 % CI = 1.66-5.35); two or more IRFs were observed in 22.7 % (RR = 1.51, 95 % CI = 1.14-2.00). **Conclusions:** Identifying independent risk factors prior to MVW can help reduce the risk of extubation failure and associated morbidity and mortality.

KEY WORDS: Weaning. Mechanical ventilation. Extubation failure. Independent risk factors.

Correspondencia:

*Martín Santibañez-Velázquez
E-mail: sanvemart2@gmail.com

Fecha de recepción: 21-08-2019

Fecha de aceptación: 30-01-2020

DOI: 10.24875/GMM.20005479

Gac Med Mex. 2020;156:549-555

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La ventilación mecánica (VM) se emplea con la finalidad de brindar apoyo ventilatorio a los pacientes que, por alguna patología o intoxicación por agentes biológicos, químicos o físicos, presentan insuficiencia respiratoria aguda con alteraciones severas en el intercambio de gases (disoxia) y no logran cubrir las demandas metabólicas de oxígeno, con peligro inminente de pérdida de la vida.^{1,2}

El retiro de la VM continúa siendo un problema importante en las unidades de cuidados intensivos.^{3,4} El retraso innecesario en la discontinuación de la VM incrementa las complicaciones, la morbimortalidad y los costos hospitalarios.^{5,6} Aun con un adecuado protocolo de desconexión de la VM, el fracaso de la extubación (FE) persiste en 15 a 30 % de los casos.^{7,8} En las guías europeas se incluye un valor de la presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) ≥ 150 mm Hg entre los criterios para valorar el retiro de la ventilación mecánica.^{9,10}

El FE se define como la necesidad de apoyo mecánico de la ventilación durante las primeras 48 horas posextubación; la extubación se califica como exitosa si se tolera por más de este tiempo.^{11,12}

Los factores de riesgo relacionados con el FE han sido investigados y reportados en diferentes estudios;^{13,14} entre ellos se encuentra la obesidad, que restringe la movilidad de la caja torácica y modifica los volúmenes pulmonares durante la ventilación mecánica, con lo que incrementa tres veces el riesgo de FE.¹⁵⁻¹⁷

En México, en 2016 se reportó una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 72.5 % en adultos de 20 años y más.¹⁸

Los pacientes de las unidades de cuidados intensivos cursan con anemia de diferentes grados; se ha reportado que aquellos con < 7.5 g/dL de hemoglobina tienen dos veces más riesgo de FE.¹⁹ De igual forma, debido al incremento de la respuesta metabólica al trauma y la pérdida intestinal de proteínas, estos pacientes cursan con hipoalbuminemia, la cual se asocia tres veces más a ventilación mecánica prolongada.²⁰ La hipofosfatemia es un trastorno electrolítico frecuente en las unidades de cuidados intensivos y se asocia a debilidad muscular del diafragma y músculos intercostales, la cual ocasiona decremento del volumen corriente en la respiración espontánea e incrementa al doble el riesgo de FE.^{21,22}

La presente investigación se realizó con el objetivo de conocer si la asociación de anemia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia y obesidad visceral, considerados factores de riesgo independientes, incrementa el riesgo de FE en pacientes de unidades de cuidados intensivos a quienes se retira la ventilación mecánica, asociación que ha sido poco investigada.

Método

Se estudió una cohorte prospectiva y longitudinal de pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, correspondiente al Instituto Mexicano del Seguro Social, entre el 1 de mayo de 2018 y el 1 de mayo de 2019. El proyecto fue autorizado por el comité local de investigación, con el registro 2018-3501-047.

Previo firma de carta de consentimiento informado por los pacientes o sus representantes legales, se incluyeron aquellos en protocolo de retiro de la VM que reunieron los siguientes criterios de inclusión: edad de 16 a 75 años, con VM por más de 24 horas y menos de 20 días en modalidad de presión de soporte, presión positiva continua de la vía aérea y ventilación mecánica sincronizada intermitente; con medición del índice cintura-cadera, reporte de hemoglobina, albúmina y fósforo previo a la extubación; pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos; con evaluación secuencial de fallas orgánicas y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ≤ 9 .

El retiro de la VM y la extubación del paciente fueron indicados por el médico tratante. Una vez que el paciente fue extubado se registró la gasometría arterial preextubación, así como los niveles de albúmina, hemoglobina y fósforo y se observó la evolución del paciente durante las primeras 12, 24 y 48 horas. La tolerancia o no de la extubación fue valorada por el médico tratante en turno, quien decidió si el paciente era reintubado o no.

Se registró extubación exitosa si el paciente la toleraba por más de 48 horas y FE si el paciente fue reintubado en un periodo ≤ 48 horas. Se registró la causa de la reintubación, la realización de traqueostomía, el tiempo de estancia y el motivo del egreso.

Al final se analizó la asociación del desenlace de la extubación con los factores de riesgo independientes. En la Figura 1 se muestra el diseño de la investigación.

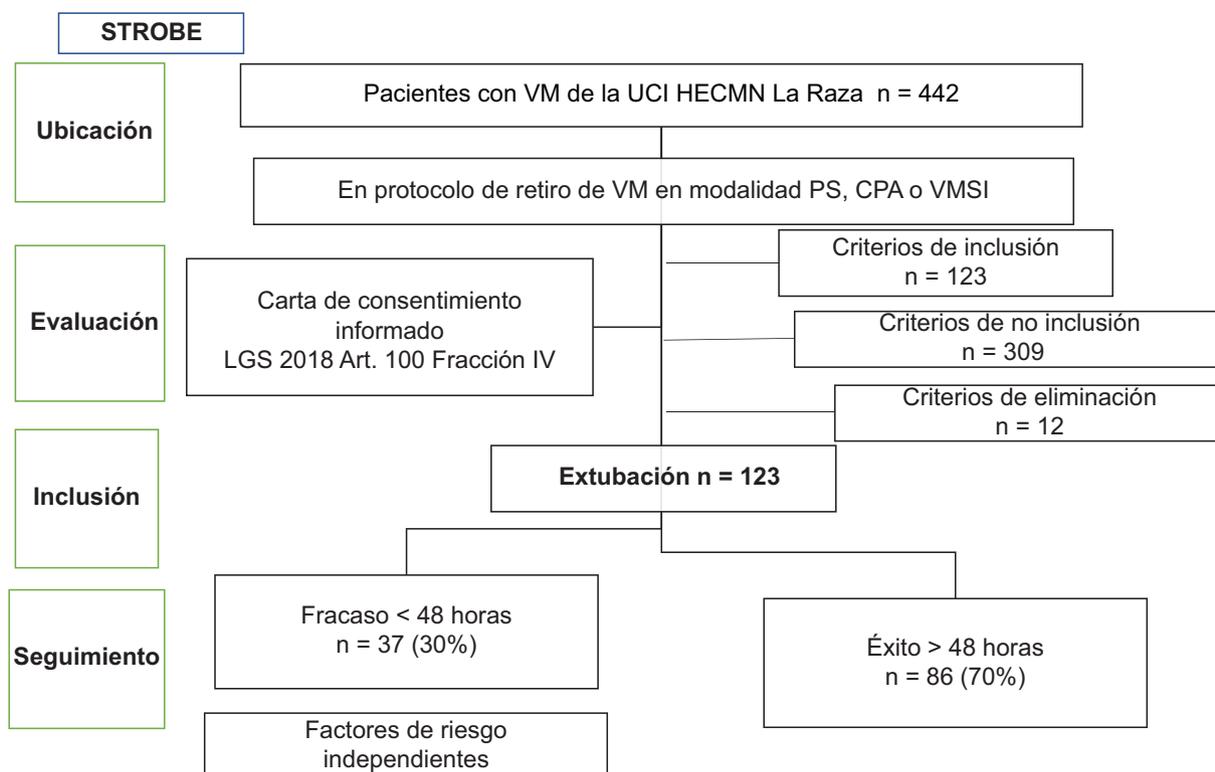


Figura 1. Algoritmo del desarrollo de la investigación. VM = ventilación mecánica, UCI HECMN La Raza= Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza. PS = presión de soporte, CPA = presión positiva continua, VMSI = ventilación mecánica sincronizada intermitente.

Se calcularon frecuencias y porcentajes de las variables categóricas y se llevó a cabo análisis bivariado con la prueba de χ^2 de Pearson $p < 0.05$.

Se determinó media, desviación estándar e intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %) de las variables cuantitativas con distribución normal; se obtuvo mediana y rangos intercuartílicos (RIC) de las variables de libre distribución. Finalmente, se realizó análisis de regresión logística múltiple y se calculó el exponencial de beta para conocer el riesgo de FE.²³

Resultados

Se estudiaron 123 participantes con retiro de la ventilación mecánica y que reunieron los criterios de inclusión, 64 hombres (60 %) y 49 mujeres (40 %), con media de edad de 55 ± 15.9 años y 44 ± 18.4 años, respectivamente. En relación con las características antropométricas se encontró estatura promedio de 1.68 ± 0.077 cm y 1.56 ± 0.075 cm, peso promedio de 80 ± 15.0 kg y 73 ± 14.7 kg, índice cintura-cadera de 1.0 ± 0.21 y 0.87 ± 0.17 , respectivamente para hombres y mujeres. Se encontró obesidad

visceral en 33 hombres (26.8 %) y 28 mujeres (22.7 %).

En 74 pacientes (60 %) se registraron causas quirúrgicas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos: sepsis abdominal en 23 (19 %), posoperatorio de cirugía de tórax en 14 (12 %), laparotomía exploradora en 13 (11 %) y posoperatorio de nefrectomía en cinco (4 %). En 49 paciente (40 %) se registraron causas no quirúrgicas: neumonía intrahospitalaria en 12 (10 %), síndrome coronario agudo en 10 (9 %), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en seis (5 %) y neumonía adquirida en la comunidad en seis (5 %).

Los pacientes tuvieron una puntuación SOFA media de 6 ± 2 a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos; las causas de ingreso y los datos demográficos se muestran en la Tabla 1.

Se registraron los parámetros bioquímicos y gaseométricos previos a la extubación (Tabla 2).

Se encontró que en 78 pacientes (63.4 %) el tiempo con VM osciló de uno a cinco días; en 33 (26.8 %), de seis a 11 días; en 12 (9.7 %), de 12 a 18 días. En cuanto a los modos de VM antes de la extubación, en 57 pacientes (46.3 %) se registró presión de soporte,

Tabla 1. Características demográficas de 123 pacientes con retiro de la ventilación mecánica y causas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos

Variable	Hombre (n = 74, 60 %)		Mujer (n = 49, 40 %)	
	n	%	n	%
Edad				
> 60 años	43	35	25	20
< 60 años	31	25.2	24	19.5
Obesidad visceral	33	26.8	28	22.8
Sedentarismo	60	48.8	34	27.6
Tabaquismo	48	39	11	8.9
Hipertensión arterial sistémica	37	30	18	14.6
Diabetes tipo 2	25	20.3	14	11.4
Síndrome coronario agudo	15	12.2	2	1.8
Insuficiencia renal crónica	8	6.5	5	4.1
Enfermedad inmunológica	3	2.4	5	4.1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5	4.1	1	0.8
Causas quirúrgicas	44	36	30	25
Sepsis abdominal	13	10.6	10	8.1
Posoperados de cirugía torácica	8	6.5	6	4.9
Laparotomía exploradora	7	5.7	6	4.9
Causas no quirúrgicas	30	25	19	16
Neumonía intrahospitalaria	8	6.5	4	3.3
Síndrome coronario agudo	9	7.3	1	0.8
SIRA	3	2.4	3	2.4

SIRA = síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

con FE en 18 (14.6 %), RR = 1.09, IC 95 % = 0.64-1.87; en 55 (44.7 %) se registró presión positiva continua de la vía aérea, con FE en 16 (13 %), RR = 0.95, IC 95 % = 0.55-1.65; y ventilación mecánica intermitente sincronizada en 11 (8.9 %), con FE en tres (2.4 %), RR = 0.89, IC 95 % = 0.32-2.45. Durante el protocolo de retiro de la VM, 113 pacientes (91 %) se pasaron a tubo en T, de los cuales 34 (26.8 %) presentaron FE (RR = 1.00, IC 95 % = 0.89-1.12). No se indicó tubo en T a 10 pacientes, tres (2.4 %) de estos presentaron FE (RR = 0.99, IC 95 % = 0.27-3.64). Los factores de riesgo de la población estudiada que presentó FE se muestran en la Tabla 3.

En la presente investigación, 37 pacientes fueron extubados con una relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ (30 %), de los cuales 12 % presentó FE.

Aun cuando se realizó adecuado protocolo para el retiro de la VM, ocurrió FE en 37 pacientes (30 %), sin diferencia significativa entre los sexos (RR = 1.11, IC 95 % = 0.82-1.50, $p = 0.485$).

Se realizó análisis de regresión logística de los factores de riesgo independientes considerados en el

FE; los resultados se muestran en la Tabla 4. Los factores de riesgo independientes incluidos fueron hipoalbuminemia, hipofosfatemia y la asociación de dos o más factores de riesgo ($p = 0.013$):

$$y = -0.302 + (0.913) + (1.33) + (0.788)$$

La probabilidad más alta de FE fue de 37 %.

Las principales causas que justificaron la reintubación en la población estudiada durante las primeras 12 a 48 horas po sextubación se muestran en la Figura 2.

De los pacientes que presentaron FE, 17 (14 %) egresaron sin VM, 11 (9 %) con VM, 10 con traqueostomía (8 %) y uno con VM por máximo beneficio. La mortalidad en estos pacientes fue de 8 %, con tiempo de estancia de siete días (RIC = 4-12).

Por mejoría egresaron 114 pacientes (92 %).

Discusión

En la cohorte analizada, los pacientes extubados previo protocolo de retiro de la VM no mostraron diferencias significativas en las condiciones basales. La

Tabla 2. Características bioquímicas y gasométricas de la población previo a la extubación

Variable	Hombre	Mujer
Hemoglobina, 8 a 10 g/dL*	10.14 ± 2.06	10.14 ± 1.69
Albúmina < 3 g/dL*	2.60 ± 0.71	2.75 ± 0.92
Fósforo < 2.5 g/dL*	3.14 ± 1.39	2.91 ± 1.05
FIO ₂ (%)	42 ± 9.4	42 ± 9.2
PEEP (mm Hg)	4.5 ± 0.86	4.8 ± 0.76
pH	7.43 ± 0.06	7.43 ± 0.06
PaO ₂ (mm Hg)	96.8 ± 26.7	98.6 ± 34.7
PaCO ₂ (mm Hg)	33.9 ± 6.33	33.4 ± 9.64
HCO ₃ (mm Hg)	23.3 ± 5.15	22.5 ± 4.64
Índice respiratorio	1.12 ± 0.75	1.03 ± 0.69
Lactato (mg/dL)	1.82 ± 1.66	1.64 ± 0.62
PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg)	246 ± 75.5	239 ± 63.7
Tiempo con VM (días)	4.5 ± 3.6	5.6 ± 4.4

*Factores de riesgo independientes.

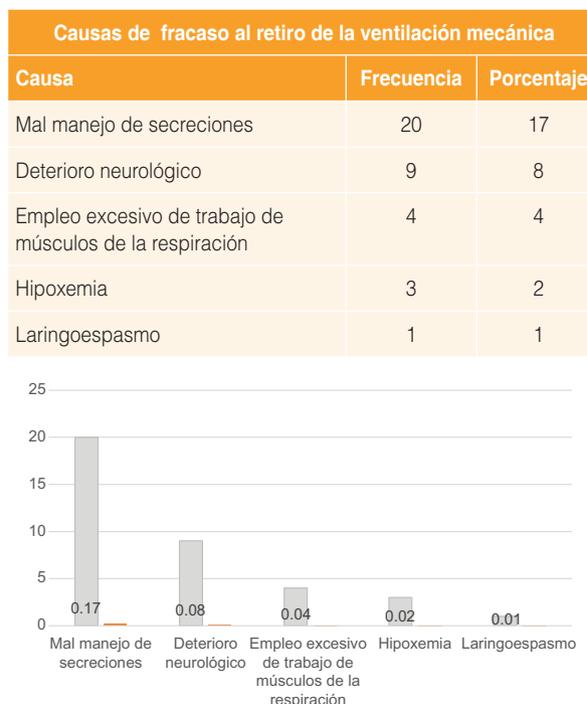
FIO₂ = fracción inspirada de oxígeno, PEEP = presión positiva al final de la espiración, PaO₂ = presión arterial de oxígeno, PaCO₂ = presión arterial de dióxido de carbono, HCO₃ = bicarbonato, PaO₂/FIO₂ = relación presión arterial de oxígeno entre fracción inspirada de oxígeno, VM = ventilación mecánica.

hipoalbuminemia e hipofosfatemia fueron factores de riesgo independientes para FE y la asociación de dos o más factores de riesgo independientes incrementó 37 % la probabilidad de FE, tanto en pacientes quirúrgicos como no quirúrgicos.

La hipoalbuminemia se presentó con una alta frecuencia y fue identificada como un factor de riesgo independiente para FE. La hipoalbuminemia es frecuente en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos, es causada por diferentes factores y se asocia a mayor tiempo de estancia hospitalaria, mayor riesgo de FE y mayor mortalidad. Los resultados de esta investigación fortalecen los encontrados en otros estudios respecto a la asociación de la hipoalbuminemia y el mayor riesgo de FE.²⁰

Se encontró que la hipofosfatemia es un trastorno electrolítico frecuente en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos y resultó ser un factor de riesgo independiente para FE, hallazgos semejantes a los reportados en la literatura internacional, en la que se refiere que la hipofosfatemia se asocia a mayor tiempo de estancia en la unidades de cuidados intensivo y mayor riesgo de FE.^{21,22}

En nuestra investigación existió fuerte riesgo de FE al asociarse más de dos factores de riesgo independientes,

**Figura 2. Eventos de reintubación y porcentaje agrupado por causas.**

a diferencia de otros estudios en los cuales se analizaron estos factores de riesgo por separado.

En diferentes análisis se reporta que la hemoglobina < 7 g/dL se asocia a riesgo alto de fracaso posextubación; en nuestra investigación no se encontró asociación entre la media de hemoglobina 10.14 ± 2.06 g/dL y el riesgo de FE, lo cual concuerda con la recomendación en los criterios para extubación de que los niveles de hemoglobina sean de ≥ 8 g/dL.^{19,20}

La obesidad visceral en la presente investigación se observó con mayor frecuencia en los hombres, si bien no se identificó asociación del sexo con FE. En varias revisiones se alude a la asociación entre obesidad global y FE, sin embargo, existen pocos estudios en los cuales se reporte la asociación de obesidad visceral y riesgo de FE.^{16,17}

Las comorbilidades como el sedentarismo, tabaquismo, diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, síndrome coronario agudo e insuficiencia renal crónica fueron más frecuentes en los hombres y las inmunológicas en las mujeres, de igual forma las causas quirúrgicas y no quirúrgicas de ingreso fueron más frecuentes en los hombre. No se encontró asociación entre la causa de ingreso y el riesgo de FE.

Respecto al modo de VM previo a la extubación, no se encontró diferencia significativa entre presión

Tabla 3. Factores de riesgo en pacientes de la unidad de cuidados intensivos en quienes se retiró la ventilación mecánica

Variables	FE < 48 horas (n = 37)		Extubación exitosa (n = 86)		RR	IC 95 %	p
	n	%	n	%			
Sexo masculino	24	20	50	41	1.11	0.82-1.50	0.485
Edad > 60 años	21	17	47	39	1.03	0.73-1.46	0.829
Factores quirúrgicos	20	17	54	44	1.28	0.75-2.19	0.366
Obesidad visceral	21	17	40	66	1.22	0.85-1.75	0.297
Albúmina < 3 g/dL*	29	24	47	39	1.43	1.11-1.85	0.013
Hb, 8 a 10 g/dL	18	15	42	34	1.00	0.46-2.17	0.98
Fósforo < 2.5 mg/dL*	18	15	14	12	2.98	1.66-5.35	0.000
Dos o más FRI*	28	23	43	35	1.51	1.14-2.00	0.008
Tiempo con VM, 6-11 días*	15	12	13	10	1.85	1.10-3.13	0.024
PaO ₂ /FIO ₂ < 200*	15	12	22	18	1.74	1.00-3.01	0.051
Presión de soporte	18	15	39	32	1.09	0.64-1.87	0.113
CPAP	16	13	39	32	0.95	0.55-1.65	0.046
VMSI	3	2	8	6.5	0.89	0.32-2.45	0.045

*Existe asociación.

FE = fracaso posextubación, Hb = hemoglobina, VM = ventilación mecánica, PaO₂/FIO₂ = relación presión arterial de oxígeno entre fracción inspirada de oxígeno preextubación, FRI = factores de riesgo independientes, PS = presión de soporte, CPAP = presión positiva continua de la vía aérea, VMSI = ventilación mecánica sincronizada intermitente, IC 95 % = intervalo de confianza del 95 %, RR = riesgo relativo. p < 0.05.

Tabla 4. Factores de riesgo independientes en el modelo de regresión logística para fracaso posextubación en pacientes de una unidad de cuidados intensivos

Variable	Beta	EE	RM	IC 95 %
Obesidad visceral	0.048	0.444	1.049	0.85-1.75
Hemoglobina, 8 a 10 g/dL	-0.794	0.586	0.452	0.46-2.17
Albúmina < 3 g/dL*	0.913	0.556	2.492	1.11-1.85
Fósforo < 2.5 mg/dL*	1.337	0.510	3.807	1.66-5.35
Dos o más FRI*	0.788	0.723	2.200	1.14-2.00
Constante	-0.302	0.482	0.739	

*Factor de riesgo.

FRI = factores de riesgo independientes, EE = error estándar, RM = exponencial Beta, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %.

de soporte, presión positiva continua de la vía aérea, ventilación mecánica intermitente sincronizada y FE. Existen pocos estudios de cohorte prospectivos que aludan al modo de la VM y su asociación con FE.^{3,4}

En nuestro estudio observamos mayor frecuencia de FE en los pacientes con relación PaO₂/FIO₂ ≤ 200 mm Hg, por lo que diferimos con la recomendación de las guías europeas^{9,10} y sugerimos que

no deben extubarse los pacientes con relación PaO₂/FIO₂ ≤ 200 mm Hg.

Las principales causas que justificaron la reintubación en la población estudiada fueron semejantes a las reportadas en la literatura.^{4,6} La frecuencia de FE coincidió con la descrita en algunos estudios multicéntricos retrospectivos, en los cuales se reportó de 15 a 30 %.⁶⁻⁸ Una vez identificados los factores de riesgo independientes consideramos que deben corregirse antes de llevar a cabo la extubación, con la finalidad de reducir el porcentaje de FE.

Al igual que lo reportado en otros estudios, el fracaso posextubación estuvo fuertemente asociado a incremento de la morbilidad y mortalidad.^{13,14}

Las limitaciones del estudio consistieron en la variabilidad de criterios en el protocolo de extubación; derivado de ello, un gran número de sujetos fueron extubados con PaO₂/FIO₂ > 150 mm Hg, pero < 200 mm Hg. Como consecuencia, el riesgo de FE fue mayor. Dado que el seguimiento de los sujetos de estudio terminó al concluir las 48 horas siguientes a la extubación, no fue posible conocer si posteriormente tuvieron que ser reintubados en piso.

Como fortalezas de nuestra investigación puede mencionarse que contribuye al conocimiento de la

frecuencia de FE en nuestra población y algunos factores de riesgo independientes que lo favorecen, lo cual servirá como punto de partida para futuros estudios dirigidos a reducir el riesgo de FE.

Conclusiones

La presencia de hipoalbuminemia o hipofosfatemia incrementa el riesgo de FE en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos que son extubados, riesgo que se incrementa al doble cuando se asocian dos o más factores de riesgo independientes. La identificación de estos factores de riesgo independientes antes de la extubación puede tener una potencial utilidad clínica para tomar la decisión en el proceso de extubación y reducir el riesgo de reintubación.

Agradecimientos

Con gran respeto se agradece a Juan O. Talavera, Marcela Rodríguez Pérez, Rodolfo Rivas Ruiz, Elpidio Cruz Martínez y Luis Javier Jara Quezada, por la revisión del presente manuscrito. También, en forma especial, al Instituto Politécnico Nacional y al personal docente que labora ahí.

Conflicto de Intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió ninguna subvención para este estudio.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se apegaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y a los lineamientos de 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. Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de los pacientes, documento que obra en poder de los autores.

Bibliografía

- Liu J, Shen F, Teboul J, Anguel N, Beurton A, Nadia Bezaz N, et al. How mechanical ventilation measurement, cutoff and duration affect rapid shallow breathing index accuracy: a randomized trial. *J Clin Med Res.* 2017;9:289-296. DOI: 10.14740/jocmr2856w
- Pellegrini J, Moraes R, Maccari J, Oliveira R, Savi A, Ribeiro R, et al. Spontaneous breathing trials with T-piece or pressure support ventilation. *Resp Care.* 2016;61:1693-1703. DOI: 10.4187/respcare.04816
- Cook D, Ricker G, Marshall J, Sjøkvist P, Dodek P, Griffith L, et al. Withdrawal of mechanical ventilation in anticipation of death in the intensive care unit. *N Eng J Med.* 2003;349:1123-1132. DOI: 10.1056/NEJMoa030083
- Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Tonetti T, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Crit Care.* 2017;21:183. DOI: 10.1186/s13054-017-1750-x
- Rojek-Jarmuła A, Hombach R, Krzych L. APACHE II score cannot predict successful weaning from prolonged mechanical ventilation. *Chron Respir Dis.* 2017;4:1-6. DOI: 10.1177/1479972316687100
- Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melote C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007;29:1033-1056. DOI: 10.1183/09031936.00010206
- Thille AW, Boissier F, Ghezala H, Razaz K, Mekontso-Dessap A, Brun-Buisson C, et al. Easily identified at-risk patients for extubation failure may benefit from noninvasive ventilation: a prospective before-after study. *Crit Care Med.* 2016;20:48. DOI: 10.1186/s13054-016-1228-2
- Liu J, Shen F, Teboul JL, Anguel N, Beurton A, Bezaz N, et al. Cardiac dysfunction induced by weaning from mechanical ventilation: incidence, risk factors, and effects of fluid removal. *Crit Care.* 2016;20:1-14. DOI: 10.1186/s13054-016-1533-9
- Macintyre NR, Cook DJ, Ely W, Epstein S, Fink JB, Heffner J, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest.* 2001;120:375S-395S. DOI: 10.1378/chest.120.6_suppl.375s
- Shaikh H, Morales D, Franco L. Weaning from mechanical ventilation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35:451-468. DOI: 10.1055/s-0034-1381953
- Wu TJ, Shiao JS, Yu HL, Sheng Lai RS. An integrative index for predicting extubation outcomes after successful completion of a spontaneous breathing trial in an adult medical intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2019;34:640-645. DOI: 10.1177/0885066617706688
- Piriyapatsom K, Williams E, Waak K, Ladha K, Eikermann M, Schmidt U, et al. Prospective observational study of predictors of re-intubation following extubation in the surgical ICU. *Resp Care.* 2016;61:306-315. DOI: 10.4187/respcare.04269
- Thille W, Boissier F, Ghezala B, Razazi K, Mekontso-Dessap A, Brun-Buisson C. Risk factors for and prediction by caregivers of extubation failure in ICU patients: a prospective study. *Crit Care Med.* 2014;43:613-620. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000748
- Tischenkel BR, Gong MN, Shiloh AL, Pittignano VC, Keschner YG, Glueck JA, et al. Daytime versus nighttime extubations: a comparison of reintubation, length of stay, and mortality. *J Intensive Care Med.* 2016;31:118-126. DOI: 10.1177/0885066614531392
- Kumar S, Doo K, Brammeier J, Lane Ch, Liebler J. Super obesity in the medical intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2020;35:478-484. DOI: 10.1177/0885066618761363
- Mahul M, Jung B, Galia F, Molinar N, Jong A, Coisel Y, et al. Spontaneous breathing trial and postextubation work of breathing in morbidly obese critically ill patients. *Crit Care.* 2016;20:1-12. DOI: 10.1186/s13054-016-1457-4
- Chao CM, Lai CC, Cheng AC, Chiang SR, Liu WL, Ho C, et al. Establishing failure predictors for the planned extubation of overweight and obese patients. *Plos One.* 2017;16:1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0183360
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Resultados Nacionales. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2017.
- Lai YC, Ruan SY, Huang CT, Kuo PH, Yu CJ. Hemoglobin levels and weaning outcome of mechanical ventilation in difficult-to-wean patients: a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2013;8:1-6. DOI: 10.1371/journal.pone.0073743
- Liang G, Liu T, Zeng Y, Shi Y, Yang W, Yang Y, et al. Characteristics of subjects who failed a 120-minute spontaneous breathing trial. *Respir Care.* 2018;63:388-394. DOI: 10.4187/respcare.05820
- Liu B, Cheng Y, Shen F, Wang Y, Wu Y, Yao L, et al. Hypophosphatemia is associated with poor prognosis of critically ill patients: a meta-analysis of 1 555 patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018;30:34-40. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.007
- Zhao Y, Li Z, Shi Y, Cao G, Meng F, Zhu W, et al. Effect of hypophosphatemia on the withdrawal of mechanical ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Rep.* 2016;4:413-416. DOI: 10.3892/br.2016.605
- Talavera OJ, Rivas RR. IV. Pertinencia de la prueba estadística. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51:S30-S34.

Los médicos y la industria farmacéutica: impacto sobre actitudes y hábitos de prescripción

Luis Peredo-Silva,¹ Alberto Lifshitz,² Hortensia Reyes-Morales³ y Dolores Mino-León^{4*}

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Posgrado de Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Ciudad de México;

²Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado, Ciudad de México; ³Instituto Nacional de Salud Pública, Centro de Investigación en Sistemas de Salud, Morelos; ⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Ciudad de México. México

Resumen

Introducción: La relación médico-industria farmacéutica (IF) se ha identificado como un problema ético por favorecer conflictos de interés derivados de los beneficios que reciben los médicos y que pueden afectar su juicio clínico. **Objetivo:** Identificar la frecuencia de participación de médicos en actividades financiadas por la IF, las actitudes de estos profesionales hacia los representantes de la IF, su conducta prescriptiva y la asociación de sus características y del trabajo con la participación en actividades financiadas por la IF. **Método:** Encuesta transversal a médicos internistas y cardiólogos. El cuestionario incluyó características de los médicos y centro de trabajo, participación en actividades financiadas por la IF, actitudes hacia los representantes y conducta de prescripción. **Resultados:** Se analizaron 455 cuestionarios, 78.5 % de los encuestados tuvo conocimiento de la relación médico-IF, la mayoría respondió reunirse con representantes de la IF, 30 % indicó haber recibido subsidios financieros y 10 % consideró que los obsequios afectan su prescripción. Tener conocimiento previo de la relación médico-IF se asoció con menor participación en actividades educativas financiadas por la IF. **Conclusión:** Las prácticas y preferencias hacia la IF muestran la necesidad de diseñar estrategias para evitar la prescripción inapropiada.

PALABRAS CLAVE: Industria farmacéutica. Conflicto de intereses. Apoyo financiero. Patrones de prescripción. Actitud.

Physicians and the pharmaceutical industry: impact on prescription attitudes and habits

Abstract

Introduction: The physician-pharmaceutical industry relationship has been identified as an ethical problem, due to conflicts of interest motivated by the benefits that doctors receive and that can affect their clinical judgment. **Objective:** To identify the frequency of physicians participation in activities financed by the pharmaceutical industry (PI), their attitudes towards PI representatives (PIRs), their prescriptive behavior and the association between their characteristics and their workplace with their participation in activities financed by the PI. **Method:** Cross-sectional survey to internists and cardiologists. The questionnaire included characteristics of the doctors and their workplace, participation in activities financed by the PI, attitudes towards PIRs, and prescription behavior. **Results:** 455 questionnaires were analyzed; 78.5 % of surveyed subjects were aware of the physician-PI relationship, the majority acknowledged meeting with PIRs, 30 % indicated having received financial subsidies and 10 % considered that gifts affect their prescription. Having prior knowledge of the physician-PI relationship was associated with less participation in PI-financed educational activities. **Conclusion:** Practices and preferences towards the PI show the need to design strategies to avoid inappropriate prescription.

KEY WORDS: Pharmaceutical industry. Conflict of interests. Financial support. Prescription patterns. Attitude.

Correspondencia:

*Dolores Mino-León

E-mail: minod_mx@yahoo.com

Fecha de recepción: 22-06-2020

Fecha de aceptación: 25-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000427

Gac Med Mex. 2020;156:556-562

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2019 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En las últimas décadas, la relación que se establece entre el médico y la industria farmacéutica (IF) se ha convertido en un tema de reflexión. Las empresas utilizan estrategias de mercado para promocionar sus productos, una de las cuales es emplear representantes que interactúen con el médico. Se ha informado que en Estados Unidos de Norteamérica existen cerca de 81 000 representantes de la IF (RIF) y cada uno visita de cinco a diez médicos al día.¹ Asimismo, se ha documentado que la IF gasta anualmente en promoción y publicidad aproximadamente 57 billones de dólares² y que el médico potencialmente asume una actitud de reciprocidad por los beneficios que recibe a partir de la interacción con la IF en congresos o visitas en el hospital-consultorio o por aceptar obsequios, lo que puede afectar su juicio clínico.^{2,3} El médico adopta una actitud positiva ante la IF, lo que influye de forma negativa en su comportamiento y en la toma de decisiones para la prescripción de medicamentos.² Lo anterior ha sido confirmado en un estudio reciente, que identificó relación entre la asistencia a una o varias comidas patrocinadas por la IF y aumento en la prescripción del medicamento promocionado por esta.⁴ Además, se ha reportado que tener una elevada tasa de prescripción de medicamentos es factor de riesgo para que el médico lleve a cabo más reuniones con representantes de la IF, conducta que se ha identificado con mayor frecuencia en médicos internistas y cardiólogos, lo que se ha atribuido al tipo de pacientes que atienden.⁵ Otro comportamiento que se ha descrito como resultado de la interacción con la IF, es que el médico no siempre percibe la influencia que ejerce la IF sobre él, pero sí la reconoce en sus colegas.⁶ Además, en ocasiones el médico no es consciente de que existe conflicto de interés cuando establece una relación con la IF e, incluso, considera que la información que proporcionan los RIF lo mantiene informado sobre nuevos productos farmacéuticos y no cuestiona su calidad.⁷

México es un importante mercado farmacéutico para las compañías internacionales, principalmente de origen estadounidense, y representa el segundo lugar en América Latina con casi 300 empresas en operación.⁸ A pesar de ello, el tema no ha sido suficientemente estudiado, por lo que la investigación que se presenta se realizó con los objetivos de conocer la frecuencia y tipo de participación de médicos internistas y cardiólogos en actividades financiadas por la IF, identificar sus actitudes respecto a los RIF,

determinar si existe correlación entre las actitudes de los médicos y la participación en actividades financiadas por la IF, describir el grado de participación en actividades financiadas por la IF y la conducta de prescripción e identificar si existe asociación entre las características del médico o de su centro de trabajo y la participación en actividades financiadas por la IF.

Método

Se realizó una encuesta transversal durante noviembre de 2017 a médicos con especialidad de medicina interna que asistieron al XL Congreso Nacional de Medicina Interna (México) y a médicos con especialidad en cardiología a través de su correo electrónico disponible en las páginas electrónicas de las instancias académicas de la especialidad.

La información se obtuvo mediante el cuestionario diseñado y validado por Saito *et al.*,⁹ el cual fue traducido de forma directa e inversa y cuyo contenido y calidad lingüística posteriormente fue evaluada por tres médicos internistas y un cardiólogo. El cuestionario fue autoaplicado y anónimo. Se realizó muestreo no probabilístico consecutivo hasta obtener una muestra que garantizó un nivel de confianza de 95 % con un margen de error de 5 % y se basó en una población de 5353 médicos cardiólogos e internistas certificados.¹⁰

El cuestionario incluye cuatro apartados con los siguientes temas:

- I. Características de los médicos y de su centro de trabajo, que se abordan con tres preguntas que exploran regulación para restricción de interacción con RIF, conocimiento de relaciones entre médicos y RIF y habilidades de lectura crítica en el tema de tratamientos médicos.
- II. Participación en actividades financiadas por la IF. Con siete preguntas se identifica la obtención de beneficios financieros o en especie proporcionados por la IF.
- III. Actitudes respecto a los RIF, apartado compuesto por tres componentes: el primero explora el valor informativo que el médico da a los RIF, el segundo identifica la inmunidad a las acciones de los RIF para los hábitos de prescripción, ambos con tres preguntas; y el tercero evalúa si el médico considera apropiado recibir obsequios de valor monetario por los RIF.
- IV. Conducta de prescripción, que se identifica mediante cuatro preguntas dirigidas a explorar el comportamiento ante medicamentos nuevos disponibles, respuesta ante expectativas de

los pacientes para recibir una prescripción, grado de satisfacción al optar por no prescribir y preferencia por medicamentos de patente o genéricos.

Descripción del estudio

El reclutamiento de los médicos internistas se efectuó mediante invitación directa por dos investigadores durante los recesos de las actividades académicas del congreso. A quienes aceptaron, previo consentimiento informado verbal, se les solicitó el llenado del cuestionario. Por vía electrónica, con la herramienta “formularios” de Google, se invitó a los cardiólogos a llenar la carta de consentimiento informado y el cuestionario.

Análisis estadístico

Se estimaron frecuencias absolutas y porcentajes de las características de los médicos, centro de trabajo, participación en actividades financiadas por la IF y actitudes. Se elaboró un índice de actividad promocional considerando la frecuencia con la que el médico participó en actividades financiadas por la IF en un mes y de este se calculó promedio \pm desviación estándar. Para calificar la actitud del médico se siguieron los procedimientos recomendados en la versión original del cuestionario,⁹ en la que se emplea una escala de 0 a 1; la mayor puntuación representa una mejor valoración de los RIF. Posteriormente se utilizó la escala numérica de las respuestas de los componentes de las actitudes y se calculó promedio \pm desviación estándar. Para medir la correlación entre cada uno de los componentes del índice de actividad promocional y la calificación de las actitudes de los médicos, se empleó el coeficiente de correlación de Spearman. Para contrastar las medianas del índice de actividad promocional con las conductas de prescripción se utilizó U de Mann-Whitney. Las respuestas de las preguntas sobre conductas de prescripción se reclasificaron en dos opciones; se resaltó la categoría que advirtiera que las actividades promocionales tienen un impacto sobre el comportamiento de prescripción del médico. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Se elaboraron modelos simples y ajustados para identificar asociación entre las características del centro de trabajo (reglas que prohíben regalos o reuniones con RIF), conocimiento de relaciones entre médicos y RIF, habilidades de lectura crítica en el

tema de tratamientos médicos y la participación en actividades de educación médica continua financiadas por la IF. Los modelos de regresión logística se ajustaron por sexo, años de ejercer medicina, número de empleos, especialidad y certificación vigente de la especialidad. Para realizar el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 21.

El protocolo fue autorizado por los Comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Geriátrica con número de registro DI-PI-002/2017.

Resultados

Se aplicaron 486 cuestionarios, de los cuales se excluyeron 31. La mayoría de los participantes fue especialista en medicina interna y 85 % del total reportó práctica médica en hospital, si bien la mitad también señaló ejercer en consultorio privado. Respecto a las características del centro de trabajo resaltó que dos tercios de los médicos respondió que no existen reglas que prohíban reunirse o recibir regalos por parte de los RIF. Más de 75 % mencionó tener conocimiento sobre la relación médico-IF y casi todos los encuestados indicaron haber aprendido habilidades para leer críticamente literatura médica en el tema de tratamientos farmacológicos (Tabla 1).

Respecto a la participación del médico en actividades financiadas por la IF, casi la totalidad aceptó concertar reuniones con RIF, en promedio dos ocasiones al mes. También la mayoría reportó la recepción frecuente de muestras de fármacos, en promedio una vez por semana. Dos terceras partes mencionó asistir a eventos de educación médica continua patrocinados por la IF dentro de su lugar trabajo y la misma proporción fuera del mismo, de la cual alrededor de la mitad señaló recibir subsidios financieros para asistir a dichos eventos (Tabla 2).

Más de la mitad de los participantes consideró que los RIF desempeñan un papel importante en la educación médica continua y proveen de información precisa sobre nuevos medicamentos. En contraste, únicamente uno de cada 10 médicos consideró que los obsequios pueden ejercer un efecto negativo sobre su prescripción, aunque uno de cada cuatro respondió que este hecho impacta de forma negativa en la prescripción de sus colegas y la tercera parte consideró inapropiado recibir regalos de alto valor monetario (Tabla 3).

El promedio de calificación del componente “valor informativo” fue 0.57 ± 0.26 , lo que significó que el médico considera que la información proporcionada por

Tabla 1. Características de los médicos y sus centros de trabajo

Características de los médicos	Frecuencia (n = 455)	
	n	%
Sexo		
Femenino	162	35.6
Masculino	293	64.4
Tiempo de practicar medicina		
0-10 años	195	42.9
≥ 11 años	260	57.1
Especialidad médica		
Medicina interna	328	72.1
Cardiología	127	27.9
Centro de trabajo		
Hospital	387	85.0
Consultorio privado	242	53.2
Otro	32	7.0
Certificación vigente por el consejo		
Sí	262	57.6
No	193	42.4
Características del centro de trabajo		
Existen reglas que prohíben los regalos, pero no las reuniones con los RIF	103	22.6
Existen reglas que prohíben las reuniones, pero no los regalos	31	6.8
Existen reglas que prohíben los regalos y las reuniones	32	7.0
No existen reglas ni para regalos ni para reuniones	289	63.5
¿Han tenido oportunidad de conocer acerca de la relación entre el médico y la IF?		
Sí (muy poca, poca, alguna y substancial)	359	78.5
No (ninguna)	98	21.5
¿Han tenido oportunidad de aprender habilidades para leer críticamente la literatura médica, relacionada con tratamientos farmacológicos?		
Sí (muy poca, poca, alguna y sustancial)	406	89.2
No (ninguna)	49	10.8

*RIF = representantes de la industria farmacéutica. **IF = industria farmacéutica.

Tabla 2. Frecuencia de participación en actividades promocionales e índice de actividad promocional

Actividad promocional	Frecuencia (n = 455)		Índice de actividad promocional (días/mes)
	n	%	Promedio ± DE
Reunirse con RIF	365	80.2	2.51 ± 3.88
Recibir muestras de fármacos	383	84.2	3.88 ± 5.44
Recibir papelería (plumas, libretas, etc.)	393	86.4	2.95 ± 4.25
Asistir a comidas financiadas por la IF fuera de su lugar de trabajo	260	57.1	0.96 ± 2.06
Asistir a reuniones de EMC financiadas por la IF dentro de su lugar de trabajo	277	60.9	1.14 ± 2.27
Asistir a reuniones de EMC financiadas por la IF fuera de su lugar de trabajo	266	58.5	0.91 ± 1.95
Recibir subsidios financieros para asistir a reuniones de EMC	130	28.6	0.50 ± 1.79

DE = desviación estándar, RIF = representantes de la industria farmacéutica, IF = industria farmacéutica, EMC = educación médica continua.

los RIF es valiosa; para el componente “inmunidad” fue 0.64 ± 0.23 , lo que evidenció que la mayor parte de los médicos se considera inmune a ser influido respecto a

su prescripción; para el componente “apropiado”, el promedio fue menor (0.46 ± 0.27), por lo que los médicos consideraron inapropiados los obsequios por parte de

Tabla 3. Frecuencia de las actitudes de los médicos respecto a los RIF en los componentes: valor informativo, inmunidad y apropiado

Componente	De acuerdo (%)	Neutral (%)	En desacuerdo (%)
Valor informativo			
Los RIF juegan un papel importante en la EMC de los médicos	55.8	25.9	18.3
Los RIF proveen información precisa sobre nuevos medicamentos	51.9	19.3	28.8
Los RIF proveen información precisa sobre viejos medicamentos comercializados	44.0	22.0	34.0
Inmunidad			
El diálogo con los RIF tiene un impacto desfavorable sobre mis hábitos de prescripción	17.8	41.3	40.9
Los obsequios que me otorgan los RIF, independientemente de su valor comercial, tienen un impacto desfavorable sobre mis hábitos de prescripción	10.3	35.7	54.0
Los obsequios que otorgan los RIF, independientemente de su valor comercial, tienen un impacto desfavorable sobre los hábitos de prescripción de otros médicos	23.7	34.9	41.3
Apropiado			
Es apropiado recibir obsequios de bajo valor monetario por parte de los RIF	28.8	44.6	26.6
Es apropiado recibir obsequios de alto valor monetario por parte de los RIF	24.1	39.8	36.1

RIF = representantes de la industria farmacéutica, EMC = educación médica continua.

los RIF. No se observó correlación entre los componentes de la actitud del médico y el índice de actividad promocional (“valor informativo”, $r = 0.01$, $p = 0.70$; “inmunidad”, $r = 0.03$, $p = 0.43$; y “apropiado”, $r = 0.06$, $p = 0.15$; datos no presentados en tabla).

En cuanto a las conductas de prescripción, la mayoría de los médicos respondió que ante la comercialización de un nuevo medicamento busca resultados sobre la efectividad de este y únicamente menos de 5 % mencionó que obtiene la información de los RIF. Ante la expectativa del paciente para recibir una prescripción, más de 75 % respondió estar de acuerdo con facilitarla sin explicar que no está clínicamente indicada y casi la misma proporción respondió estar satisfecho al optar por no prescribir; respecto a la preferencia por medicamentos, solo uno de cada cuatro médicos se inclinó por un genérico, uno de cada cinco prefirió un medicamento de patente y la mitad no mostró preferencia (Tabla 4).

Al contrastar las medianas del índice de actividad promocional con las conductas de prescripción solo se detectó diferencia en la conducta de prescripción de medicamentos de patente *versus* genéricos o posición neutral (8.5 *versus* 7.0, $p = 0.01$). En el análisis crudo se observó asociación entre haber tenido la oportunidad de conocer acerca de las relaciones médico-IF y la menor participación en actividades de educación médica continua financiadas por la IF, asociación que se mantuvo en el modelo de regresión logística ajustado (sexo, años de ejercer medicina, número de empleos, especialidad y certificación vigente de su especialidad) con una razón de momios = 0.39, intervalo de confianza de 95 % = 0.21-0.72 y valor de $p = 0.00$ (Tabla 5).

Discusión

Como se ha reportado en la literatura, las visitas en los consultorios por parte de los RIF y recibir muestras de medicamentos u obsequios pueden afectar la calidad de la prescripción médica, porque se promueve la prescripción de fármacos de patente, los cuales son costosos y dejan de lado opciones efectivas y económicas.¹¹ Dicha situación la observamos en la investigación presentada, ya que, por un lado, la mayor parte de los médicos se consideró inmune a la influencia de los RIF sobre la prescripción de medicamentos; sin embargo, los médicos que respondieron prescribir medicamentos de patente a pesar de disponer de un genérico fueron quienes tuvieron mayor participación en actividades promocionales de la IF. Hallazgos similares han sido reportados en un estudio previo que incluyó médicos en un contexto de práctica clínica y cultural diferente al del presente trabajo,⁹ lo que se puede explicar si se considera que la IF es un conglomerado de empresas multinacionales que forman parte de un sistema globalizado y que uno de sus objetivos es vender medicamentos en la mayor parte del mundo, para lo cual utilizan estrategias de promoción similares.¹²

Por otro lado, una elevada proporción de los médicos encuestados prescribían medicamentos a pesar de no tener una justificación clínica; el argumento fue que no se sentían satisfechos si concluían una consulta sin prescribir un fármaco. Ambos resultados pueden sugerir que el médico da prioridad a la prescripción de un fármaco por encima de la seguridad del paciente, actitud que probablemente se debe a la relación constante

Tabla 4. Frecuencias de las conductas de prescripción

Conducta de prescripción	Frecuencia (n = 455)	
	n	%
Cuándo un nuevo medicamento está disponible en el mercado		
Busca resultados sobre su efectividad	398	87.5
Recolecta información de los RIF	15	3.3
Pregunta a sus colegas o especialistas su opinión	16	3.5
Lo usa en pocos pacientes y los vigila	26	5.7
¿Cuál de las siguientes acciones realiza usted más comúnmente cuando se enfrenta con un paciente que espera una prescripción que no está clínicamente indicada?		
No explica que no está clínicamente indicada y prescribe	355	78.0
Explica que no está clínicamente indicada, pero prescribe	33	7.3
Explica que no está clínicamente indicada y no prescribe	67	14.7
¿Qué tan satisfecho o insatisfecho se siente usted cuando la consulta de uno de sus pacientes finaliza solamente con un consejo?		
Satisfecho	319	70.1
Parcialmente satisfecho	104	22.9
Parcialmente insatisfecho	22	4.8
Insatisfecho	10	2.2
Cuando está disponible la opción de un medicamento genérico, ¿cuál considera usted que debe prescribir?		
Genérico	123	27.0
Neutral	235	51.6
Patente	97	21.3

RIF = representantes de la industria farmacéutica.

Tabla 5. Asociaciones ajustadas de las características personales y del centro de trabajo con la participación del médico en actividades patrocinadas por la IF*

Variables	RP	IC 95 %		p
		Inferior	Superior	
Sexo	0.843	0.539	1.318	0.454
Tiempo de practicar medicina	0.799	0.509	1.254	0.329
Número de empleos	1.274	0.802	2.025	0.305
Especialidad	0.826	0.526	1.295	0.405
Certificación vigente por el consejo de la especialidad	0.784	0.505	1.217	0.278
Reglas en su centro de trabajo para participar en actividades patrocinadas por la IF	0.879	0.573	1.348	0.555
Oportunidad de conocer acerca de la relación entre el médico y la IF	0.392	0.212	0.725	0.003
Oportunidad de aprender habilidades para leer críticamente la literatura médica relacionada con tratamientos farmacológicos	1.371	0.852	2.206	0.194

*Asistencia a comidas, a eventos de educación médica continua fuera de su lugar de trabajo o recepción de subsidios para asistir a sesiones de educación médica continua.
 RP = razón de prevalencia, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %, IF = industria farmacéutica.

con los RIF. Otro resultado importante es que cuando el médico tiene información previa acerca de la relación médico-IF, esta se convierte en un factor “protector” para involucrarse en actividades financiadas por IF y, en consecuencia (de acuerdo con lo mencionado en la literatura consistentemente desde hace más de dos décadas^{2,13-15}), disminuye el impacto de estas

actividades sobre la prescripción del médico; sin embargo, debe considerarse que algunos estudios han documentado la falta de identificación por los médicos de la diferencia entre información promocional y evidencia científica.^{3,16,17}

Lo anterior es relevante, ya que aun cuando en este trabajo una proporción considerable de médicos

indicó que tiene habilidades para leer críticamente la literatura, una elevada proporción respondió que la información que proporcionan los RIF tiene valor informativo y es precisa, además de que consideró que los RIF desempeñan un papel notable en su educación médica continua. Estos datos revelan que es necesario mejorar los conocimientos de los médicos acerca de la evaluación de la calidad de la información que se publica, con énfasis en los ensayos clínicos.

Otro resultado que es importante enfatizar es el relacionado con los obsequios otorgados por la IF. En este sentido, la proporción de médicos que los aceptaron fue similar a la señalada por otros autores;^{4,9,18,19} además, esos médicos consideraron que este hecho no influye sobre su prescripción, pero sí sobre la de sus colegas, opinión similar a la documentada en otro estudio.⁶

Por último, debemos reconocer las limitaciones de nuestra investigación, como el procedimiento de selección de los participantes, el cual no permite asumir que estos representan a los médicos de las especialidades incluidas. Asimismo, el cuestionario utilizado fue diseñado en un contexto distinto al del presente estudio y la validez de contenido se verificó por consenso.

Conclusión

Los hallazgos permiten identificar prácticas y preferencias frecuentes en el ámbito médico en México y muestran la necesidad de explorar a profundidad este tema, por sus implicaciones éticas y sobre la seguridad de los pacientes, así como de diseñar estrategias para garantizar que la potencial relación de la comunidad médica con la IF no afecte la decisión al prescribir un medicamento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

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

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. Weiss JA. Medical marketing in the United States: a prescription for reform. *George Washington Law Review*. 2010;79:260.
2. Gagnon MA, Lexchin J. The cost of pushing pills: a new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States. *PLoS Med*. 2008;5:e1.
3. Fickweiler F, Fickweiler W, Urbach E. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry generally and sales representatives specifically and their association with physicians' attitudes and prescribing habits: a systematic review. *BMJ Open*. 2017;7:e016408.
4. DeJong C, Aguilar T, Tseng CW, Lin GA, Boscardin WJ, Dudley RA. Pharmaceutical industry-sponsored meals and physician prescribing patterns for medicare beneficiaries. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1114-1122.
5. Vallano A, Montané E, Arnau JM, Vidal X, Pallarés C, Coll M, et al. Medical speciality and pattern of medicines prescription. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60:725-730.
6. Korenstein D, Keyhani S, Ross JS. Physician attitudes toward industry: a view across the specialties. *Arch Surg*. 2010;145:570-577.
7. De Ferrari A, Gentile C, Davalos L, Huayanay L, Malaga G. Attitudes and relationship between physicians and the pharmaceutical industry in a public general hospital in Lima, Peru. *PLoS One*. 2014;9:e100114.
8. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios [sitio web]. México: Base de datos de licencias sanitarias de fábricas de medicamentos alopáticos, homeopáticos y herbolarios; 2020.
9. Saito S, Mukohara K, Bito S. Japanese practicing physicians' relationships with pharmaceutical representatives: a national survey. *PLoS One*. 2010;5:e12193.
10. Heinze-Martin G, Olmedo-Canchola VH, Bazán-Miranda G, Bernard-Fuentes NA, Guízar-Sánchez DP. Los médicos especialistas en México. *Gac Med Mex*. 2018;154:342-351.
11. King AC, Schwartz LM, Woloshin S. A national survey of the frequency of drug company detailing visits and free sample closets in practices delivering primary care. *JAMA Intern Med*. 2020;180:592-595.
12. Páez R. Pautas bioéticas. La industria farmacéutica entre la ciencia y el mercado. México: Fondo de Cultura Económica; 2018.
13. Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies. 1: entanglement. *BMJ*. 2003;326:1189-1192.
14. Lexchin J. What information do physicians receive from pharmaceutical representatives? *Can Fam Physician*. 1997;43:941-945.
15. Sharma M, Vadhariya A, Johnson ML, Marcum ZA, Holmes HM. Association between industry payments and prescribing costly medications: an observational study using open payments and medicare part D data. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:236.
16. Othman N, Vitry AI, Roughead EE, Ismail SB, Omar K. Medicines information provided by pharmaceutical representatives: a comparative study in Australia and Malaysia. *BMC Public Health*. 2010;10:743.
17. Mulinari S. Unhealthy marketing of pharmaceutical products: an international public health concern. *J Public Health Policy*. 2016;37:149-159.
18. Lieb K, Brandtónies S. A survey of German physicians in private practice about contacts with pharmaceutical sales representatives. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:392-398.
19. Anderson BL, Silverman GK, Loewenstein GF, Zinberg S, Schulkin J. Factors associated with physicians' reliance on pharmaceutical sales representatives. *Acad Med*. 2009;84:994-1002.

Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19

Alejandra Albarrán-Sánchez,¹ Ricardo D. González-Ríos,¹ Paolo Alberti-Minutti,¹ Maura E. Noyola-García,¹ Carlos E. Contreras-García,¹ Juan C. Anda-Garay,¹ Luis E. Martínez-Ascencio,¹ David J. Castillo-López,¹ Luis A. Reyes-Naranjo,¹ Luis A. Guízar-García,¹ Guillermo Flores-Padilla¹ y Claudia Ramírez-Rentería^{2*}

¹Servicio de Medicina Interna; ²Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Los índices neutrófilo/linfocito (INL) y linfocito/proteína C reactiva (ILR) se usan para predecir severidad y mortalidad en diversas infecciones. **Objetivo:** Establecer en México el mejor punto de corte de INL e ILR para predecir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. **Método:** Estudio transversal analítico de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave en un hospital de especialidades. **Resultados:** Falleció 34 % de 242 pacientes analizados. Los sujetos fallecidos tenían mayor edad (62 versus 51 años, $p < 0.001$), mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica > 10 años (59.4 versus 45.1 %, $p = 0.022$), así como INL más alto (17.66 versus 8.31, $p < 0.001$) e ILR más bajo (0.03 versus 0.06, $p < 0.002$) respecto a quienes sobrevivieron. Los puntos de corte para predecir mortalidad fueron INL > 12 e ILR < 0.03 . La combinación de INL e ILR tuvo sensibilidad de 80 %, especificidad de 74 %, valor predictivo positivo de 46.15 %, valor predictivo negativo de 93.02 % y razón de momios de 11.429 para predecir la mortalidad. **Conclusión:** INL > 12 e ILR < 0.03 son biomarcadores útiles para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19 grave.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Mortalidad hospitalaria. Índice neutrófilo/linfocito.

Association of neutrophil-to-lymphocyte and lymphocyte-to-C-reactive protein ratios with COVID-19-related mortality

Abstract

Introduction: Neutrophil-to-lymphocyte (NLR) and lymphocyte-to-C-reactive protein (LCR) ratios are used to predict severity and mortality in various infections. **Objective:** To establish the best NLR and LCR cutoff point to predict mortality in patients hospitalized for COVID-19 in Mexico. **Method:** Analytical cross-sectional study of patients hospitalized for severe COVID-19 in a specialty hospital. **Results:** Out of 242 analyzed patients, 34 % died. The deceased subjects were older (62 vs. 51 years; $p < 0.001$), had a higher prevalence of > 10 years with systemic arterial hypertension (59.4 vs. 45.1 %, $p = 0.022$), as well as a higher NLR (17.66 vs. 8.31, $p < 0.001$) and lower LCR (0.03 vs. 0.06, $p < 0.002$) with regard to those who survived. The cutoff points to predict mortality were NLR > 12 and LCR < 0.03 . The combination of NLR/LCR had a sensitivity of 80 %, specificity of 74 %, positive predictive value of 46.15 %, negative predictive value of 93.02 % and an odds ratio of 11.429 to predict mortality. **Conclusion:** NLR > 12 and LCR < 0.03 are useful biomarkers to evaluate the risk of mortality in Mexican patients with severe COVID-19.

KEY WORDS: COVID-19. In-hospital mortality. Neutrophil-to-lymphocyte ratio.

Correspondencia:

*Claudia Ramírez-Rentería

E-mail: clau.r2000@gmail.com

Fecha de recepción: 26-07-2020

Fecha de aceptación: 04-08-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000525

Gac Med Mex. 2020;156:563-568

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 varía desde infección asintomática, enfermedad leve del tracto respiratorio superior hasta neumonía viral grave con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).^{1,2} Los factores que aumentan el riesgo de hospitalización por COVID-19 son edad mayor de 65 años (RM = 6.06, IC 95 % = 3.98-9.22), sexo masculino (RM = 1.76, IC 95 % = 1.41-2.18, $p < 0.00001$),³⁻⁸ tener hipertensión arterial sistémica (RM = 2.72, IC 95 % = 1.60-4.64, $p = 0.0002$), diabetes mellitus (RM = 3.68, IC 95 % = 2.68-5.03, $p < 0.00001$), enfermedades cardiovasculares (RM = 5.19, IC 95 % = 3.25-8.29, $p < 0.00001$) y enfermedades respiratorias (RM = 5.15, IC 95 % = 2.51-10.57, $p < 0.00001$);^{9,10} la obesidad incrementa la probabilidad de requerir atención en una unidad de cuidados intensivos (RM = 3.6, IC 95 % = 2.5-5.3, $p < 0.0001$) y de muerte (RM = 5.1, IC 95 % = 2.3-11.1, $p < 0.001$).^{11,12}

Todos estos factores, frecuentes en México,¹³ han incrementado la demanda de atención hospitalaria, por lo que se requieren estrategias rápidas y económicas para clasificar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo de muerte. Existen biomarcadores para predecir la gravedad de COVID-19.¹⁴⁻¹⁸ En COVID-19 se han usado los índices neutrófilo/linfocito (INL)¹⁹⁻²¹ y linfocito/proteína C reactiva (ILR);^{22,23} sin embargo, los puntos de corte son variables y no se han establecido para mortalidad en la población mexicana. Debido a su bajo costo y disponibilidad, estos marcadores podrían ser de utilidad en la clasificación de pacientes con enfermedad grave. Aun no está clara la utilidad de estos índices en pacientes con alto riesgo de fallecer por COVID-19 hospitalizados en México. Conocer esta información favorecerá una estrategia de clasificación de pacientes más eficiente y un mejor uso de los recursos.

El objetivo de la investigación que se presentan fue determinar las diferencias en los índices INL y ILR en pacientes hospitalizados por COVID-19 grave y establecer el mejor punto de corte para predecir mortalidad en México.

Método

Estudio transversal analítico de adultos hospitalizados por COVID-19 grave, cuyo diagnóstico fue confirmado por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) y que fueron hospitalizados

entre marzo y junio de 2020 en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se definió como caso grave el paciente con fiebre, frecuencia respiratoria > 30 /minuto, insuficiencia respiratoria y saturación de oxígeno < 93 % a medio ambiente o que reuniera los criterios de SIRA según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.² Previa firma de consentimiento informado por el paciente o familiar legalmente responsable, se obtuvieron datos del expediente clínico, respetando las recomendaciones de la Declaración de Helsinki para experimentación en humanos. Con la biometría hemática se calculó INL (relación de las células por microlitro) e ILR (relación de linfocitos por microlitro entre valor de PCR en mg/L), ambos en números absolutos. La información se obtuvo durante las primeras 24 horas del ingreso y fue registrada en una base de datos que fue analizada con el programa SPSS versión 23.

Se realizó prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se registraron con frecuencias y porcentajes y las cuantitativas, con medidas de tendencia central y dispersión conforme su distribución. El análisis bivariado de las variables cualitativas se realizó con chi cuadrada y prueba de Fisher y el de las variables cuantitativas, con t de Student y prueba de Wilcoxon. Se efectuó cálculo de razón de momios (RM) de cada variable que presentó diferencias en el análisis bivariado y curva de ROC para delimitar el mejor punto de corte de los índices en estudio.

Resultados

Se analizaron los datos de 242 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, de los cuales 68.6 % fue del sexo masculino. El promedio de edad fue de 55 años (rango intercuartílico de 43 a 65.5); 49 pacientes continuaban hospitalizados al momento de este análisis, 45.8 % (111/242) egresó del hospital por mejoría y 34 % (82/242) falleció. Las características de los dos últimos grupos se describen en la Tabla 1; los pacientes que fallecieron tuvieron mayor edad. Las principales comorbilidades en ambos grupos fueron diabetes (36.5 %), hipertensión (48.4 %) y cardiopatía (20.6 %). Los pacientes que fallecieron tenían más años de diagnóstico de hipertensión y presentaron diferencias significativas en la biometría hemática y reactantes de fase aguda, aumento del INL y descenso del ILR.

Los principales factores de riesgo en los pacientes que fallecieron en el análisis univariado fueron tener

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave

Característica	Alta por mejoría (n = 111)		Defunción (n = 83)		p
Edad en años (media y RIC)	51 (40-59)		62 (50-71)		< 0.001
	n	%	n	%	
Edad > 65 años	19	17.3	33	40	0.019
Sexo masculino	74	67	63	76	0.162
Pacientes con diabetes	37	33.3	37	44.6	0.111
Hipertensión arterial sistémica	45	45.1	49	59.4	0.072
Uso de IECA	21	19.1	17	20.8	0.662
Uso de ARA	64	57.7	43	52.2	0.698
Cardiopatía conocida	24	22.1	16	19.1	0.706
	Media (RIC)		Media (RIC)		
Hemoglobina glucosilada (%)	9.0 (6.8-11.3)		7.5 (6.2-9.6)		0.189
Años con hipertensión arterial	3 (0.6-10.5)		10 (5-17)		0.022
Índice tabáquico (paquetes/año)	3.6 (0.2-18.8)		3 (0.2-5)		0.302
IMC (kg/m ²)	29.7 (25.4-33.3)		28.7 (24.1-35.1)		1.000
Leucocitos (10 ³ /μL)	7.51 (5.70-11.50)		12.13 (8.80-17.18)		< 0.001
Neutrófilos (10 ³ /μL)	7.45 (4.53-10.93)		8.98 (6.80-14.71)		0.014
Linfocitos (10 ³ /μL)	0.80 (0.63-1.08)		0.60 (0.39-0.90)		0.002
Monocitos (10 ³ /μL)	0.30 (0.21-0.44)		0.40 (0.25-0.68)		0.045
Plaquetas (10 ³ /μL)	227 (165-326)		242 (163-387)		0.536
Hemoglobina (g/dL)	14.7 (13.3-15.8)		14.3 (11.8-15.8)		0.559
Dímero D (μg/mL)	0.91 (0.64-1.55)		1.84 (0.90-4.26)		0.004
Fibrinógeno (mg/dL)	680 (570-769)		670 (566-757)		0.924
Creatinina (mg/dL)	0.80 (0.69-1.04)		1.01 (0.78-3.23)		< 0.001
Deshidrogenasa láctica (U/L)	356 (277-491)		529 (383-672)		< 0.001
Proteína C reactiva (mg/dL)	11.1 (4.3-21.6)		21.7 (15-28.4)		< 0.001
Procalcitonina (ng/mL)	0.26 (0.14-1.13)		1.71 (0.60-3.63)		< 0.001
Ferritina (ng/mL)	906 (448-1418)		1060 (609-1635)		0.357
Índice neutrófilo/linfocito	8.31 (4.22-13.05)		17.66 (9.99-26.25)		< 0.001
Índice linfocito/PCR	0.06 (0.03-0.13)		0.03 (0.02-0.07)		0.002

RIC = rango intercuartilico, IECA = inhibidor de enzima convertidora de angiotensina, ARA = antagonista de receptor de angiotensina, IMC = índice de masa corporal, PCR = proteína C reactiva.

hipertensión por más de 10 años, edad > 65 años, conteo leucocitario $\geq 12\ 000$, dímero D $\geq 1.0\ \mu\text{g/mL}$, creatinina $\geq 1.2\ \text{mg/dL}$, deshidrogenasa láctica $> 300\ \text{U/L}$, proteína C reactiva $\geq 21\ \text{mg/L}$, procalcitonina $\geq 1.2\ \text{ng/mL}$ y la combinación de INL elevado (> 12) e ILR bajo (< 0.03), como se observa en la Tabla 2.

Se estableció un valor > 12 como punto de corte del INL para predecir mortalidad, con sensibilidad de 70.27 %, especificidad de 69.39 %, valor predictivo positivo de 63.41 %, valor predictivo negativo de 75.56 % y precisión de 69.77 %, con un área bajo la curva de 0.728. Los valores < 0.03 del ILR se asociaron a mortalidad, con sensibilidad baja (51.7 %), pero

Tabla 2. Análisis univariado de factores de riesgo para mortalidad por COVID-19 grave

	Razón de momios (cruda)	IC 95 %	p
Sexo masculino	0.610	0.229-1.624	0.320
Hipertensión arterial sistémica > 10 años	2.963	1-8.776	0.047
Edad > 65 años	3.800	1.904-7.583	< 0.001
Leucocitos > 12 000 células/mL	3.755	1.622-8.692	0.002
Dímero D > 1 µg/mL	2.852	1.148-7.088	0.022
Creatinina > 1.2 mg/dL	3.097	1.616-5.936	0.001
Albúmina < 3.5 gr/dL	1.981	1.055-3.719	0.032
Deshidrogenasa láctica > 300 U/L	3.742	1.520-9.213	0.003
Proteína C reactiva > 21	3.843	1.847-7.998	< 0.001
Procalcitonina > 1.2	3.768	1.682-8.442	0.001
INL > 12	5.625	1.349-23.449	0.021
ILR < 0.03	8.786	2.70-28.593	0.045
INL > 12-ILR < 0.03	11.429	2.807-46.528	0.012

IC = intervalo de confianza, INL = índice neutrófilo-linfocito, ILR = índice linfocito-proteína C reactiva.

especificidad alta (89.13 %) y valores predictivos adecuados (positivo de 75 % y negativo de 74.55 %). La combinación de estos dos índices (INL e ILR) tuvo sensibilidad de 80 %, especificidad de 74 %, valor predictivo positivo de 46.15 % y valor predictivo negativo de 93.02 % para mortalidad.

Discusión

La clasificación rápida y apropiada de los pacientes con COVID-19 depende de herramientas sencillas, accesibles y baratas que permitan tomar decisiones clínicas en poco tiempo. Los INL y ILR pueden ser parte de las herramientas empleadas por los médicos que atienden a estos pacientes.

En un metaanálisis que incluyó seis estudios de China en los cuales se utilizaron los índices INL y ILR en pacientes con COVID-19, se observó que el INL aumentó de forma significativa en la forma grave de COVID-19 (media de 2.4, IC 95 % = 0.98-3.82), mientras que el ILR disminuyó (media de 0.912, IC 95 % = -1.275-0.550). Si bien ambos reflejaron el estado de inflamación y mal pronóstico en los pacientes con COVID-19, no se buscó un punto de corte específico para mortalidad.²² En un estudio de 21 hospitales de la provincia de Sichuan se encontró el valor > 9.8 como punto de corte para asociar el INL con mayor incidencia de SIRA y requerimiento de

asistencia mecánica ventilatoria y que un INL de 11 constituía el punto de corte para demostrar SIRA moderada a severa (definida por un índice de oxigenación menor a 150), con área bajo la curva de 0.749 (IC 95 % = 0.624-0.850).²⁰ En China, en una cohorte de 245 pacientes con COVID-19 se encontró que el INL es un factor de riesgo independiente para mortalidad hospitalaria, pero no fue posible determinar un punto de corte.²⁴ En otros estudios se definió que un INL \geq 3.3 se asoció a severidad de la enfermedad y su valor predictor aumentó cuando la edad fue mayor de 49.5 años, si bien no se asoció a cambios en la mortalidad.¹⁹

En nuestra población, el INL > 12 se asoció a mortalidad, a diferencia de otros autores que lo han utilizado como predictor de severidad, lo cual probablemente explique el punto de corte más alto que los reportados con anterioridad. Todos los pacientes analizados tenían una forma grave de la enfermedad, en la cual es de gran importancia determinar la probabilidad de desenlace fatal.

Las diferencias en los puntos de corte reportados pueden tener otras causas. Debe considerarse que estos índices no son específicos para COVID-19. El INL se eleva en enfermedades infecciosas, malignas, síndrome coronario agudo, hemorragia cerebral y dermatomiositis,^{25,26-28} mientras que el ILR se ha encontrado bajo en pacientes con cáncer colorrectal.²⁹

Por otra parte, la población mexicana presenta con gran frecuencia obesidad y comorbilidades metabólicas, no comunes en China ni Europa.^{9,19,24} En nuestra serie, la hipertensión por sí misma no fue el factor más importante asociado a mortalidad, sino el tiempo de diagnóstico: más de 10 años fue un factor de riesgo importante. Lo anterior resalta la necesidad del diagnóstico oportuno de las comorbilidades y del seguimiento a largo plazo, así como la necesidad de programas preventivos de salud y evaluaciones periódicas especializadas.

Llama la atención que en este grupo particular de pacientes, el índice de masa corporal no fue distinto entre quienes murieron y quienes sobrevivieron. Esto puede deberse a que 83 % de los pacientes estaba fuera del peso normal y la frecuencia de obesidad se distribuyó en forma similar entre los grupos, lo cual explica la alta frecuencia de pacientes que requirieron hospitalización y terapia intensiva, al igual que en otros reportes, pero no necesariamente representa mayor mortalidad si los pacientes reciben atención integral y tratamiento tanto por COVID-19 como por sus comorbilidades. Se identificó desnutrición en 4.5 % de pacientes, condición que también se asocia a mortalidad elevada. Al parecer, las proporciones de obesidad, peso normal y desnutrición reflejan los índices de masa corporal de toda la población.

La edad fue mayor en el grupo de pacientes fallecidos y similar a la de otros reportes.³⁻⁵

Dos limitaciones de este estudio estriban en que los datos fueron obtenidos retrospectivamente de los registros médicos y que fue realizado en un solo centro que atiende a población con enfermedades complejas y con múltiples comorbilidades, por lo que los resultados obtenidos pudieran no reflejar la realidad de otros centros hospitalarios.

Nuestros hallazgos indican la utilidad de INL e ILR en la práctica clínica cotidiana de médicos que atienden pacientes con COVID-19. Estos índices son fáciles de calcular y, además, son accesibles ya que se obtienen de los estudios de rutina solicitados al ingreso de los pacientes en la mayoría de los centros, incluso en aquellos con limitaciones importantes de recursos.

Conclusión

El INL > 12 y el ILR < 0.03 son biomarcadores accesibles y útiles para evaluar el riesgo de mortalidad por COVID-19 grave en mexicanos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

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

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720.
2. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. Suiza: World Health Organization; 2020.
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323:2052-2059.
4. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Cheryak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966.
5. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368: m1091.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239-1242.
7. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323:1775-1776.
8. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:343-346. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2external icon>
9. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81:e16-e25.
10. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:759-765.
11. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020;71:896-897.

12. Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Severe obesity as an independent risk factor for COVID-19 mortality in hospitalized patients younger than 50. *Obesity*. 2020;28:1595-1599.
13. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut 2018): metodología y perspectivas. *Salud Pública Mex*. 2019;61:917-923.
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Z, Guan L. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
15. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - a systematic review. *Life Sci*. 2020;254:117788.
16. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1393-1399.
17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069.
18. Rogić D, Juroš GF, Petrik J, Vrančić AL. Advances and pitfalls in using laboratory biomarkers for the diagnosis and management of sepsis. *EJL-FCC*. 2017;28:114-121.
19. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504.
20. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020:1-11.
21. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:288.
22. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *J Med Virol*. 2020.
23. Dolin HH, Papadimos TJ, Stepkowski S, Chen X, Pan ZK. A novel combination of biomarkers to herald the onset of sepsis prior to the manifestation of symptoms. *Shock*. 2018;49:364-370.
24. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81:e6-e12.
25. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106:470-476.
26. Giede-Jeppe A, Bobinger T, Gerner ST, Sembill JA, Sprügel MI, Beuscher VD, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio is an independent predictor for in-hospital mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases* 2017;44(1-2): 26-34. DOI: 10.1159/000468996
27. Ha YJ, Hur J, Go DJ, Kang EH, Park JK, Lee EY, et al. Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and dermatomyositis: a retrospective observational study. *PLoS One*. 2018;13:e0190411.
28. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88: 218-230.
29. Okugawa Y, Toiyama Y, Yamamoto A, Shigemori T, Ide S, Kitajima T, et al. Lymphocyte-C-reactive protein ratio as promising new marker for predicting surgical and oncological outcomes in colorectal cancer. *Ann Surg*. 2020;272(2):342-351. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003239

Guía práctica interinstitucional para el tratamiento del infarto agudo de miocardio

Gabriela Borrayo-Sánchez,^{1*} Marco A. Alcocer-Gamba,² Diego Araiza-Garaygordobil,³ Alexandra Arias-Mendoza,³ Patricia Aubanel-Riedel,⁴ Jorge Cortés-Lawrenz,⁵ José R. González-Juanatey,⁶ Pedro Gutiérrez-Fajardo,⁷ Patricia Martín-Hernández,⁸ Leonel Martínez-Ramírez,⁹ José A. Merino-Rajme,¹⁰ José M. Muñoz-Carrillo,¹¹ Javier López-Pais,⁶ Rodolfo Parra-Michel,¹² Yigal Piña-Reyna,³ Patricio Ortiz-Fernández,³ Erick Ramírez-Arias,⁹ Marco A. Robles-Rangel,⁹ Martín Rosas-Peralta,¹³ Raúl Rangel-Velázquez,¹⁴ Diana Palami-Antúnez,¹⁴ Ruy López-Ridaura¹⁵ y Gustavo Reyes-Terán¹⁴

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Programa A Todo Corazón, Código Infarto, Ciudad de México, México; ²Instituto de Corazón de Querétaro, Servicio de Cardiología, Querétaro, México; ³Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Cardiología "Juan Badiano", Unidad Coronaria y Hemodinamia, Ciudad de México, México; ⁴Instituto de Ciencias Cardiovasculares, Hospital del Prado, Departamento de Cardiología, Baja California, México; ⁵Instituto de Corazón, Hospital CIMA, Departamento de Cardiología, Sonora, México; ⁶Hospital Universitario Santiago de Compostela, Departamento de Cardiología, Coruña, España; ⁷Cardiotest, Laboratorio de Ecocardiografía, Jalisco, México; ⁸Secretaría de la Defensa Nacional, Hospital Central Militar, Servicio de Cardiología, Ciudad de México, México; ⁹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Cardiología Siglo XXI, Servicio de Urgencias y Unidad Coronaria, Ciudad de México, México; ¹⁰Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital 20 de Noviembre, Servicio de Cardiología, Ciudad de México, México; ¹¹Cruz Roja Mexicana, Departamento de Socorros, Ciudad de México, México; ¹²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, Unidad Coronaria, Jalisco, México; ¹³Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación México Poniente, Servicio de Prestaciones Médicas, Estado de México, México; ¹⁴Secretaría de Salud, Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, Ciudad de México, México; ¹⁵Secretaría de Salud, Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades, Programas Estratégicos, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: México tiene la mortalidad más alta a 30 días por infarto agudo de miocardio (IAM), el cual constituye una de las principales causas de mortalidad en el país: 28 % versus 7.5 % del promedio de los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. **Objetivo:** Establecer las rutas críticas y las estrategias farmacológicas esenciales interinstitucionales para la atención de los pacientes con IAM en México, independientemente de su condición socioeconómica. **Método:** Se reunió a un grupo de expertos en diagnóstico y tratamiento de IAM, representantes de las principales instituciones públicas de salud de México, así como las sociedades cardiológicas mexicanas, Cruz Roja Mexicana y representantes de la Sociedad Española de Cardiología, con la finalidad de optimizar las estrategias con base en la mejor evidencia existente. **Resultados:** Se diseñó una guía de práctica clínica interinstitucional para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno del IAM con elevación del segmento ST, siguiendo el horizonte clínico de la enfermedad, con la propuesta de algoritmos que mejoren el pronóstico de los pacientes que acuden por IAM a los servicios de urgencias. **Conclusión:** Con la presente guía práctica, el grupo de expertos propone universalizar el diagnóstico y tratamiento en el IAM, independientemente de la condición socioeconómica del paciente.

PALABRAS CLAVE: Infarto agudo de miocardio. Guía de tratamiento. Código Infarto.

Correspondencia:

*Gabriela Borrayo-Sánchez

E-mail: gborrayos@yahoo.com.mx

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-06-2020

Fecha de aceptación: 18-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000372

Gac Med Mex. 2020;156:569-579

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Interinstitutional clinical practice guidelines for the treatment of acute myocardial infarction

Abstract

Introduction: Mexico has the highest 30-day acute myocardial infarction (AMI) mortality rate: 28% versus 7.5% on average for the OECD countries, and it constitutes one of the main causes of mortality in the country. **Objective:** To establish critical pathways and essential interinstitutional pharmacological strategies for the care of patients with AMI in Mexico, regardless of their socioeconomic status. **Method:** A group of experts in AMI diagnosis and treatment, representatives of the main public health institutions in Mexico, as well as the Mexican cardiology societies, the Mexican Red Cross and representatives of the Spanish Society of Cardiology, were brought together in order to optimize strategies based on the best existing evidence. **Results:** An interinstitutional clinical practice guideline was designed for early diagnosis and timely treatment of AMI with ST elevation, following the clinical horizon of the disease, with the proposal of algorithms that improve the prognosis of patients who attend the emergency services due to an AMI. **Conclusion:** With these clinical practice guidelines, the group of experts proposes to universalize AMI diagnosis and treatment, regardless of patient socioeconomic status.

KEY WORDS: Acute myocardial infarction. Treatment guidelines. Código Infarto.

Introducción

En México, en 2018 se registraron 140 000 fallecimientos por alguna causa cardiaca, principalmente por enfermedades isquémicas del corazón.¹ En 2017, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos clasificó al país con la mayor mortalidad por infarto agudo de miocardio (IAM): 28 % *versus* 7.5 %.²

Desde el 2014, los principales proveedores de servicios de salud públicos y privados comenzaron a implementar acciones para mejorar los desenlaces del IAM;³ sin embargo, aún distan de ser universales y los pacientes de zonas marginadas no reciben el tratamiento oportuno, por lo que es necesario establecer sistemas regionales de atención.⁴ Tal es el caso del protocolo de atención Código Infarto del Instituto Mexicano del Seguro Social, que permite brindar una atención eficaz y eficiente las 24 horas de los siete días de la semana (24/7) y los 365 días del año.⁵

Esta guía práctica interinstitucional para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno del IAM con elevación del segmento ST (IAM CEST) surge con la finalidad de establecer las rutas críticas y las estrategias farmacológicas esenciales intersectoriales para la atención universal de pacientes con IAM en México.

Métodos

Se creó un grupo de expertos en el diagnóstico y tratamiento de IAM CEST con representantes de las principales instituciones públicas de salud de México, sociedades cardiológicas mexicanas, Cruz Roja Mexicana y Sociedad Española de Cardiología, con la finalidad de optimizar las estrategias con base en la

mejor evidencia existente de acuerdo con la guías de práctica clínica vigentes. Se propusieron acciones con evidencia o acuerdo general en que el tratamiento o procedimiento es benéfico, útil y efectivo, derivadas de múltiples ensayos clínicos, metaanálisis o grandes estudios clínicos no aleatorizados; en caso de controversia se tomó un acuerdo del grupo experto.⁶ El enfoque fue la historia natural del infarto, el diagnóstico oportuno y el tratamiento de reperfusión; se realizaron mesas de discusión presenciales y en línea, hasta lograr un consenso interinstitucional.

Criterios diagnósticos

Para definir la elevación del segmento ST se requieren dos criterios iniciales: el clínico y el electrocardiográfico; así como dos criterios complementarios: la elevación de biomarcadores cardiacos y las alteraciones de movilidad demostrada por algún método de imagen (Figura 1).

Criterio clínico

Dolor precordial aplastante u opresivo precordial, que se puede acompañar de disnea y sintomatología neurovegetativa, de inicio súbito y progresivo, con duración de más de 20 minutos, que se irradia al hombro y brazo izquierdo, cuello y rama izquierda de la mandíbula. Puede estar ausente en pacientes con diabetes, de edad avanzada y en las mujeres.

Criterio electrocardiográfico

Elevación del segmento ST que aparece en dos derivaciones contiguas minutos después de los síntomas (Tabla 1). Con la toma de 12 a 16 derivaciones

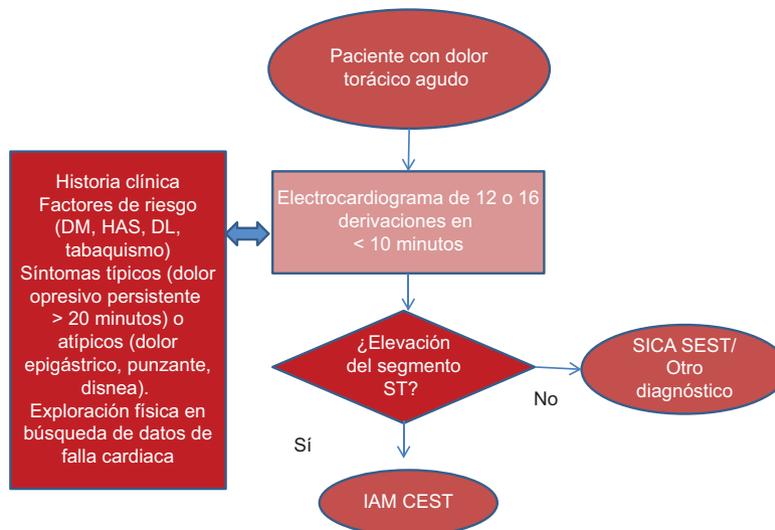


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para IAM CEST en los servicios de urgencias. DL = dislipidemia, DM = diabetes mellitus, HAS = hipertensión arterial sistémica, IAM CEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, SICA SEST = síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Tabla 1. Criterios electrocardiográficos actuales que confirman el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

1. Nueva elevación del segmento ST en dos derivaciones contiguas:
 - ≥ 0.1 mV en DI, DII, DIII, AVL, AVF, V4-V6; así como en derivaciones opcionales izquierdas V7, V8 y V9 y derivaciones derechas (V3 y V4).
 - En derivaciones precordiales: ≥ 0.15 mV en V1 a V3 en mujeres; ≥ 0.2 mV en V1 a V3 en hombres > 40 años; ≥ 0.25 mV en V1 a V3 en hombres < 40 años.
2. Bloqueo de rama izquierda del haz de His de presentación nueva.
3. Bloqueo de rama derecha del haz de His de presentación nueva, que, además, se considera de mal pronóstico.
4. Nueva aparición de onda Q en dos derivaciones contiguas.

*El electrocardiograma debe ser interpretado por un experto o enviarse por telemetría, HL7 (Health Level Seven Internacional) o GPS a un centro de expertos.

en menos de 10 minutos del contacto médico se decide la estrategia de reperfusión (Figura 2).

Criterio bioquímico

Elevación superior al percentil 99 del nivel normal de troponina cardiaca T⁷ o I, preferentemente de alta sensibilidad, además de los criterios anteriores (Tabla 2).

Criterio de imagen

En los servicios de urgencias, el ecocardiograma permite identificar trastornos de la movilidad (hipocinesia o acinesia) y el grosor de la zona afectada.

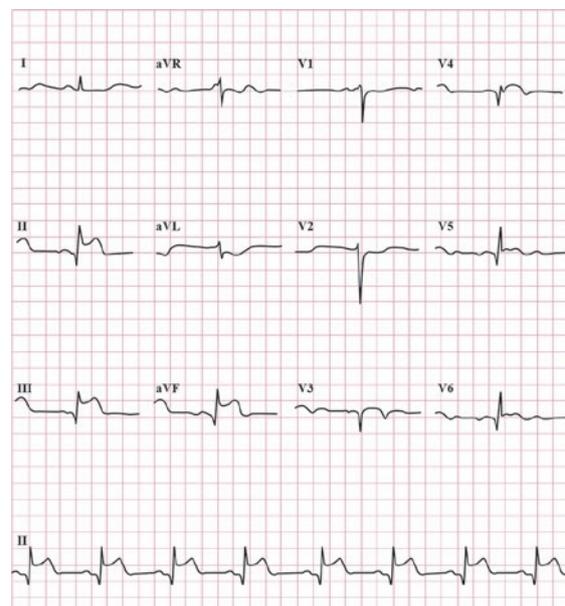


Figura 2. Electrocardiograma en el que se observa elevación del segmento ST en la región inferior y anterolateral y se cumple el criterio diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Tratamiento

El tratamiento de reperfusión es la piedra angular en el IAM CEST y debe llevarse a cabo lo antes posible. La oportunidad se traduce en miocardio recuperado y menor mortalidad; además, es fundamental la terapia adjunta.

Tabla 2. Determinación de biomarcadores cardiacos que confirman el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Proteína	Primera detección	Duración	Sensibilidad	Especificidad
Mioglobina	1.5-2 horas	8-12 horas	+++	+
CPK-MB	2-3 horas	1-2 días	+++	+++
Troponina I*	3-4 horas	7-10 días	++++	++++
Troponina T*	3-4 horas	7-14 días	++++	++++
CPK	4-6 horas	2-3 días	++	++

CPK = creatinfosfoquinasa, MB = fracción MB.
*Alta sensibilidad.

Tabla 3. Diferentes esquemas de tratamiento farmacológico para la terapia fibrinolítica específica

Medicamento	Esquema de tratamiento
Alteplasa (rt-PA)	100 mg en 60 minutos: bolo de 20 mg, seguido de infusión de 80 mg en 60 minutos del INC en pacientes con peso > 67 kg. Se recomienda dosis acelerada de alteplasa en pacientes con peso menor de 67 kg. Bolo intravenoso de 15 mg, seguido de 0.75 mg/kg (máximo 50 mg) en 30 minutos, luego 0.5 mg/kg (máximo 35 mg) en 60 minutos.
Tecneteplasa (TNK)	Bolo en 5 o 10 segundos calculado con base en el peso: - < 60 kg: 30 mg-6 mL - 61 a 70 kg: 35 mg-7 mL - 71 a 80 kg: 40 mg-8 mL - 81 a 90 kg: 45 mg-9 mL - > 91 kg: 50 mg-10 mL

Tratamiento de reperfusión en el IAM CEST

Debe instaurarse en todos los pacientes en menos de 12 horas de evolución con intervención coronaria percutánea primaria (ICPp) o terapia fibrinolítica (TF), ambas equivalentes durante las primeras dos horas del inicio de los síntomas, aunque es preferible la ICPp si se dispone de sala de hemodinamia y la TF cuando no se dispone de sala de hemodinamia o si el tiempo para la ICPp es mayor a 120 minutos (Figura 3). La mortalidad puede ser similar con la terapia fibrinolítica y la ICPp en los primeros 114 minutos,⁸ por lo que la TF deberá implementarse en menos de 30 minutos (idealmente menos de 10 minutos).

Terapia fibrinolítica prehospitalaria

Se ha mostrado beneficio en algunos países, con mayor supervivencia a un año.⁹ Se recomienda dentro

de las primeras tres horas del primer contacto médico y cuando el tiempo de traslado sea mayor a 120 minutos. Se prefieren agentes fibrinolíticos específicos en dosis correctas (Tablas 3 y 4) y es indispensable disponer de ambulancias de alta tecnología, equipadas con monitores desfibriladores, equipo completo para reanimación cardiopulmonar y antiarrítmicos endovenosos.

Redes de atención para IAM CEST

Se integrarán dos tipos de redes de atención: una con referencia a hospitales con sala de hemodinamia en la cual debe existir una adecuada comunicación y coordinación para priorizar la realización de la ICPp antes de 120 minutos del diagnóstico (Figura 4A); y otra con referencia a hospitales que no cuenten con sala de hemodinamia, que serán la mayoría en México, y en la cual se debe priorizar la realización lo antes posible de TF en no más de 30 minutos (idealmente no más de 10 minutos) (Figura 4B).

Terapia fibrinolítica

Debe realizarse en los primeros 120 minutos del diagnóstico con fibrinolíticos específicos (Tablas 3 y 4), siempre que no haya contraindicaciones.¹⁰ El beneficio se atribuye a este tratamiento y a los antiagregantes plaquetarios.

Estrategia farmacoinvasiva

Es el procedimiento intervencionista después de la TF que procede dentro de las primeras dos a 24 horas; los resultados son comparables con los de la ICPp.¹¹⁻¹³ El tiempo de equivalencia entre la estrategia farmacoinvasiva y la ICPp es de aproximadamente

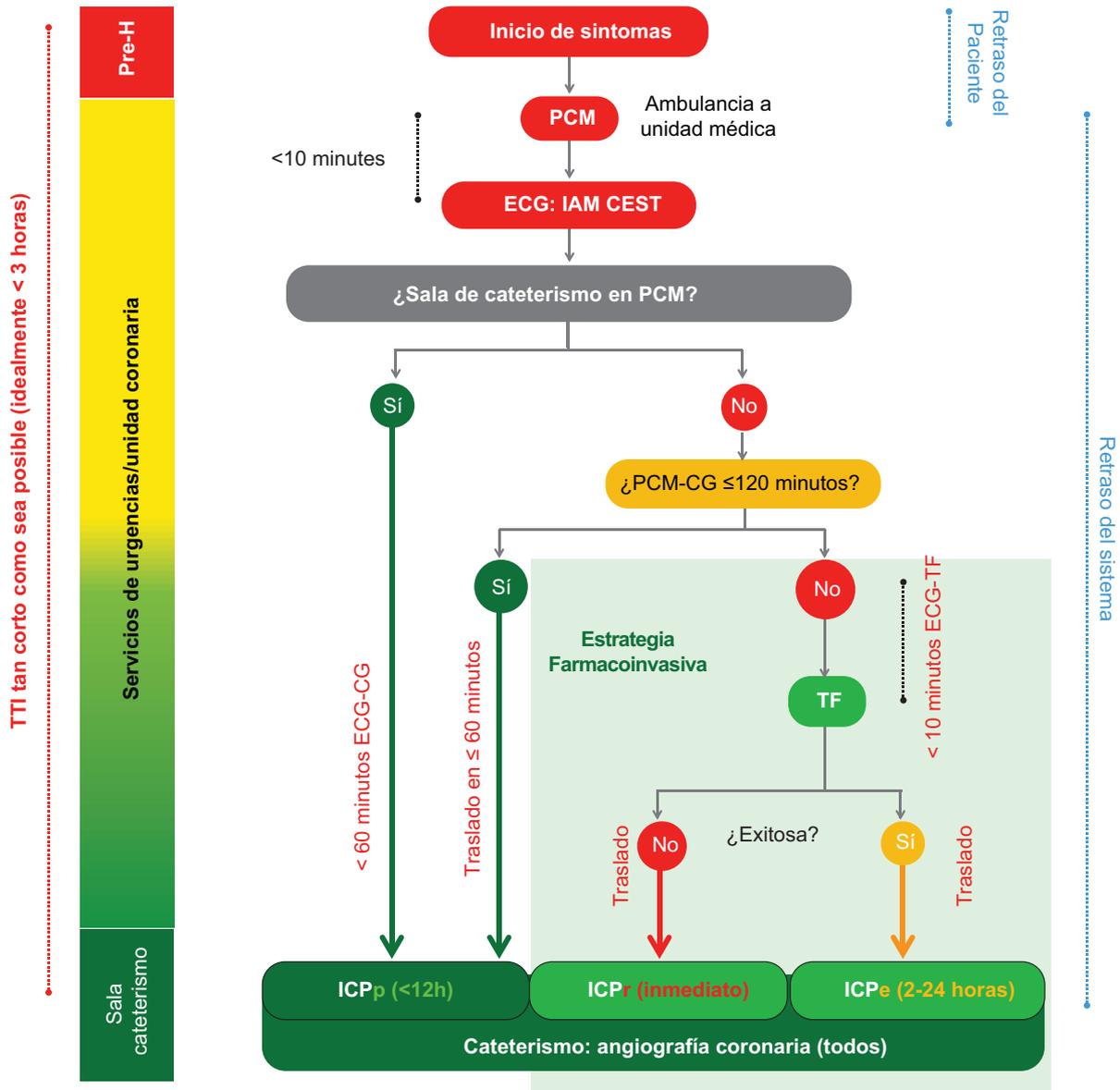


Figura 3. Algoritmo de reperfusión universal en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. TTI = tiempo total de isquemia, PCM = primer contacto médico, ECG = electrocardiograma, IAM CEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, CG = cruce de guía intracoronaria, PCM-CG = primer contacto médico-cruce de la guía intracoronaria, TF = terapia fibrinolítica, ICPp = intervención coronaria percutánea primaria, ICPr = intervención coronaria percutánea de rescate, ICPe = intervención coronaria percutánea electiva, Pre-H = prehospitalario.

100 minutos. En los pacientes con fibrinólisis fallida debe realizarse de inmediato intervención considerarse percutánea de rescate.¹³

Intervención coronaria percutánea primaria (ICPp)

La restauración del flujo coronario es el objetivo terapéutico primario en la atención de los pacientes con IAM CEST y se asocia con menor ocurrencia de

muerte temprana, reinfarto, choque cardiogénico y complicaciones hemorrágicas.¹³ Requiere de infraestructura suficiente y personal adecuadamente entrenado (Figura 3). En su realización deben considerar los siguientes aspectos:¹³

- Abordaje radial como primera elección.
- Adecuada anticoagulación e inhibición plaquetaria.
- Reducción al mínimo del uso de medio de contraste.

Tabla 4. Indicaciones y contraindicaciones de la terapia fibrinolítica

Indicaciones	Contraindicaciones absolutas
Dolor torácico sugestivo de isquemia > 20 minutos asociado a: Elevación persistente del segmento ST: – > 0.01 mV en dos o más derivaciones bipolares contiguas. – > 0.02 mV en dos derivaciones precordiales contiguas. Bloqueo <i>de novo</i> de rama izquierda: – Desnivel negativo del segmento ST de V1 a V3, con transición precoz y elevación del segmento ST en derivaciones posteriores (V7 a V9). Hasta 12 horas de inicio de los síntomas. Sin contraindicación absoluta.	– Presión sistólica > 180 a 200 mm Hg. – Presión diastólica > 100 a 110 mm Hg. – Diferencia entre presión sistólica del brazo derecho e izquierdo > 15 mm Hg. – Antecedente de enfermedad del sistema nervioso central estructural. – Trauma craneal o facial cerrado en un periodo previo menor de tres meses. – Trauma mayor (dos a cuatro semanas), cirugía (oftalmológica láser) o sangrado gastrointestinal. – Sangrado activo o problemas hematológicos. – Historia de hemorragia intracraneal – Evento vascular cerebral isquémico > 3 horas y < 3 meses. – Embarazo. – Enfermedad sistémica seria (cáncer terminal, enfermedad renal o hepática terminal).

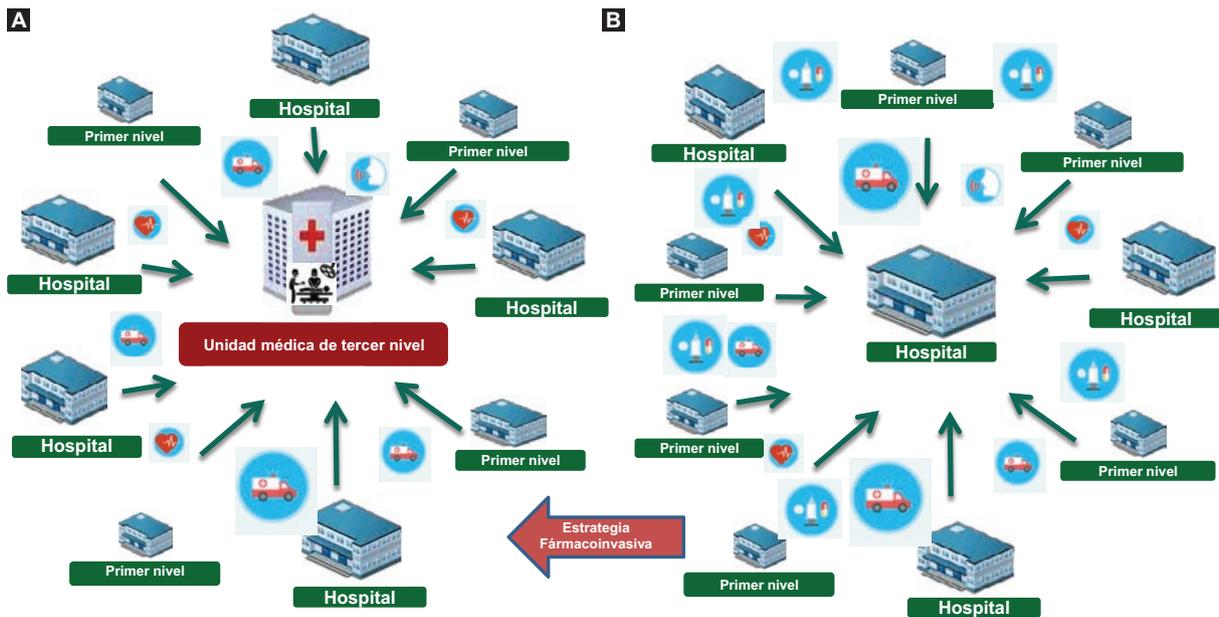


Figura 4. Redes de atención de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en hospitales con sala de hemodinamia con posibilidad de ICPp (A) y sin sala de hemodinamia con posibilidad de terapia fibrinolítica en el sitio del diagnóstico (B). La indicación es enviar a estrategia farmacoinvasiva entre las dos a 24 horas de la terapia fibrinolítica en hospitales con sala.

- Evitación de la manipulación coronaria excesiva.
- Implante de endoprótesis vascular liberadoras de fármaco.

Consideraciones para la ICPp en la era de COVID-19

Las actividades de las unidades de hemodinámica en el contexto de la epidemia por COVID-19¹⁴ tienen dos objetivos principales: por un lado, la optimización

de recursos (personal, camas, medios de traslado); y, por el otro, la prevención de contagios a pacientes y profesionales mediante el uso del equipo de protección individual.

La ICPp sigue siendo de elección en pacientes con menos de 12 horas de iniciados los síntomas o en quienes persistan los síntomas o se encuentren inestables; la TF se considera de elección en los centros sin sala de hemodinamia (Figura 4B) y cuando el tiempo para la reperusión supere los 120 minutos. En los pacientes con enfermedad multivascular,¹⁵ fuera del

Tabla 5. Medicamentos adyuvantes para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Medicamento	Acción	Dosis	Contraindicaciones/precauciones	Duración
Antiagregantes plaquetarios				
Ácido acetilsalicílico	Inactiva de forma irreversible a la enzima ciclooxigenasa, con lo que se suprime la producción de tromboxano A ₂ , elemento esencial para la activación y agregación plaquetaria.	Fibrinolisis e ICPP Carga: 150-300 mg vía oral. Mantenimiento: 75-150 mg/día vía oral.	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al ácido acetilsalicílico. - Hemorragia gastrointestinal reciente o activa. 	De manera indefinida (de por vida).
Clopidogrel	Tienopiridina, inhibidor del ADP plaquetario (subunidad P2Y12). Este fármaco se adiciona al tratamiento con ácido acetilsalicílico en lo que se denomina doble terapia antiagregante plaquetaria (DTAP o DAPT).	Fibrinolisis Carga: 300 mg vía oral. Mantenimiento: 75 mg/día vía oral. > 75 años: se elimina dosis de carga y se administra solo la dosis de mantenimiento. ICPP Carga: 600 mg vía oral. Mantenimiento: 75 mg/día vía oral.	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia activa. 	Al menos por 12 meses.
Prasugrel	Tienopiridina, inhibidor del ADP plaquetario (subunidad P2Y12). Se adiciona al tratamiento con ácido acetilsalicílico para la DTAP o DAPT.	ICPP Carga: 60 mg vía oral. Mantenimiento: 10 mg/día vía oral.	<ul style="list-style-type: none"> - Indicado solo cuando se conoce la anatomía coronaria. - Contraindicado en pacientes con antecedente de enfermedad vascular cerebral, insuficiencia hepática grave y edad ≥ 75 años. - Pacientes con peso ≤ 60 kg: otorgar dosis de mantenimiento de 5 mg/día vía oral. 	12 meses
Ticagrelor	Ciclopeniltriazolopirimidina, inhibidor del ADP plaquetario (subunidad P2Y12). Se adiciona al tratamiento con ácido acetilsalicílico para la DTAP o DAPT.	ICPP Carga: 180 mg vía oral. Mantenimiento: 90 mg c/12 horas vía oral.	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia activa. - Efectos colaterales relevantes: disnea y bradicardia. 	12 meses
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: - Abciximab - Tirofiban - Eptifibatida	Inhiben la unión del fibrinógeno al receptor plaquetario de glucoproteína IIb/IIIa, interrumpiendo el proceso de la agregación plaquetaria.	<ul style="list-style-type: none"> - ICPP (se usan solo en el laboratorio de hemodinámica) - Abciximab: bolo de 0.25 mg/kg intravenoso e infusión de 0.125 µg/kg/minuto. - Tirofiban: 25 µg/kg intravenosos durante 3 minutos seguidos de infusión de mantenimiento de 0.15 µg/kg/minuto. - Eptifibatida: bolo doble de 180 µg/kg intravenoso (administrado en intervalos de 10 minutos), seguido de infusión de 2 µg/kg/minuto. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia activa. - Trombocitopenia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Abciximab: 12 horas. - Tirofiban: 18 horas. - Eptifibatida: 18 horas.

(Continúa)

Tabla 5. Medicamentos adyuvantes para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (Continuación)

Medicamento	Acción	Dosis	Contraindicaciones/precauciones	Duración
Anticoagulantes				
Heparina no fraccionada	Estimula la actividad de la antitrombina III, lo que inhibe los factores Xa y IIa de la cascada de la coagulación.	Fibrinolisis Bolo intravenoso de 60 U//kg, con un máximo de 4000 U//kg, seguido de infusión intravenosa de 12 U//kg, con un máximo de 1000 U//hora durante 24 a 48 horas. Objetivo de la TTPa 50-70 segundos o 1.5 a 2 veces el valor control. ICPP Bolo intravenoso de 70-100 U//kg cuando no esté prevista la administración de un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa. Bolo intravenoso de 50-70 U//kg con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.	- Hemorragia activa. - Trombocitopenia.	24 a 48 horas.
Heparina de bajo peso molecular (enoxaparina)	Inhibe los factores Xa y IIa de la cascada de la coagulación.	Fibrinolisis Para < 75 años de edad: bolo intravenoso de 30 mg, seguido a los 15 minutos de 1 mg/kg vía subcutánea c/12 hora. Primeras dos dosis: no exceder los 100 mg cada una. Para > 75 años de edad: no se administra bolo intravenoso; iniciar con dosis de 0.75 mg/kg vía subcutánea c/12 horas (máximo 75 mg por inyección para las primeras dos dosis). Aclaramiento de creatinina < 30 mL/minuto: dosis subcutánea c/24 horas. ICPP Bolo intravenoso de 0.5 mg/kg	- Hemorragia activa.	Hasta la revascularización coronaria o el alta hospitalaria (durante un máximo de 8 días).
Terapia coadyuvante				
Nitroglicerina	Vasodilatador coronario que aminora los síntomas derivados de la isquemia miocárdica a través de la reducción de la poscarga y del aumento del flujo sanguíneo coronario. Se emplea para controlar la angina (ya sea por vía oral o vía intravenosa). En el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el máximo beneficio se observa en hipertensión arterial sistémica descontrolada o en falla cardíaca aguda (administrada por vía intravenosa).	Un comprimido sublingual de 0.3 o 0.4 mg, hasta alcanzar un total de 3 dosis a intervalos de 5 minutos. Por vía intravenosa se inicia de 10 a 20 µg/minuto y se ajusta en función de la respuesta terapéutica (aumentando de 5 a 10 µg/minuto cada 5 a 10 minutos hasta obtener el efecto deseado).	- Hipotensión. - Taquicardia o bradicardia inestables. - Infarto de miocardio con extensión al ventrículo derecho. - Uso de inhibidores de la fosfodiesterasa para disfunción eréctil (o para hipertensión arterial pulmonar) en las últimas 24 a 48 horas.	Infusión por 48 horas.

(Continúa)

Tabla 5. Medicamentos adyuvantes para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (Continuación)

Medicamento	Acción	Dosis	Contraindicaciones/precauciones	Duración
<p>Bloqueadores betaadrenérgicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metoprolol - Bisoprolol - Carvedilol 	<p>Inhiben la actividad de las catecolaminas circulantes y disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno. Reducen la isquemia cardíaca, el reinfarcto y las taquiarritmias. Han demostrado disminución en la mortalidad.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Succinato de metoprolol: 12.5-100 mg c/24 horas. - Bisoprolol: 1.25-10 mg c/24 hora. - Carvedilol: 3.125-25 mg c/12 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia cardíaca. - Hipotensión (≤ 100 mm Hg de presión arterial sistólica). - Bradicarritmias. - Asma. 	<p>De por vida. Ajustar con estado hemodinámico, patología aguda o crónica o efectos colaterales.</p>
<p>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Captopril - Enalapril - Ramipril - Perindopril 	<p>Inhiben al sistema renina-angiotensina-aldosterona y limitan el fenómeno de remodelación (dilatación) cardíaca. Son especialmente útiles en pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o infarto de localización anterior.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Captopril: 6.25-50 mg c/8 horas. - Enalapril: 2.5-20 mg c/12 horas. - Ramipril: 2.5-10 mg c/24 horas. - Perindopril 2-4 mg c/24 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión. - Choque cardiogénico. - Insuficiencia renal. - Hipercaliemia. - Intolerancia al fármaco. 	<p>De por vida. Ajustar con estado hemodinámico, patología aguda o crónica o efectos colaterales.</p>
<p>Antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valsartán - Candesartán - Olmesartán - Telmisartán - Irbesartán 	<p>Inhiben al sistema renina-angiotensina-aldosterona y limitan el fenómeno de remodelación (dilatación) cardíaca. Especialmente útiles en pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o infarto de localización anterior.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Valsartán: 40-160 mg c/12 horas. - Candesartán: 4-32 mg c/24 horas. - Olmesartán: 20-40 mg c/24 horas. - Telmisartán: 20-80 mg c/24 horas. - Irbesartán: 150-300 mg c/24 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión. - Choque cardiogénico. - Insuficiencia renal. - Hipercaliemia. - Intolerancia al fármaco. 	<p>De por vida. Ajustar con estado hemodinámico, patología aguda o crónica o efectos colaterales.</p>
<p>Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espironolactona - Eplerenona 	<p>Antagonizan la acción de la aldosterona. Se indican cuando existe una FEVI ≤ 40 % o datos de falla cardíaca o diabetes mellitus. Requieren manejo previo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (o antagonistas de los receptores de la angiotensina II) y betabloqueador.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Espironolactona: 25-50 mg c/24 horas. - Eplerenona: 25-50 mg c/24 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión. - Choque cardiogénico. - Insuficiencia renal. - Hipercaliemia. - Intolerancia al fármaco. 	<p>De por vida. Ajustar con estado hemodinámico, patología aguda o crónica o efectos colaterales.</p>
<p>Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atorvastatina - Simvastatina - Rosuvastatina 	<p>Agentes hipolipemiantes que modulan y atenúan la respuesta inflamatoria y mejoran la función endotelial. Estos efectos son llamados pleiotrópicos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Atorvastatina: 80 mg/día. - Simvastatina: 40 mg/día. - Rosuvastatina: 40 mg/día. 	<ul style="list-style-type: none"> - Miopatía. - Rabdomiólisis. - Insuficiencia hepática. 	<p>De por vida. Ajustar con estado hemodinámico, patología aguda o crónica o efectos colaterales.</p>

contexto de choque cardiogénico, se recomienda revascularización completa en el mismo procedimiento o en forma diferida, siempre con la finalidad de favorecer el alta hospitalaria precoz.

No es recomendable realizar coronariografía a pacientes con reanimación cardiopulmonar cuando el diagnóstico por electrocardiograma no sea infarto.¹⁶ En choque cardiogénico se recomienda la intubación precoz antes del procedimiento (a circuitos cerrados) y priorizar la asistencia con oxigenación por membrana extracorpórea. Se debe considerar la interacción de los fármacos más comúnmente utilizados en cardiología con los posibles tratamientos para COVID-19.

Tratamiento adyuvante

Para el tratamiento integral del IAM CEST se requiere que el paciente reciba medidas generales desde su ingreso al servicio de urgencia, incluyendo oxígeno si la saturación es $\leq 90\%$, analgesia (5 mg de morfina como dosis inicial y 2.5 a 5 mg cada 10 a 15 minutos), canalización de la vía intravenosa con solución y terapia adyuvante (Tabla 5).

Estratificación de riesgo por escalas de IAM CEST

Se utiliza para predecir la mortalidad intrahospitalaria, identificar a los pacientes con riesgo elevado de muerte y con riesgo bajo que no requieren estudios invasivos, así como para planificar la rehabilitación cardíaca y la prevención secundaria tras el episodio agudo. Las escalas más utilizadas son GRACE¹⁷ y TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction),¹⁸ que identifican el riesgo en forma temprana dividiendo a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto.

Rehabilitación cardíaca temprana

Se recomienda desde las primeras 24 a 48 horas en terapia intensiva y hospitalización para continuar con el alta y la reintegración del paciente en sus esferas familiar, social y laboral. Los programas de rehabilitación incluyen tres fases reportadas por Justiniano *et al.*:¹⁹ la primera constituye la hospitalización (movilización y estiramiento); la segunda, el alta (prescripción de ejercicio, modificación de factores de riesgo, educación respecto a la enfermedad y reintegración a las actividades laborales); y la tercera, la inclusión en grupos de autoayuda. La rehabilitación cardíaca

temprana permite el alta temprana de terapia intensiva y hospitalización, mejor calidad de vida y menos días de incapacidad laboral.

Discusión

En México, el sistema de salud se encuentra fraccionado y algunas estrategias no se aplican homogéneamente en el país, por ello, la presente guía práctica interinstitucional representa el primer acercamiento para universalizar el diagnóstico y tratamiento del IAM CEST, considerando el derecho para la recuperación de la salud. La gran carga de enfermedad en la población mexicana derivada de la alta frecuencia de factores de riesgo debe motivar programas de prevención primaria, la atención oportuna de las urgencias cardiovasculares, la prevención secundaria y la rehabilitación.²⁰

La TF y la estrategia farmacoinvasiva pueden ser una alternativa en México, con la posibilidad de optimizar el tiempo de reperfusión en el proceso de la atención.^{21,22} Los sistemas de atención para la salud deben buscar como ideal la reperfusión universal del IAM CEST, por lo que se destaca la importancia de las recomendaciones de la primera guía interinstitucional en México. En pacientes con COVID-19 se recomienda la TF si los síntomas no superan las tres horas de evolución y el paciente se encuentra estable; en nuestro país puede ser una estrategia que beneficie a los pacientes con mala situación clínica.

Agradecimientos

A Pedro Gutiérrez Fajardo, presidente de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México; a Marco Antonio Alcocer Gamba, presidente de la Sociedad Mexicana de Cardiología; a José Ramón González Juanatey, expresidente de la Sociedad Española de Cardiología; y a la Cruz Roja Mexicana.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

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

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. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [sitio web]. México: Mortalidad; 2020.
2. Organisation for Economic Co-operation and Development [sitio web]. Francia: Health at a glance 2017; 2017.
3. Borrayo-Sánchez G, Rosas-Peralta M, Ramírez-Arias E, Saturno-Chiu G, Estrada-Gallegos J, Parra-Michel R, et al. STEMI and NSTEMI: real-world study in Mexico (RENASCA). *Arch Med Res.* 2018;49:609-619.
4. Martínez-Sánchez C, Arias-Mendoza A, González-Pacheco H, Araya-Garaygordobil D, Marroquín-Donday L, Padilla-Ibarra J, et al. Reperfusion therapy of myocardial infarction in Mexico: A challenge for modern cardiology. *Arch Cardiol Mex.* 2017;87:144-150.
5. Borrayo G, Álvarez H, Pérez G, Arizmendi E, Ramírez E, Rosas M, et al. Impacto de la implementación de Código Infarto en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Gac Med Mex* 2017;153:S13-S17.
6. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119-177.
7. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Chaitman B, Bax J, Morrow D, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2018;40:237-269.
8. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation.* 2006;114:2019-2025.
9. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, Sauval P, Hanania G, Goldstein P, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation.* 2004;110:1909-1915.
10. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1 000 patients. *Lancet.* 1994;343:311-322.
11. Siontis KC, Barsness GW, Lennon RJ, Holmen JL, Wright RS, Bell MR, et al. Pharmacoinvasive and primary percutaneous coronary intervention strategies in st-elevation myocardial infarction (from the Mayo Clinic STEMI Network) *Am J Cardiol.* 2016;117:1904-1910.
12. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation.* 2008;118:268-276.
13. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20.
14. Romaguera R, Cruz-González I, Jurado-Román A, Ojeda S, Fernández-Cisnal A, Jorge-Pérez P, et al. Consideraciones sobre el abordaje invasivo de la cardiopatía isquémica y estructural durante el brote de coronavirus COVID-19. Documento de consenso de la Asociación de Cardiología Intervencionista y la Asociación de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología. *REC Interv Cardiol.* 2020;2:112-117.
15. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Baine KR, Nguyen H, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019;381:1411-1421.
16. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Bosker HA, et al. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2019;380:1397-1407.
17. Huang W, FitzGerald G, Goldberg RJ, Gore J, McManus RH, Awad H, et al. Performance of the GRACE risk score 2.0 simplified algorithm for predicting 1-year death after hospitalization for an acute coronary syndrome in a contemporary multiracial cohort. *Am J Cardiol.* 2016;118:1105-1110.
18. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation.* 2000;102:2031-2037.
19. Justiniano-Cordero S, Tenorio-Terrones A, Borrayo-Sánchez G, Cantero-Colín R, López-Roldán V, López-Ocaña L, et al. Efecto de la rehabilitación cardíaca temprana en pacientes incluidos en Código Infarto. *Gac Med Mex.* 2019;155:46-51.
20. Borrayo-Sánchez G, Rosas-Peralta M, Martínez-Montañez OG, Justiniano-Cordero S, Fajardo-Dolci G, Sepúlveda Vildosola AC, et al. Implementation of a nationwide strategy for the prevention, treatment, and rehabilitation of cardiovascular disease "A Todo Corazón" *Arch Med Res.* 2018;49:598-608.
21. Gershlick AH, Banning AP, Myat A, Verheugt FW, Gersh BJ. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet.* 2013;382:624-632.
22. Baine KR, Armstrong PW, Zheng Y, Brass N, Tyrrell BD, Leung R, et al. (2019). Pharmacoinvasive strategy versus primary percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction in clinical practice. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12:e008059.

COVID-19: enfoque básico para entender sus tratamientos

Carla Cedillo-Alvarez,¹ Itzell A. Gallardo-Ortiz,² Luis T. López,³ Sergio Montes³ y Nayeli Páez-Martínez^{4*}

¹Secretaría de la Defensa Nacional, Escuela Militar de Medicina, Sección de Investigación, Ciudad de México; ²Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Unidad de Investigación en Biomedicina, Estado de México; ³Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Departamento de Neuroquímica, Ciudad de México; ⁴Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Sección de Posgrado e Investigación, Ciudad de México. México

Resumen

El virus SARS-CoV-2 ha sido identificado como el agente patológico causante de la pandemia de COVID-19. Aun cuando no se cuenta con un tratamiento estándar, se han probado antivirales como remdesivir y otros fármacos como cloroquina e ivermectina, que interfieren con la replicación del virus. También se han intentado algunas estrategias encaminadas a disminuir los mecanismos inmunitarios, como el uso de tocilizumab y antioxidantes naturales. Los fármacos relacionados con el sistema renina-angiotensina han resultado controversiales. Aún se debe estudiar con detalle los mecanismos de patogenicidad, así como los tratamientos controlados para proponer alguna opción terapéutica viable que evite la entrada y replicación del virus o que aumente los sistemas inmunitarios del huésped.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Tratamientos farmacológicos. Sistema renina-angiotensina.

COVID-19: a basic approach to understanding potential treatments

Abstract

SARS-CoV-2 virus has been identified as the causative agent of the COVID-19 pandemic. Even when no standard treatment is available, antivirals such as remdesivir and other drugs such as chloroquine and ivermectin, which interfere with viral replication, have been assayed. Some strategies aimed to reduce immune mechanisms, such as the use of tocilizumab and natural antioxidants, have also been tested. The use of drugs related to the renin-angiotensin system has been controversial. Pathogenicity mechanisms, as well as controlled treatments, still have to be studied in detail in order to propose a viable therapeutic option that prevents the entry and replication of the virus or enhances the host immune system.

KEY WORDS: Covid-19. Pharmacological treatments. Renin-angiotensin system.

Posibles intervenciones terapéuticas para la infección por SARS-CoV-2

En la lucha por contrarrestar la enfermedad emergente de COVID-19 se ha utilizado una gran variedad de fármacos; sin embargo, aún no se cuenta un tratamiento estándar.

Las propuestas de tratamiento abordan diferentes aspectos:

- Entrada del virus a las células.
- Replicación del virus.
- Reforzamiento de la inmunidad y prevención de la inflamación exacerbada.
- Control de las complicaciones.

Correspondencia:

*Nayeli Páez-Martínez

E-mail: nayepam@yahoo.com.mx

0016-3813/© 2019 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 30-06-2020

Fecha de aceptación: 09-07-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000452

Gac Med Mex. 2020;156:580-585

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Se han realizado numerosos ensayos en busca de tratamientos o combinación de fármacos para lograr la recuperación o aminorar el progreso hacia las formas graves de la enfermedad. En esta revisión se describen algunas de las propuestas más importantes.

Remdesivir

El remdesivir es un análogo de la adenosina, por lo que disminuye la producción de ARN viral.¹ Su uso para el tratamiento de COVID-19 aún no se encuentra aprobado, aunque continúan desarrollándose diversos estudios experimentales. En estudios *in vitro* se observó efectividad del remdesivir contra SARS-CoV-2. En animales de experimentación, remdesivir redujo la hemorragia pulmonar y el número de copias de ARN viral. Estudios preliminares en humanos sugieren que el 70 % de los pacientes tratados con este antiviral lograron mejoría, incluyendo aquellos con ventilación asistida. En un análisis multicéntrico no controlado se empleó remdesivir, 200 mg el primer día y posteriormente 100 mg/día durante nueve días; de 53 pacientes que recibieron el fármaco, 36 mostraron mejoría clínica (68 %).² En otro estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego controlado con placebo se incluyeron 237 pacientes; el uso del remdesivir no se asoció a mejoría clínica en comparación con el grupo control. Además, se reportaron más efectos adversos en el grupo que recibió el fármaco.³ Los resultados de estas investigaciones sugieren que se requieren protocolos con mayor número de pacientes a fin de evaluar los beneficios que podría ofrecer el fármaco en cuanto al tiempo en la mejoría clínica.

Rivabirina, lopinavir y ritonavir

La ribavirina es un nucleósido sintético de la guanósina que interfiere con la síntesis del ARNm. Por su parte, el lopinavir es un inhibidor de proteasas, que al coadministrarse con una dosis baja del ritonavir mejora significativamente sus propiedades farmacocinéticas y potencia su actividad contra la proteasa de VIH-1.^{4,5}

En un estudio realizado en 75 pacientes con síndrome respiratorio agudo grave, se observó una reducción en las tasas de mortalidad (2.3 %) e intubación (0 %) en los pacientes inicialmente tratados con 400/100 mg de lopinavir/ritonavir cada 12 horas por 14 días.⁶ En otra investigación de 199 pacientes con SARS-CoV-2, a 99 pacientes se les administró lopinavir/ritonavir y terapia estándar y fueron comparados

con un grupo control que recibió solo terapia estándar; los resultados no mostraron diferencia entre grupos en el tiempo de mejoría de los pacientes.⁷

En otro análisis de pacientes con COVID-19 se administró 400/100 mg de lopinavir/ritonavir cada 12 horas a un grupo, mientras que otro recibió adicionalmente 400 mg de ribavirina cada 12 horas y tres dosis de 8×10^6 UI de interferón en días alternados. Los resultados indicaron que la triple terapia antiviral fue segura y superior a la monoterapia con lopinavir/ritonavir en lo que respecta a la duración de la enfermedad y días de estancia hospitalaria.⁸ Actualmente se están llevando a cabo estudios para determinar la eficacia de diferentes dosis de ribavirina, en monoterapia o en combinación con otros fármacos, en el manejo de COVID-19.⁹

Azitromicina

Azitromicina es un antibiótico macrólido cuyo mecanismo de acción se basa en su unión reversible a la subunidad 50s del ribosoma bacteriano, impidiendo la translocación.¹⁰ Este fármaco también ha mostrado propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, lo cual ha llevado al interés por su uso en infecciones virales. Los reportes muestran disminución del número de neutrófilos y de la concentración de las interleucinas (IL) 8, 6, 1 β , del factor de necrosis tumoral α , proteína catiónica eosinofílica y metaloproteína 9.¹¹ Estos datos sugieren que la azitromicina podría disminuir la cascada de citocinas inflamatorias característica de COVID-19. La azitromicina también crea un medio poco propicio para la replicación viral.¹² La administración de azitromicina se inicia con 500 mg vía oral el primer día, seguidos de 250 mg/día durante dos a cinco días, según el criterio médico y enfermedades preexistentes del paciente.¹³ Otros autores evaluaron las cargas virales en los pacientes con COVID-19 tras recibir hidroxiquina y azitromicina; concluyeron que esta combinación de fármacos produce eliminación viral con mayor eficacia.¹⁴ Actualmente, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos se encuentra patrocinando un estudio clínico para evaluar este fármaco en terapia combinada con hidroxiquina.¹⁵

Cloroquina e hidroxiquina

Se considera que estos fármacos son capaces de cambiar el pH de los lisosomas y, por lo tanto, de modificar la actividad de las proteasas e interferir con el ingreso del

virus a las células. La cloroquina y la hidroxiclороquina también se caracterizan por disminuir las interleucinas proinflamatorias, en particular IL-6, por lo que su acción también podría ser benéfica en la “tormenta de citocinas”.¹⁶ Además, se observó que ambos fármacos en concentraciones bajas son capaces de inhibir la replicación del virus y reducir la carga viral, en estudios *in vitro* y en humanos, respectivamente. Sin embargo, como desventaja se identificó que el uso de la cloroquina e hidroxiclороquina provoca efectos cardiotóxicos, efecto muy importante que es necesario considerar.¹⁷

Ivermectina

Estudios *in vitro* de células Vero/hSLAM infectadas con SARS-CoV-2 y tratadas con ivermectina en una concentración de 5 μ M mostraron una reducción casi total del ARN viral; además, no se observó toxicidad de la ivermectina en la concentración evaluada.¹⁸

El mecanismo de acción de la ivermectina aún se desconoce, sin embargo, se piensa que inhibe la importina α/β 1 y proteínas nucleares del virus y del hospedero.¹² La dosis varía según algunos criterios, pudiendo ser de 12 mg en dosis única por vía oral o 12 mg vía oral durante dos días. Varios países están empleando la ivermectina en los tratamientos de primera elección para combatir la enfermedad, tal es el caso de República Dominicana, Bolivia y Perú. Sin embargo, se considera apropiado realizar más estudios para evaluar a fondo su efectividad como antiviral.¹⁹

Tocilizumab

Este fármaco es un anticuerpo monoclonal humanizado antagonista del receptor de IL-6.^{20,21} Actualmente se están llevando a cabo numerosos estudios clínicos para evaluar el uso del tocilizumab en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.²² Una investigación realizada en China con 21 pacientes reportó que la adición de 4 a 8 mg/kg de tocilizumab a la terapia estándar produjo mejoría clínica, las opacidades en patrón de vidrio esmerilado en las tomografías computarizadas disminuyeron después de la administración del fármaco, 15 de 20 pacientes requirieron menos oxígeno suplementario y un paciente no lo requirió.²³ Sin embargo, este estudio no fue controlado y la cantidad de pacientes analizados no es suficiente para formular mayores inferencias, por lo que se requieren más investigaciones para evaluar la eficacia de tocilizumab.

Vitamina C

La vitamina C posee capacidad antioxidante mediante la donación de un electrón al radical lipídico, lo cual detiene la reacción autopropagada de la peroxidación lipídica; posteriormente, la vitamina C se transforma en dos moléculas, el radical ascorbato y el dehidroascorbato; este último se transforma nuevamente en ascorbato por la acción de una oxidoreductasa.²⁴ La dosis diaria de vitamina C recomendada es de 90 y 75 mg/día en varones y mujeres sin requerimientos especiales. Se sabe que las infecciones virales generan grandes cantidades de radicales libres de oxígeno; la vitamina C se utiliza para neutralizar ese estrés oxidativo.^{25,26} Además, la vitamina C reduce la inflamación mediante la estimulación de la producción de citocinas antiinflamatorias e interferón, por lo que se le atribuye un efecto antiviral directo,²⁷⁻²⁹ de ahí que se considere su probable utilidad terapéutica en COVID-19.³⁰

Recientemente se realizó un estudio clínico aleatorizado controlado: CITRIS-ALI, en pacientes hospitalizados a quienes se administró una dosis alta de vitamina C por infusión (50 mg/kg cada seis horas por 96 horas). Si bien no se identificaron diferencias significativas en la puntuación de la escala de falla orgánica secuencial (SOFA) ni mejoría en los biomarcadores de inflamación o daño vascular (proteína C reactiva y trombotomodulina, respectivamente), se encontró que los pacientes tratados con vitamina C requirieron menos días de terapia intensiva y, en general, de hospitalización.^{31,32} Las dosis altas de vitamina C se comportan como prooxidantes, por lo que en algunos estudios se sugieren que pequeñas dosis pueden tener mayor beneficio.³³ En COVID-19, el papel de la vitamina C como tratamiento coadyuvante es aún incierto.

Vitamina D

La vitamina D es fotosintetizada en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol.³⁴ Además de otras funciones, la forma activa de la vitamina D (calcitriol) desempeña un papel como inmunomodulador, incrementando la respuesta inmunitaria innata e inhibiendo la respuesta inmunitaria adaptativa.³⁵ En un estudio multicéntrico retrospectivo de 212 casos se encontraron niveles bajos de vitamina D en pacientes con COVID-19 en estado crítico, reportándose una asociación con el desenlace clínico.³⁶ La mayor causa de deficiencia de vitamina D es la exposición inadecuada a la luz solar,^{37,38} lo que se

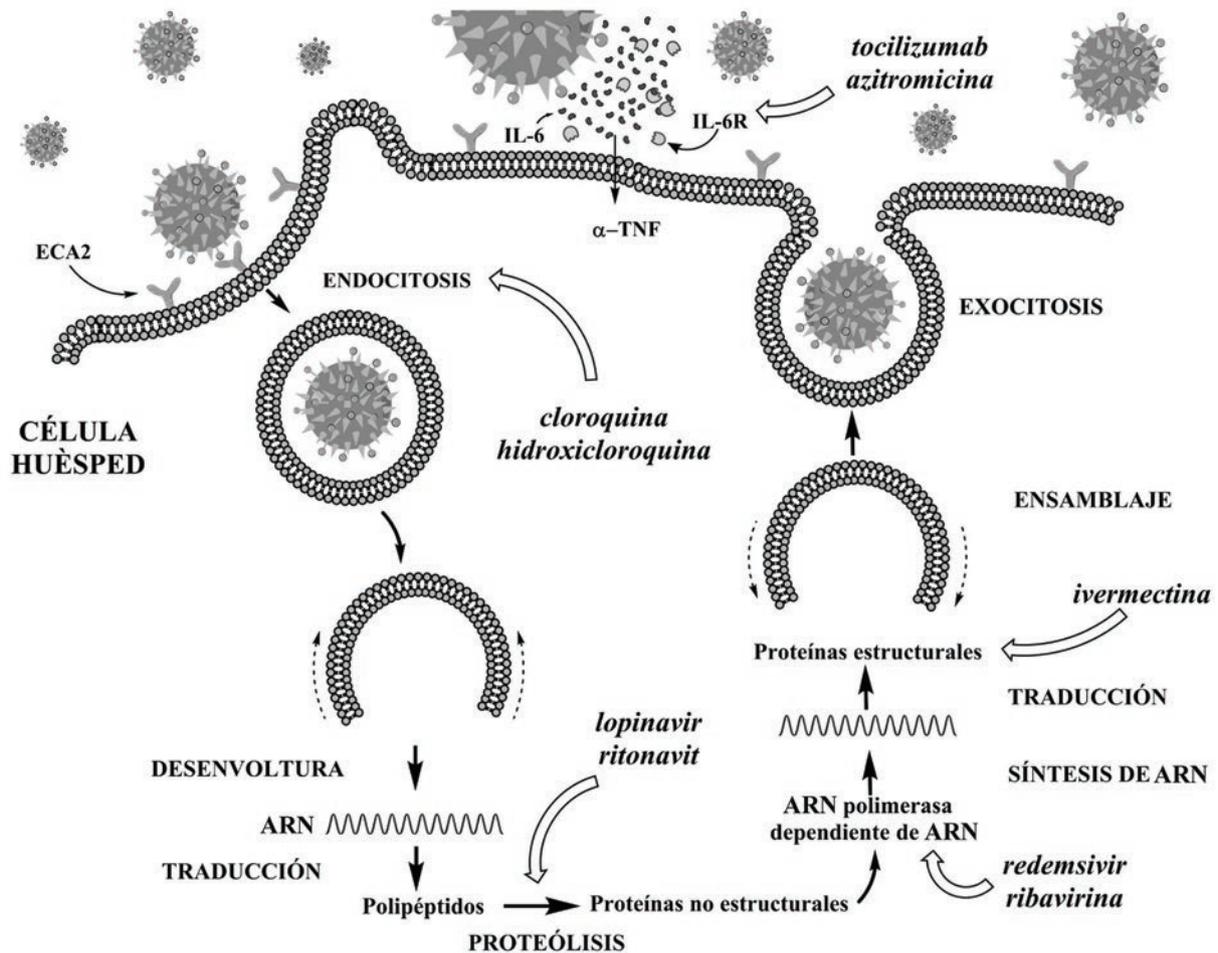


Figura 1. Tratamientos propuestos para COVID-19. Se muestran los sitios de acción probables de algunos fármacos utilizados en forma experimental y clínica contra SARS-CoV-2. Cloroquina e hidroxicloroquina inhiben la interiorización viral y la endocitosis; además, tienen efecto inmunomodulador en el huésped. Azitromicina y tocilizumab inhiben la activación de los receptores de IL-6 y sus vías de señalización, disminuyendo la quimioatracción de macrófagos y neutrófilos. Lopinavir y ritonavir inhiben la formación de proteínas no estructurales mediante el proceso de replicación viral en la proteasa similar a la 3-quimotripsina. Remdesivir y ribavirina inhiben la síntesis de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). En estudios experimentales, ivermectina inhibe la síntesis de proteínas estructurales necesarias para el ensamblaje de la cápside viral.

ha sugerido como una causa de la severidad de las respuestas a la infección y la mortalidad debida a SARS-CoV-2 en Europa, junto con la ingesta inadecuada de la vitamina.^{39,40} Estos datos sugieren que la suplementación con vitamina D puede formar parte de la intervención terapéutica y profiláctica en COVID-19.⁴¹

Tratamientos relacionados con el sistema renina-angiotensina

La participación de los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA) son objeto de controversia en el contexto de

la pandemia de COVID-19. Por un lado, existe información que muestra que la continuidad del tratamiento con IECA o ARA disminuye la morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19.⁴² En una revisión sistemática que incluyó 12 artículos con más de 19 000 casos de COVID-19 se reportó que la exposición a IECA o ARA no estuvo asociada a mayor riesgo de infección por COVID-19 ni a mayor riesgo de una infección grave o mortalidad; por el contrario, la exposición a IECA o ARA se asoció a menor riesgo de mortalidad al comparar los resultados con los obtenidos en pacientes medicados con otros antihipertensivos.⁴³ Mehta *et al.* concluyeron que no existe una asociación significativa entre el uso de IECA o ARA y la positividad de la prueba de COVID-19. Todos

estos datos en conjunto respaldan la noción de no interrumpir los IECA o ARA en el contexto de la pandemia de COVID-19.⁴⁴ Además, actualmente están en curso varios protocolos para evaluar el efecto de la administración de dichos antagonistas para el tratamiento de pacientes con COVID-19.⁴²

En contraposición, estudios recientes de cohortes de Wuhan, China, sugieren que los peores resultados parecen ser más frecuentes en pacientes con hipertensión y diabetes, posiblemente debido a la sobreexpresión de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2) en las células epiteliales alveolares debido al tratamiento con IECA o ARA. En investigaciones con animales, ARA y IECA aumentaron la expresión de ECA2, sitio de acceso de SARS-CoV-2, por lo surge la inquietud de si estos fármacos aumentan la morbilidad y mortalidad por COVID-19.⁴⁵ Es importante señalar que la búsqueda minuciosa de los datos en la literatura no apoya esta asociación.⁴⁶

ECA2 soluble, no asociada con la membrana, es enzimáticamente activa e inhibe parcialmente la entrada del virus hacia las células blanco. Recientemente en Europa se reportó un estudio clínico en fase II, en el que se está probando la ECA2 humana soluble de grado clínico para bloquear la infección por SARS-CoV-2.⁴² De hecho, se han descrito algunas variaciones estructurales de la ECA2 humana, la cual se caracteriza por su baja afinidad a la proteína viral en espiga. Los datos anteriores abren un potencial de implicaciones protectoras de la ECA2 sobre la entrada del virus⁴⁷ (Figura 1).

Conclusiones

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 se extendió por todo el mundo en muy pocos meses. A la fecha de publicación de este manuscrito aún no se contaba con un fármaco recomendado mundialmente para tratar la enfermedad. Sin duda, los avances científicos han llevado a proponer varios medicamentos y vacunas para combatir al virus. La transmisión del SARS-CoV-2 en humanos trae consigo una reflexión sobre nuestra convivencia con la fauna silvestre, nuestros hábitos alimenticios y el cuidado de nuestra salud en general.

Agradecimientos

Agradecemos profundamente a la doctora Ethel Rubinstein Malamud, por su invaluable apoyo para la realización de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

El trabajo se realizó con el apoyo de los proyectos SIP-IPN, del Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente Muñiz" e Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez", y de los proyectos DGAPA, PAPIIT IN226819 de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que 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. DrugBank [sitio web]. Canadá: Remdesivir; 2019 [Actualizado 2020 Jan 14]. [Consultado 2020 May 31]. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761#reference-A191379>
2. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2327-2336.
3. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395:1569-1578.
4. DrugBank [sitio web]. Canadá: Ribavirin; 2005 [Actualizado 2020 Jan 14]. [Consultado 2020 May 31]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00811>
5. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2003;63:769-802.
6. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003;9:399-406.
7. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787-1799.
8. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395:1695-1704.
9. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92:740-746.
10. Lorenzo-Fernández P, Moreno-González A, Leza-Cerro JC, Moro-Sánchez MA, Lizasoain-Hernández I. Antibióticos macrólidos y otros antibióticos. En: Velázquez, editor. *Manual de farmacología básica y clínica.* México: Editorial Panamericana; 2018.
11. Zimmermann P, Ziesenis VC, Curtis N, Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides—a systematic review of the underlying mechanisms. *Front Immunol.* 2018;9:302.
12. Choudhary R, Sharma AK. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect.* 2020;35:100684.

13. Valentin F. Azithromycin and COVID-19 history and review. 2020.
14. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56:105949.
15. National Institutes of Health [sitio web]. EE. UU.: NIH begins clinical trial of hydroxychloroquine and azithromycin to treat COVID-19; 2020.
16. Wu R, Wang L, Kuo HD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep.* 2020;1-15.
17. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;323:1824-1836.
18. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787.
19. Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19:23.
20. DrugBank [sitio web]. Canadá: Tocilizumab; 2008. [Actualizado 2020 Ene 14]. [Consultado 2020 May 07]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06273>
21. Food and Drug Administration [sitio web]. EE. UU.: FDA approved drug products: actemra tocilizumab intravenous or subcutaneous injection; 2013.
22. BMJ Best Practice [sitio web]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Emerging treatments. *BMJ Best Practice;* 2020. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168/emergingtxs>
23. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:10970-10975.
24. Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Advances.* 2015;5:27986-8006.
25. Schencking M, Vollbracht C, Weiss G, Lebert J, Biller A, Goyvaerts B, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of shingles: results of a multicenter prospective cohort study. *Medical Sci Monit.* 2012;18:CR215-CR224.
26. Mikirova N, Hunninghake R. Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Medical Sci Monit.* 2014;20:725-732.
27. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition.* 2020;12:100190.
28. Colunga-Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18:99-101.
29. Kim MS, Kim DJ, Na CH, Shin BS. A study of intravenous administration of vitamin C in the treatment of acute herpetic pain and postherpetic neuralgia. *Ann Dermatol.* 2016;28:677-683.
30. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov.* 2020;5:100028.
31. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients.* 2019;11:708.
32. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322:1261-1270.
33. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, Habibzadeh N, Schorah CJ. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res.* 1994;64:212-219.
34. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, del Valle HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. EE. UU.: National Academies Press; 2011.
35. Lagishetty V, Misharin AV, Liu NQ, Lisse TS, Chun RF, Ouyang Y, et al. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. *Endocrinology.* 2010;151:2423-2432.
36. Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019 (COVID-19). *SSRN Electronic J.* 2020.
37. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3215-3224.
38. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:668-673.
39. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014;39:322-350.
40. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation: potential implications for severity of Covid-19. *Ir Med J.* 2020;113:81-87.
41. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318:E589.
42. Saavedra JM. COVID-19, angiotensin receptor blockers, and the brain. *Cell Mol Neurobiol.* 2020;40:667-674.
43. Zhang X, Yu J, Pan LY, Jiang HY. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020;158:104927.
44. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1020-1026.
45. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43:648-654.
46. Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS. Outcomes in patients with COVID-19 infection taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22:31.
47. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14-20.

Guía de manejo clínico del paciente con infección por SARS-CoV-2

José L. García-Álvarez* y José L. García-Vigil

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, Ciudad de México, México

Resumen

En infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), las manifestaciones más comunes son las de vías aéreas superiores; en casos complicados se presenta neumonía intersticial bilateral, insuficiencia respiratoria aguda grave y falla orgánica múltiple que ameritan tratamiento hospitalario y soporte ventilatorio por puntas nasales o mascarilla, así como oxígeno con flujo a presión alta o intubación orotraqueal y ventilación mecánica. No hay antivirales específicos por lo que el manejo es sintomático, así como con antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol), heparina de bajo peso molecular ante hipercoagulabilidad (dímero D aumentado), dexametasona ante indicadores altos de inflamación. Previo consentimiento informado, experimentalmente se emplean antibióticos según los resultados microbiológicos, interferón beta 1b, favipiravir, tocilizumab, ivermectina e inmunoglobulina G. Cuando se presenta gastroenteritis se puede indicar nitazoxanida.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2. COVID-19. Neumonía. Favipiravir. Tocilizumab. Ivermectina. Inmunoglobulina G. Nitazoxanida.

Guidelines for clinical management of SARS-Cov-2 infection

Abstract

In SARS-CoV-2 infection (COVID-19), the most common manifestations involve the upper airways; in complicated cases, bilateral interstitial pneumonia, severe acute respiratory failure and multiple organ failure occur, which require hospital treatment and ventilatory support with nasal cannula or mask and high flow oxygen, or orotracheal intubation and mechanical ventilation. There are no specific antivirals, and thus management is symptomatic, as well as with antiplatelet drugs (acetylsalicylic acid, dipyridamole), low molecular weight heparin when there is hypercoagulability (increased D-dimer), dexamethasone when inflammation indicators are elevated; experimentally, under informed consent, antibiotics are used according to microbiological results, as well as interferon beta 1b, favipiravir, tocilizumab, ivermectin and immunoglobulin G. When gastroenteritis occurs, nitazoxanide can be indicated.

KEY WORDS: SARS-CoV-2. COVID-19. Pneumonia. Favipiravir. Tocilizumab. Ivermectin. Immunoglobulin G. Nitazoxanide.

Introducción

En el humano, los virus ARN causan habitualmente enfermedades respiratorias, que oscilan desde resfriado común hasta enfermedad respiratoria severa conocida como síndrome respiratorio agudo severo

(SARS). SARS-CoV-2 es el virus ARN responsable de la pandemia actual, que se originó en Wuhan, China.

Los coronavirus humanos se transmiten por contacto directo con secreciones y a través de gotas de aerosol. Los pacientes infectados también excretan los virus en heces y orina.

Correspondencia:

*José L. García-Álvarez

E-mail: luismedint@yahoo.com

0016-3813/© 2019 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-05-2020

Fecha de aceptación: 27-07-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000317

Gac Med Mex. 2020;156:586-594

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Las partes que conforman la estructura general de los coronavirus son, como en todos los virus animales, la envoltura y la nucleocápside. En la envoltura del coronavirus se encuentra una glucoproteína de membrana (M) de 20 a 35 kDa, que forma una matriz en contacto con la nucleocápside. En la envoltura también se encuentra la glucoproteína S, de 180 a 220 kDa, que forma las espículas, espigas responsables de la adhesión a la célula huésped. En el caso específico de las espículas de SARS-CoV-2, un dominio de unión para receptores definidos dirigen la adherencia del virus a su receptor celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (Figura 1).

Fisiopatología

Los pacientes con COVID-19 que se agravan rápidamente presentan datos clínicos y de laboratorio compatibles con el síndrome de activación macrofágica, en cuya fisiopatología se observa lo siguiente:

- Proliferación incontrolada de las células T.
- Activación excesiva de los macrófagos.
- Hipersecreción de citocinas proinflamatorias, interleucinas (IL) 1 β y 6, interferón y factor de necrosis tumoral α .¹

En el proceso fisiopatológico se ha encontrado un efecto de unión viral al grupo hemo de la hemoglobina. La unión de la hemoglobina con el coronavirus disminuye la capacidad de transporte de oxígeno, por lo tanto, se genera hipoxia celular con incremento del metabolismo anaeróbico y lesión multiorgánica temprana.² La unión viral parece tener mayor afinidad a la hemoglobina glucosilada, situación que explica por qué el paciente diabético tiene un incremento del riesgo de progresar a enfermedad grave. De los parámetros de laboratorio, la hiperferritinemia constituye el mejor indicador de la respuesta inmune exagerada.³

En los pacientes con COVID-19 que se agrava rápidamente se identifica activación patológica de la trombina, observándose múltiples episodios tromboticos que van desde isquemia periférica y tromboembolismo pulmonar hasta coagulación intravascular diseminada. El parámetro de laboratorio más apropiado para reconocer este estado trombofílico es el dímero D elevado.

Definiciones operativas

- *Caso sospechoso*. Persona de cualquier edad que en los últimos siete días haya presentado al

menos dos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, tos o cefalea, acompañadas de al menos uno de los siguientes signos y síntomas:⁴

- Disnea (dato de gravedad)
- Artralgias
- Mialgias
- Odinofagia/ardor faríngeo
- Rinorrea
- Conjuntivitis
- Dolor torácico
- *Caso confirmado*. Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio emitido por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.⁵

Evaluación inicial y consideraciones al ingreso hospitalario

En la evaluación del paciente con COVID-19 que ingresa al hospital debe prevalecer el juicio clínico. Los pacientes pueden presentar cuadros leves, moderados o graves, incluyendo neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sepsis y choque séptico. La sospecha de neumonía grave se realizará de forma inmediata durante la valoración inicial si hay presencia de insuficiencia respiratoria (saturación de oxígeno [SaO₂] < 90 % al aire ambiente), taquipnea e incremento del trabajo respiratorio. Si se trata de una enfermedad no complicada, se podrá valorar la atención domiciliaria con instrucciones claras en cuanto a la identificación temprana de datos de alarma para acudir al hospital a valoración.

Datos clínicos relacionados con infección por SARS-CoV-2

El periodo de incubación más habitual oscila entre cuatro y seis días, aunque podría llegar a 14 días. Los síntomas son tos en 65 a 80 % de los casos, fiebre al ingreso en 45 % y durante el curso de la enfermedad en 85 %, disnea en 20 a 40 %, síntomas de infección respiratoria alta en 15 % y síntomas gastrointestinales en 15 %. La mayoría de los casos se presenta en adultos, de acuerdo con las series reportadas en China. Los casos pediátricos son escasos, aunque se han descrito en este grupo de edad datos clínicos con predominio de dolor abdominal, diarrea y vasculitis similar a la que se observa en la enfermedad de Kawasaki.

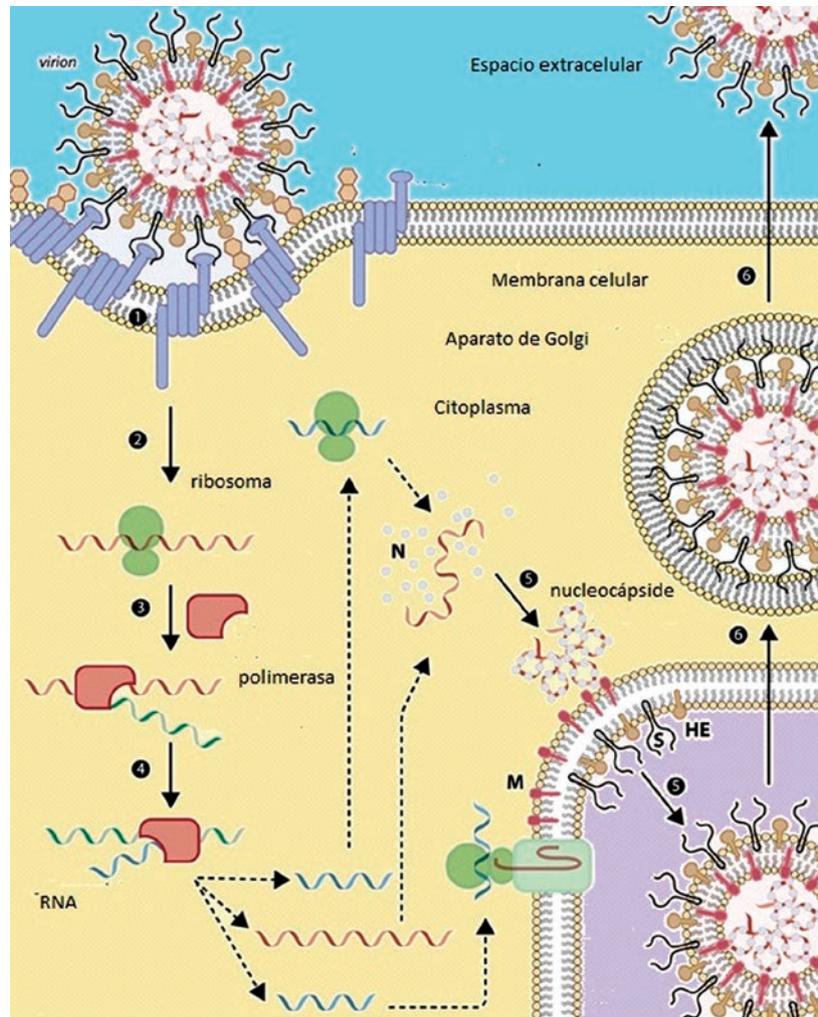


Figura 1. Ciclo de replicación del SARS-CoV-2.

Estudios de laboratorio y gabinete

- Biometría hemática con leucopenia y linfopenia en 80 % de los casos.
- Prueba renal, la cual muestra incremento de la relación nitrógeno ureico en sangre/creatinina.
- Parámetros hepáticos con incremento de asparto aminotransferasa, alanino aminotransferasa y bilirrubina total.
- Dímero D positivo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva e incremento de la deshidrogenasa láctica como marcador de lesión tisular.
- Procalcitonina normal, pero con incremento en casos de sobreinfección bacteriana.
- Ferritina e IL-6 altas.

Estudios de imagen

La radiografía de tórax es normal en los pacientes con enfermedad leve o moderada, pero en algunos casos se observa infiltrado intersticial e imagen en vidrio despulido. En pacientes con COVID-19 severa y neumonía asociada se aprecian infiltrados multisegmentarios bilaterales. En la tomografía de tórax se puede observar de forma más temprana la presencia de los infiltrados bilaterales y la imagen en vidrio despulido.

Diagnóstico microbiológico y pruebas complementarias

- Prueba rápida de influenza.
- Panel viral respiratorio para descartar virus sincicial respiratorio, adenovirus parainfluenza tipos 1, 2 y 3 e influenza virus tipos A y B.

- Policultivos bacterianos según el caso.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para SARS-CoV-2.

Si se determina que se cumplen los criterios de caso de COVID-19 es necesaria la toma de exudado nasofaríngeo y orofaríngeo.

La determinación sérica de anticuerpos IgG e IgM contra COVID-19 son poco útiles en la fase temprana, ya que son positivos después del día 7.⁶

Tratamiento

No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, en quienes están indicadas medidas generales, fluidoterapia con cristaloideos y control de temperatura con paracetamol en presentación convencional oral o intravenosa, preferentemente. No se recomienda el uso rutinario de antiinflamatorios no esteroideos⁷ ni de corticoides sistémicos, cuyo uso se pueden valorar en casos de síndrome de distrés respiratorio agudo, choque séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias. Se recomienda la heparina de bajo peso molecular como profilaxis antitrombótica.

Terapia respiratoria

La oxigenoterapia se inicia ante $\text{SaO}_2 < 92\%$ al aire ambiente, con el objetivo de mantener los valores por arriba de 90 %, preferentemente con dispositivos convencionales a través de cánulas nasales. Los pacientes que ya reciben oxigenoterapia pueden evolucionar a síndrome de distrés respiratorio agudo. Como paso inicial se utilizarán mascarillas con reservorio, procurando mantener flujos mínimos de 10 a 15 L/minuto y fracción inspirada de oxígeno entre 0.60 y 0.95.

Las cánulas de oxígeno a alto flujo o la ventilación mecánica no invasiva deben reservarse para pacientes específicos. La ventilación mecánica no invasiva no debe en ningún caso retrasar la indicación de intubación. Puede suministrarse hasta 70 L/minuto de oxígeno a alto flujo, medida que comparada con la oxigenoterapia convencional disminuye la necesidad de intubación; no se recomienda en pacientes con hipercapnia, inestabilidad hemodinámica o falla multiorgánica.

De ser necesaria ventilación mecánica invasiva, la intubación será realizada por personal experto, con

las medidas de precaución para evitar la transmisión aérea del virus.

El tratamiento con fármacos en micronebulizaciones no se recomienda por la posibilidad de generar aerosoles que incrementen el potencial de transmisión viral. En caso de espasmo bronquial se recomienda el uso de dispositivos individuales presurizados en conjunto con una cámara espaciadora.

Los antibióticos no están recomendados de entrada, aunque podrían estar indicados en función de la clínica, los resultados analíticos de sangre o los resultados microbiológicos.⁸

El oseltamivir es un fármaco inhibidor de neuroaminidasa que se utiliza en casos positivos de influenza y en los pacientes con síndrome respiratorio agudo sin etiología precisa o sin resultados específicos.

Tratamiento antiviral específico

Hasta el momento no hay tratamiento antiviral específico, por lo cual se debe considerar el uso de los siguientes previo consentimiento informado del paciente:

- *Hidroxicloroquina*. Fármaco antipalúdico en comprimidos de 200 mg, con uso difundido en enfermedades reumatológicas. Su efecto antiviral se atribuye a estabilización de los lisosomas del macrófago, activación y alcalinización de los fagolisosomas, inhibición de la replicación viral y supresión de la liberación de IL-6 y del factor de necrosis tumoral. La dosis inicial es de 400 mg cada 12 horas el primer día y después 400 mg diarios durante siete días en casos leves y moderados, con extensión a 14 días en los pacientes con neumonía grave.
- *Cloroquina*. Fármaco que se obtiene en comprimidos de 150 mg. La dosis es de 300 mg cada 12 horas el primer día y posteriormente 300 mg cada 24 horas. Como efectos secundarios se han registrado maculopatía y alargamiento del segmento QT en el electrocardiograma. Aunque se desconoce la eficacia de este medicamento en COVID-19, en diversas series de casos en China y Europa se demostró negativización de la viremia a los siete días.

En series recientes no se han registrado beneficios con el uso de hidroxycloroquina y cloroquina, incluso se ha observado incremento de la mortalidad por arritmias cardíacas, por lo que se requieren estudios completos, de fase I a III, para determinar la eficacia y seguridad farmacológica.

- *Lopinavir/ritonavir*. Inhibidor de la proteasa disponible en tabletas de 200/50 mg. Posología: dos tabletas cada 12 horas durante siete a 10 días, que en pacientes con enfermedad moderada o con neumonía grave puede prolongarse hasta 14 días. Como efectos adversos frecuentes se ha registrado diarrea, náuseas, vómito, hipertriglicéridemia e hipercolesterolemia; y como infrecuentes, pancreatitis y prolongación del segmento QT en el electrocardiograma. La eficacia de este fármaco no fue demostrada en una serie de casos publicada en 2020 en el *New England Journal of Medicine*.^{9,10}
- *Remdesivir*. Inhibidor del ARN-polimerasa viral que reduce la replicación viral. La dosis de carga sugerida el primer día es de 200 mg en forma intravenosa, con dosis de mantenimiento de 100 mg vía intravenosa/día durante los días 2 a 10. La hipotensión infusional constituye el principal efecto adverso e indicación de precaución. Se observó eficacia moderada de este fármaco en un ensayo aprobado en abril de 2020 por la Food and Drugs Administration de Estados Unidos para uso emergente en COVID-19.¹¹
- *Interferón beta-1b*. Inhibidor de un amplio espectro de genes que limitan la síntesis de la proteína quinasa-R activada por ARN y de 2'-5' oligoadenilato sintetasa; activa la proteína MxA y limita la replicación viral. La dosis indicada en neumonía grave es 0.25 mg por vía subcutánea cada 48 horas durante 10 a 14 días. Los principales efectos adversos e indicaciones de precaución son fiebre, cefalea, hipertensión, miastenia, rash, náusea, diarrea, linfopenia, leucopenia, reacción local, debilidad, artralgias y síndrome pseudogripal. Se desconoce la eficacia de este fármaco en el tratamiento de COVID-19.
- *Favipiravir*. Inhibidor del ARN viral dependiente de la ARN polimerasa que provoca la terminación de la cadena peptídica y previene la elongación del ARN viral. Previene la formación de proteínas virales que favorecen el ataque al grupo hemo de la hemoglobina. La dosis recomendada es de 2400 a 3000 mg cada 12 horas el primer día, seguida de 1200-1800 mg cada 12 horas. Favipiravir está disponible solo en Japón y su distribución no es viable hasta el momento en América y Europa.
- *Tocilizumab*. Anticuerpo monoclonal inhibidor de la acción de IL-6 que se emplea para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas.

En series pequeñas de 21 pacientes se observó mejoría en 91 % de los casos con la administración de 400 mg.^{12,13}

De ser necesaria terapia antiviral específica y tratamiento antimicrobiano coadyuvante, se debe tener precaución de no combinar cloroquina y lopinavir/ritonavir con macrólidos o quinolonas, por el riesgo de alargamiento del segmento QT en el electrocardiograma. Será conveniente considerar el uso de betalactámicos y en los pacientes alérgicos a penicilinas, de carbapenemas (Tabla 1).

Propuestas de tratamiento

Con la comprensión de los procesos fisiopatológicos implicados en COVID-19 es posible proponer tratamientos farmacológicos con la finalidad de bloquear aspectos estratégicos.

Se plantea el uso de cloroquina e hidroxicloroquina, ya que estos medicamentos promueven la modificación del pH celular y disminuyen la posibilidad del proceso de endocitosis viral y la unión de las proteínas virales al grupo hemo y, por tanto, aminoran la liberación de hierro y la posibilidad de hipoxia celular; además, sus efectos de inmunomodulación reducen la posibilidad de progresión a síndrome de liberación de citocinas.

También podrían emplearse fármacos inmunomoduladores, como la colchicina y pirlfenidona, con el objetivo de reducir el riesgo de desarrollo de síndrome de liberación de citocinas y, de forma secundaria, la posibilidad de progresión a fibrosis pulmonar en los pacientes con neumonía ya establecida.

Los corticosteroides deben utilizarse en forma racional, ya que disminuyen la depuración viral al inhibir el adecuado proceso inmunológico. En ciclos cortos de cinco a 10 días, los corticosteroides pueden favorecer la recuperación, especialmente cuando se ha logrado controlar la replicación viral, comprobada mediante la reducción progresiva de la proteína C reactiva ultrasensible, la cual por lo general se observa después del día 5 de iniciado el tratamiento antiviral específico. Se recomienda 0.5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona o 6 mg/día de dexametasona o sus equivalentes de prednisona y deflazacort.

Pueden emplearse fármacos que reduzcan la respuesta inmunológica exagerada a través del bloqueo de la vía Jak/Stat (baricitinib o ruxolitinib), vía intracelular implicada directamente en la transducción de información generada por diversas citocinas y que controla respuestas inmunitarias e inflamatorias

Tabla 1. Criterios para diagnóstico y recomendaciones de tratamiento

Escenario clínico	Recomendación
Neumonía grave en paciente sospechoso o confirmado con COVID-19. Incluye neumonía más cualquiera de los siguientes. <ul style="list-style-type: none"> – Frecuencia respiratoria > 30/minutos – Saturación de oxígeno < 90 % con fracción inspirada de oxígeno a 21 % – Requerimiento de ventilación mecánica asistida. – Deterioro del estado de alerta – Inestabilidad hemodinámica y requerimiento de aminas vasoactivas – Puntuación en CURB-65 (escala de predicción de mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad) > 2 puntos – Incremento de infiltrados pulmonares en más de 50 % entre 24 y 48 horas. – Requerimiento de estancia en la unidad de cuidados especiales 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento de sostén 2. Ivermectina 3. Hidroxicloroquina o cloroquina 400 mg o 300 mg c/12 hora el primer día y continuar 400 mg o 300 c/24 horas durante siete días, considerando extender a 10-14 días <ul style="list-style-type: none"> + 4. Lopinavir/ritonavir 200/50 mg. Dos tabletas c/12 horas durante siete a 10 días <ul style="list-style-type: none"> o 5. Remdesivir 200 mg dosis inicial y continuar 100 mg vía intravenosa c/24 horas por 10 días, considerando extender plazo a 14 días en caso necesario 6. Tratamiento antimicrobiano habitual para neumonía y según resultados de cultivos 7. Heparina de bajo peso molecular. Enoxaparina 1 mg/kg c/12 horas 8. Corticosteroides. Metilprednisolona o dexametasona, ciclo corto, máximo 10 días 9. Tocilizumab 8 mg/kg
Neumonía sin criterios de gravedad en paciente sospechoso o confirmado de COVID-19 y con alguna de las siguientes condiciones. <ul style="list-style-type: none"> – Edad > 60 años – Diabetes mellitus – Enfermedad cardiovascular – Enfermedad pulmonar obstructiva crónica – Enfermedad renal crónica. – Patologías estructurales en pulmón – Inmunocompromiso Buscar intencionadamente datos de respuesta inmunotrombótica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento de sostén 2. Ivermectina 3. Hidroxicloroquina o cloroquina 400 mg o 300 mg c/12 horas el primer día y continuar 400 mg o 300 mg cada 24 horas por siete días considerando extensión a 10 días <ul style="list-style-type: none"> o 4. Lopinavir-ritonavir 200/50 mg. 2 tabletas c/12 horas durante siete a 10 días 5. Heparina de bajo peso molecular Enoxaparina 1 mg/kg c/12 horas 6. Tratamiento antimicrobiano habitual para neumonía 7. Corticosteroides. Metilprednisolona o dexametasona ciclo corto, máximo 10 días
Neumonía sin criterios de gravedad y sin comorbilidades	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento sintomático (paracetamol) 2. Tratamiento antimicrobiano habitual para neumonía 3. Ivermectina
Formas leves con comorbilidades Con radiografía de tórax normal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento sintomático (paracetamol) 2. Tratamiento antimicrobiano habitual (levofloxacino, azitromicina o claritromicina) 3. Ivermectina
Formas leves sin comorbilidades y radiografía de tórax normal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento sintomático (paracetamol) 2. Considerar tratamiento antimicrobiano habitual (amoxicilina clavulanato) en caso de datos de infección bacteriana 3. Ivermectina

Existen diversos agentes farmacológicos en proceso de estudio como nitaxozanida, agente diseñado para el tratamiento de infecciones gastrointestinales predominantemente parasitarias, con el cual se ha observado actividad *in vitro* contra SARS-CoV-2 y MERS-CoV al inhibir su proliferación y poseer capacidad inmunomoduladora. Se requieren estudios prospectivos para evaluar la eficacia de nitaxozanida en la práctica clínica, ya que es un fármaco con alta disponibilidad.

El mesilato de camostat es un fármaco aprobado en Japón para el tratamiento de la pancreatitis. *In vitro* previene la incorporación intracelular de SARS-CoV-2 al inhibir la serina proteasa; en un futuro promete ser un fármaco adecuado para el tratamiento de la infección por COVID-19.

Respecto al tratamiento con inmunoglobulina, al igual que en protocolos contra la influenza A (H1N1) en 2009, en series anecdóticas se observó respuesta adecuada con la administración de plasma de

Líneas de ataque en COVID-19

Estrategias de tratamiento farmacológico en diferentes punto del ciclo de la replicación de SARS-CoV-2

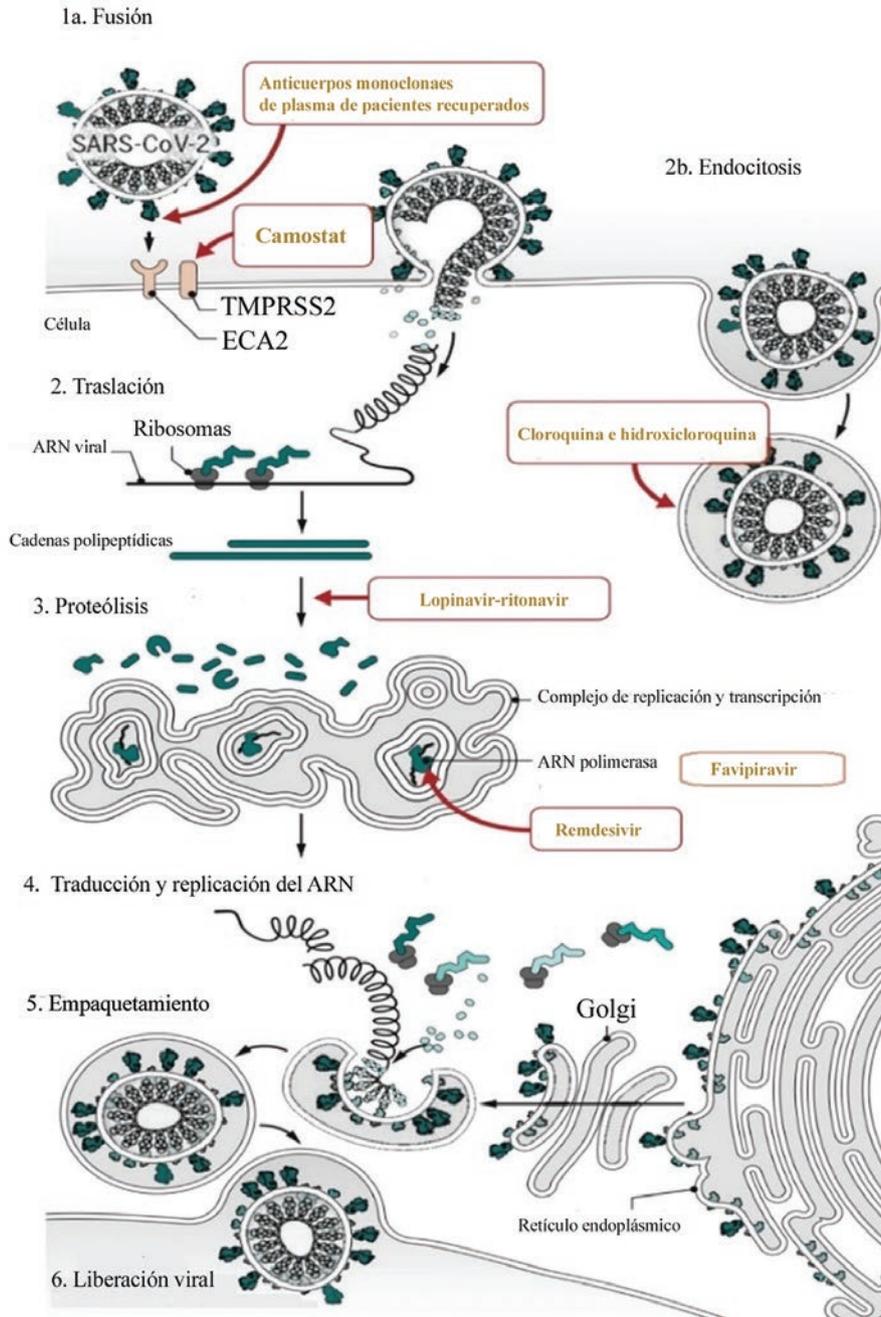


Figura 2. Etiopatogenia de COVID-19.

pacientes recuperados de SARS y MERS. Se recomienda su administración en los primeros siete a 10 días del inicio de la enfermedad, ya que en ese momento la replicación viral está en su punto máximo y la respuesta inmune del huésped no se ha desarrollado en ese momento.

La ivermectina es un antiparasitario autorizado por la Food and Drugs Administration con el cual se ha demostrado actividad antiviral *in vitro* contra una amplia gama de virus. El mecanismo de acción radica en inhibir la importación nuclear de proteínas virales al huésped. La ivermectina es activa contra virus ARN al

inhibir la interacción de una proteína denominada IMP a/B1.

En estudios recientes *in vitro* se utilizó ivermectina en cultivos de células infectadas con SARS-CoV-2; se determinó la presencia de ARN viral mediante PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR). Se demostró la reducción de la carga viral a las 48 horas de la administración del fármaco, con reducción de 93 % del ARN de SARS-CoV-2 en el sobrenadante del cultivo y de 98 % en el ARN viral asociado a las células. La reducción fue de aproximadamente 5000 veces el ARN viral en la muestra tratada con ivermectina en comparación con la muestra control, lo que indica que el tratamiento con ivermectina resultó en la pérdida eficaz del material viral a las 48 horas. De tal forma, puede implementarse el tratamiento con ivermectina como actualmente está aprobado.^{14,15} Se propone el siguiente régimen con ivermectina (presentación en tabletas de 6 mg) dependiendo del peso del paciente y la gravedad de la enfermedad: 15-20 kg, 3 mg; 21-40 kg, 6 mg; 41-60 kg, 9 mg; 61-80 kg, 12 mg; 81-100 kg, 15 mg; 101-120 kg, 18 mg; en casos leves a moderados durante tres días y en graves durante seis días.

Los efectos secundarios de la ivermectina son escasos, como dolor abdominal, anorexia, diarrea y náusea, pero se requiere administrar con precaución en pacientes que reciben tratamiento con psicotrópicos gabaérgicos y macrólidos.

En series anecdóticas se refiere el uso a dosis convencionales de antirretrovirales como tenofovir y emtricitabina (que se emplean contra el virus de la inmunodeficiencia humana) para sustituir a lopinavir/ritonavir; los resultados han sido prometedores, por lo que en un futuro se debe ponderar la disponibilidad, eficacia y tolerabilidad de ivermectina.

Si bien se han probado con mayor o menor éxito las propuestas anteriores, se reconoce que la estrategia más efectiva a largo plazo es el desarrollo de vacunas que otorguen vacunas que otorguen inmunidad.^{16,17} La profilaxis en el personal de salud y contactos no está aprobada, aunque se debe ponderar en un futuro por disponibilidad, eficacia y tolerabilidad el uso de ivermectina.

Alta del paciente

Los casos en investigación en los que se descarte COVID-19 se guiarán por los criterios clínicos habituales. En los casos probables o confirmados de COVID-19, además del criterio clínico para el alta médica, será necesario demostrar la negativización

de las muestras del tracto respiratorio para finalizar el aislamiento. Para ello será necesario obtener dos resultados negativos de PCR en dos muestras respiratorias adquiridas con una separación mínima de 24 horas entre ellas y después de que el paciente ya no presente síntomas. Una vez obtenidos los resultados, se procederá al alta^{18,19} (Figura 2).

Asimismo, no se ha establecido la prioridad con la que se debe atender a los pacientes graves por grupos de edad, pero se considera importante que prevalezca la experiencia del médico tratante y los lineamientos de la Guía Bioética para Asignación de Recursos Limitados de Medicina Crítica en Situación de Emergencia, publicada por el Consejo de Salubridad General de México.²⁰

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para elaborar este artículo.

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. World Health Organization [sitio web]. Suiza: Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID19); 2020.
2. World Health Organization [sitio web]. Suiza: Global surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV): interim guidance; 2020.
3. Wenzhong Liu, Hualan Li. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. ChemRxiv. 2020 Jul 13; preprint.
4. Secretaría de Salud [sitio web]. México: Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de COVID19; 2020.
5. Secretaría de Salud [sitio web]. México: Datos epidemiológicos; 2020.
6. Ministerio de Sanidad. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). España: Ministerio de Sanidad; 2020.
7. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020;395(10226):809-815.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Interim infection prevention and control recommendations for patients with confirmed 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) or persons under investigation for 2019-nCoV in healthcare settings. EU. UU; 2020.

9. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;7:1787-1799.
10. Kouznetsova V, Huang D, Tsigelny IF. Potential COVID-19 Protease inhibitors: repurposing: repurposing FDA approved drugs. *ChemRxiv.* 2020.
11. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395:1569-1578.
12. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382:929-936.
13. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23:99.
14. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787.
15. Smit MR, Ochomo E, Aljayyousi G, Kwambai T, Abong'o B, Bayoh N. Efficacy and safety of high-dose ivermectin for reducing Malaria transmission (IVERMAL): protocol for a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial in Western Kenya. *JMIR Res Protoc.* 2016;17:e213.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
17. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;323:1824-1836.
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720.
19. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020;107512.
20. Consejo de Salubridad General. Guía Bioética para Asignación de Recursos Limitados de Medicina Crítica en Situación de Emergencia. México: Consejo de Salubridad General; 2020.

Carl von Rokitansky, el Linneo de la anatomía patológica

Carlos Ortiz-Hidalgo*

Clínica Fundación Médica Sur, Departamento de Anatomía Patológica, Ciudad de México, México

Resumen

Carl von Rokitansky fue una de las figuras más importantes en la anatomía patológica y el responsable, en parte, del renacimiento de Viena como centro de la medicina a mediados del siglo XIX. Nació en la actual Hradec Králové, estudió medicina en Praga y Viena y se graduó en 1828. Tuvo gran influencia de los estudios de anatomía, embriología y patología de Andral, Lobstein y Meckel. En la escuela de Viena fue asistente de anatomía patológica de Johann Wagner y se convirtió en profesor de anatomía patológica, donde permaneció hasta cuatro años antes de su muerte. Rokitansky hizo énfasis en correlacionar la sintomatología del enfermo con los cambios post mortem. Es posible que haya tenido acceso a entre 1500 y 1800 cadáveres al año para que pudiera realizar 30 000 necropsias; además, revisó varios miles más de autopsias. En Handbuch der Pathologischen Anatomie, publicado entre 1842 y 1846, realizó numerosas descripciones: de la neumonía lobular y lobular, endocarditis, enfermedades de las arterias, quistes en varias vísceras, diversas neoplasias y de la atrofia aguda amarilla del hígado. Con su brillante labor de patología macroscópica, Rokitansky estableció la clasificación nosológica de las enfermedades, por lo cual Virchow lo llamó “el Linneo de la anatomía patológica”.

PALABRAS CLAVE: Carl von Rokitansky. Historia de la patología. Nueva escuela de medicina de Viena.

Carl von Rokitansky, the Linné of pathological anatomy

Abstract

Carl von Rokitansky was one of the most important figures in pathological anatomy, and was largely responsible for the resurgence of Vienna as the great medical center of the world in the mid-19th century. He was born in current Hradec Králové, studied medicine in Prague and Vienna and was graduated in 1828. He was greatly influenced by the anatomy, embryology and pathology studies of Andral, Lobstein and Meckel. At the Vienna School, he was Johann Wagner pathological anatomy assistant and became a pathology professor, where he remained until four years before his death. Rokitansky emphasized the importance of correlating patient symptoms with postmortem changes. It is possible that he had access to between 1,500 and 1,800 cadavers annually to be able to perform 30,000 necropsies; in addition, he reviewed several thousand more autopsies. In Handbuch der pathologischen Anatomie, published between 1842 and 1846, he made numerous descriptions: lobar and lobular pneumonia, endocarditis, diseases of the arteries, cysts in several viscera, various neoplasms and acute yellow atrophy of the liver. With his brilliant work on gross pathology, Rokitansky established the nosological classification of diseases, for which Virchow named him “the Linné of pathological anatomy”.

KEY WORDS: Carl von Rokitansky. History of pathology. New Vienna Medical School.

Correspondencia:

*Carlos Ortiz-Hidalgo

E-mail: ortizhidalgocarlos@gmail.com

Fecha de recepción: 09-01-2020

Fecha de aceptación: 04-02-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000012

Gac Med Mex. 2020;156:595-603

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 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/>).

El profesor mediocre dice. El profesor bueno explica.
El profesor superior demuestra. El profesor excelente inspira.
WILLIAM ARTHUR WARD (1921-1994)

Introducción

Entre 1860 y 1910, Viena se convirtió en la capital cultural de Europa y tenía gran afluencia de talentos, lo que resultó en un florecimiento cultural e intelectual asombroso. Ahí se encontraban personajes como Freud, Mahler y Klimt, entre otros.¹ En particular, el conocimiento del cuerpo humano que plasma Klimt en sus pinturas fue por presenciar varias disecciones en cadáveres con Rokitansky. Rokitansky, Škoda y Hebra fueron los pilares de la llamada “nueva escuela de Viena”, centro académico de renombre mundial. Škoda mejoró los métodos clínicos de diagnóstico, Hebra sobresalió por sus habilidades diagnósticas y terapéuticas en dermatología y las contribuciones de Rokitansky fueron primordiales para el desarrollo de la anatomía patológica.²

Para finales del siglo XIX se vivía una gran hostilidad por parte de la comunidad médica hacia la práctica de autopsias. Tomó el trabajo incansable de un extraordinario hombre, Carl Rokitansky, para cambiar el rumbo de la medicina, gracias al conocimiento que pudo obtener del estudio de autopsias. Rokitansky es una de las figuras más importantes en la anatomía patológica y fue quien protagonizó una auténtica revolución académica, estableciendo la llamada “nueva anatomía patológica”.³

Vida y obra de Rokitansky

Carl Joseph Wenzl Prokop Rokitansky (en checo Karel Rokytanský, 1804-1878) nació en Königgrätz, hoy Hradec Králové, actual República Checa, en la casa número 42 de la plaza mayor, cerca de la Catedral del Espíritu Santo, en cuya fachada existe una placa en su honor que fue develada un año después de su muerte (Figura 1). Estudió la escuela elemental en Königgrätz y a los 14 años se trasladó a Praga a estudiar filosofía en la Univerzita Karlova, atraído seguramente por la gran admiración que le causaba el filósofo y epistemólogo Bernard Bolzano (1741-1848), seguidor de Immanuel Kant (1724-1804); más tarde, Rokitansky fue admirador de la filosofía de Schopenhauer.^{4,5}

En 1821, Rokitansky inició sus estudios de medicina en Praga, donde cursó anatomía con Jan Evangelista Purkyně (1787-1869) y completó estudios de zoología, mineralogía, botánica, fisiología, química, farmacia y

patología general.⁶ De acuerdo con lo informado por Steiner, Rokitansky no fue un alumno brillante pues obtuvo la calificación de E (excelente) solo en el curso de anatomía y en el de cirugía teórica.⁴ Al cumplir los 20 años de edad, y después de tres años de estudio en Praga, se marchó a Viena, pues decía que sus profesores no estaban interesados en enseñar a los estudiantes; en Viena encontró un ambiente académico mucho más estimulante. Terminó medicina en 1828 con la tesis *De varioloide vaccinica*, en torno a la enfermedad que había sido una plaga en Europa hasta finales del siglo XVIII.^{7,8}

Durante su carrera le interesaron particularmente los textos de Johann F. Lobstein (1777-1835), Friedrich S. Meckel el joven (1781-1833) y Gabriel Andral (1797-1876), por lo que decidió dedicarse a la anatomía patológica. No practicó medicina clínica, pero convivió con renombrados médicos de la época como Josef Škoda (1805-1881) y Ferdinand von Hebra (1816-1880), entre otros (Figura 2).

Unos meses antes de terminar la carrera, Rokitansky aceptó el puesto sin remuneración de prosector en el área de autopsias (*leichenhaus*) del Hospital General de Viena (Wiener Allgemeines Krankenhaus). Ahí trabajó con el profesor Johann Wagner (1800-1833), a quien ayudó a realizar la autopsia de Beethoven, el 27 de marzo de 1827.^{5,9} A la prematura muerte de Wagner en 1832 (murió a los 33 años por tuberculosis), Rokitansky fue nombrado profesor asociado y encargado del servicio de anatomía patológica, convirtiéndose así en el primer patólogo de tiempo completo. En 1844 fue designado profesor y jefe de Anatomía Patológica y la materia de Patología fue establecida en el currículo médico (la Universidad de Viena fue la segunda en establecer la plaza de profesor de Anatomía Patológica; la primera fue la de Estrasburgo en 1791); en 1849 ocupó la dirección de la Facultad de Medicina de Viena, en 1852 fue electo rector *magnificus* y 10 años después fue designado asesor médico (*Medizinalreferent*) de cultura e instrucción. Ingresó a la Academia de Ciencias en 1848 y a partir de 1850 y durante 28 años fungió como presidente de la Sociedad Médica de Viena. En 1874 fue distinguido con el título de barón (*Freiherr*) (Figura 3).

La experiencia de Rokitansky en las autopsias

El problema de la anatomía patológica en el tiempo en que Rokitansky comenzaba su vida profesional fue que esta disciplina era vista en muchas ocasiones sin



Figura 1. Placa conmemorativa que se encuentra en el lugar donde nació Rokitansky en la ciudad de Hradec Králové, en la República Checa. El texto checo dice “Karel Rokitansky nació aquí el 19 de febrero de 1804”. Este bajorrelieve fue realizado por el escultor checo Josef Václav Myslbek (1848-1922) y se develó en 1879, un año después de la muerte de Rokitansky.

importancia. Para entonces se trataba de explicar los cambios anatómicos en términos de los hallazgos clínicos, es decir, el hallazgo anatómico era interpretado de acuerdo con un dato clínico particular. El célebre fisiólogo francés François Magendie (1783-1855) pensaba que la anatomía patológica tenía poca utilidad y hacia 1839 afirmó:

...le doy muy poco valor al examen minucioso de las huellas dejadas en los órganos a través de esa búsqueda que pomposamente ha sido llamada Anatomía Patológica. Las lesiones encontradas en las autopsias son frecuentemente producidas después de la muerte y consecuentemente el plan hasta ahora que se ha seguido en estas investigaciones, es una falacia y únicamente puede conducir a información vaga y al error...

A este escenario se enfrentó Rokitansky y quizás una de las aportaciones más importante de este distinguido patólogo fue que pudo convencer, no sin menudos enfrentamientos académicos, a los médicos clínicos de la época de que aceptaran que la clínica tenía que ser interpretada a partir de los hallazgos

anatómicos.²⁻⁴ Bien había dicho Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) que los síntomas son “el llanto de los órganos que sufren”. Rokitansky estudiaba las alteraciones morfológicas y reconstruía el proceso de la enfermedad, correlacionando los hallazgos con la sintomatología que en vida había tenido el paciente, y trataba de indagar la etiología y patogenia de la enfermedad, así como los resultados de la terapia empleada. Esto hizo acercar a los médicos clínicos a la sala de autopsias para aprender de las lesiones anatómicas, asentando así la correlación anatomoclínica y las bases de las sesiones anatomopatológicas actuales. Todo esto generó molestia entre muchos médicos hasta el punto de exigir que retiraran la licencia para practicar medicina a Rokitansky.^{10,11}

De 1834 a 1862, Rokitansky trabajó en la “vieja sala de autopsias” (Figura 4), un lugar muy mal acondicionado para el trabajo, con poca iluminación y mala ventilación (los estudiantes la llamaban “la cabaña miserable”), por lo que es admirable la cantidad y calidad del trabajo realizado bajo tales circunstancias. No fue sino hasta 1862, durante un congreso médico en Viena, que médicos alemanes criticaron fuertemente al Imperio por las condiciones de las instalaciones lamentables en que Rokitansky trabajaba, y fue como consecuencia de esto la apertura meses después del nuevo Instituto de Patología en Viena.¹¹ Ahí, el trabajo de anatomía patológica fue monumental.

Por un decreto firmado en 1753 por María Teresa I de Austria (1717-1780), todo paciente que moría en el Hospital General de Viena pasaba al Instituto de Patología para practicarle la autopsia, por lo que es muy probable que Rokitansky haya tenido acceso a unos 1800 cadáveres al año. Rokitansky realizó 30 000 autopsias en toda su vida y se tienen los protocolos escritos con su puño y letra.^{11,12} Además, supervisó cerca de 40 000 autopsias más, por lo que si consideramos que realizó la última autopsia a los 62 años y comenzó sus estudios de patología a los 23 años, 30 000 autopsias representan de dos a tres autopsias diarias, los 365 días del año, durante 38 años. El primer protocolo tiene fecha del 23 de octubre de 1827 y el número 30 000 tiene fecha de 1866.¹¹⁻¹³ Y por si todo este trabajo fuera poco publicó más de 400 artículos y 20 libros.

En muchos de sus artículos y en su fenomenal libro de tres volúmenes titulado *Handbuch der pathologischen Anatomie*, que apareció publicado en 1842, Rokitansky mostró los hallazgos anatómicos de diversas enfermedades (Figura 5). Describió magistralmente numerosas alteraciones anatómicas de diversos padecimientos, como la obstrucción intestinal por hernia interna, la



Figura 2. Quince miembros de la Universidad de Viena en 1853. Parados de izquierda a derecha: Josef Hyrtl, Karl Ludwig von Sigmund, Josef Redtenbacher, Franz Unger, Carl Haller, Ernst Wilhelm von Brücke, Johann von Oppolzer, Theodor Helm, Ferdinand Ritter von Hebra, Johann Dlauhy. Sentados de izquierda a derecha: Franz Schuh, Anton von Rosas, Karl von Rokitansky, Josef Skoda, Johann H. G. von Dumreicher. Litografía de Auguste Prinzhofer (1817-1885). Disponible en el sitio web Wellcome Collection.

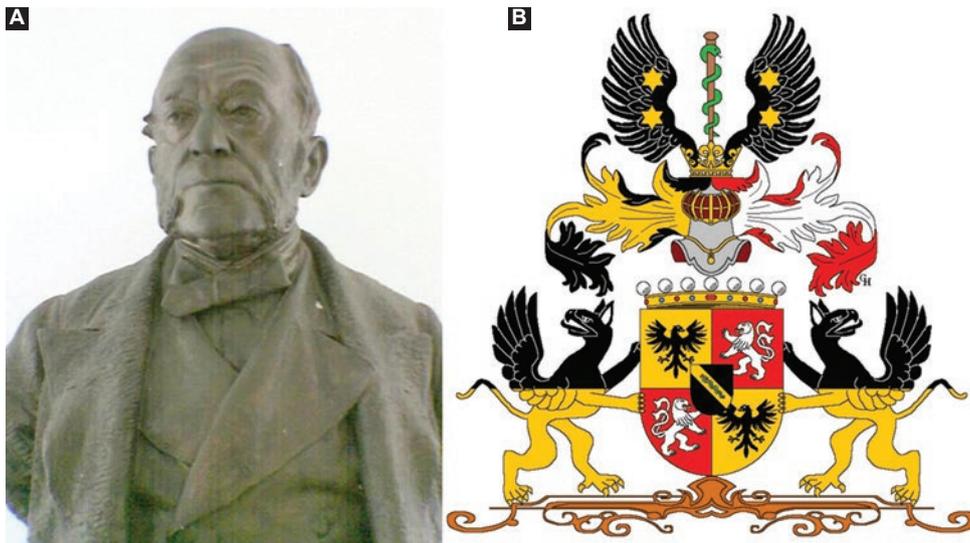


Figura 3. A) Busto de Carl Rokitansky que se encuentra en los pasillos del Departamento de Patología de Graz en Viena (fotografía tomada por el autor). **B)** Escudo otorgado a Rokitansky cuando lo hicieron barón (Freiherr) en 1874.

dilatación aguda del estómago, diversos tumores de la vesícula biliar, el síndrome de la arteria mesentérica superior y propuso que la causa de esta era la obstrucción de la tercera porción del duodeno por compresión de la arteria mesentérica (síndrome de Rokitansky).

En el *Handbuch*, Rokitansky describió por primera vez la obstrucción de las venas suprahepáticas por trombos en pacientes cirróticos, posteriormente observada por George Budd (1808-1882) en 1845 y por Hans Chiari (1851-1916) en 1889, que hoy

Tabla 1. Epónimos con el nombre de Rokitansky y descripciones originales

Síndrome de la arteria mesentérica superior (síndrome de Rokitansky-Wilkie)	Pinzamiento aortomesentérico debido a compresión intermitente de la tercera porción del duodeno, por nacimiento anómalo de la arteria mesentérica superior
Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.	Agenesia de vagina con amenorrea primaria
Divertículo de Rokitansky	Divertículo por tracción del esófago
Estenosis pulmonar de Rokitansky	Estenosis pulmonar. Defecto septal subaórtico de la posición lateral derecha de la aorta
Senos de Rokitansky-Aschoff	Invaginaciones de la mucosa hasta la muscular o serosa
Úlcera de Rokitansky-Cushing	Úlceras que a veces acompañan lesiones severas del sistema nervioso central y afectan esófago, estómago y duodeno
Síndrome de Rokitansky-Maude Abbott	Comunicación interaurículo-ventricular
Nódulo de Rokitansky (en los teratomas ováricos)	Nódulo interno compuesto por tejido embrionario maduro (generalmente diente) en un teratoma quístico de ovario.
Sarcoma de Rokitansky (sarcoma filodes de mama)	Tumor fildeos de la mama
Incisión de Rokitansky	Incisión en la reflexión peritoneal lateral para tener acceso al retroperitoneo
Endometriosis de Rokitansky	Endometriosis ovárica
Periarteritis nodosa de Rokitansky (diátesis aneurismática)	Periarteritis nodosa
Síndrome de von Rokitansky	Transposición corregida de las grandes arterias
Lóbulos de Rokitansky	Lóbulos pulmonares supernumerarios, generalmente aislados de tejido pulmonar y separados tanto del árbol traqueobronquial como del sistema vascular pulmonar
Enfermedad de Rokitansky (síndrome de Budd-Chiari)	Trombosis de las venas suprahepáticas

conocemos como síndrome de Budd-Chiari.^{6,14} Además, describió las dilataciones diverticulares de la mucosa vesical (senos de Rokitansky-Aschoff), la dilatación aguda del esófago, la atrofia aguda amarilla del hígado, los infartos hepáticos, la sinovitis villonodular, la poliarteritis nodosa, la neumonía lobar e intersticial, los divertículos traqueales, la ruptura espontánea de la aorta, la estenosis pulmonar (estenosis de Rokitansky), diversas malformaciones congénitas del corazón, la ausencia de vagina con amenorrea primaria/agenesia parcial mulleriana (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser; posiblemente Eva Braun, la mujer de Hitler, tuvo este síndrome),¹⁵ el tumor filodes mamario (cistosarcoma de Rokitansky), la presencia de un tubérculo dentro de un teratoma ovárico quístico que se proyecta hacia la luz del quiste (nódulo de Rokitansky), que correspondía a tejido adiposo, pelos, dientes o hueso; el útero doble, el bocio nodular, el adenoma pleomórfico de la glándula parótida, los ovarios poliquísticos, la endometriosis ovárica y la adenomiosis uterina; además, realizó la



Figura 4. La casa donde Rokitansky realizaba autopsias. Fuente: Center for Forensic Medicine, Medical University of Vienna [sitio web]. En: <https://www.meduniwien.ac.at/hp/en/forensic-medicine/general-information/history/>

primera descripción de espondilolistesis,¹⁶ entre muchas otras contribuciones³ (Tabla 1). Rokitansky acuñó también los términos “melanoma pigmentado”, “hamartoma” y “osteoides” y es a él a quien se atribuyen las descripciones metafóricas “vómito en granos de café”, correspondiente a la hematemesis, o “diarrea en puré de guisantes”, que se presenta en algunas diarreas infecciosas.^{5,17,18}

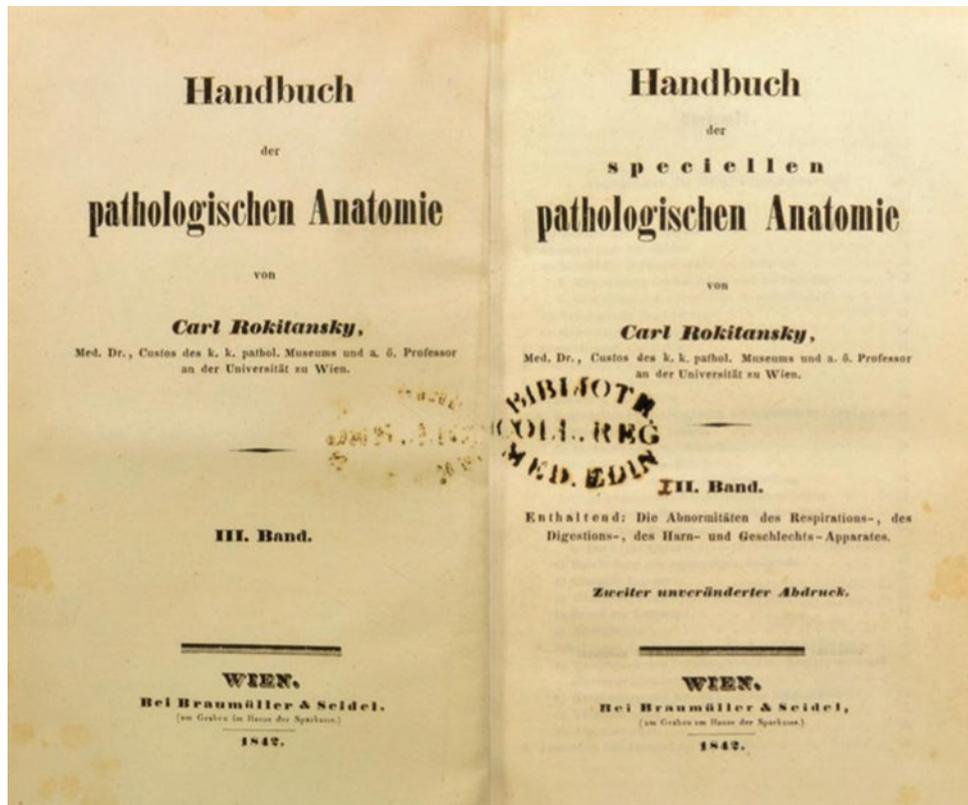


Figura 5. Portada del libro *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie*. Este libro le valió a Rokitansky la Cruz de Honor de Austria por la Ciencia y el Arte de Primera clase “*Litteris et Artibus*” (Österreichisches Ehrenkreuz für Wissenschaft und Kunst 1. Klasse “*Litteris et Artibus*”).

El *Handbuch* le valió a Rokitansky la Cruz de Honor de Austria por la Ciencia y el Arte de Primera Clase “*Litteris et Artibus*” (Österreichisches Ehrenkreuz für Wissenschaft und Kunst 1. Klasse “*Litteris et Artibus*”).¹⁹

Otro extraordinario libro de Rokitansky fue el publicado en 1875, titulado *Defectos en el septo del corazón (Die Defekte der Scheidewände des Herzens)*, donde imprimió sus observaciones acerca de las cardiopatías congénitas y presentó su teoría en cuanto a la transposición que deriva de la desviación del septo aórtico.²⁰ Rokitansky demostró, además, detalles precisos de la anatomía del tabique interauricular e interventricular y fue el primero en describir las diferencias entre los defectos del *ostium primum* y *ostium secundum*. El libro representa el complemento del que había publicado años antes, en 1852, titulado *Sobre algunas de las más importantes enfermedades de las arterias (Ueber Einige der Wichtigsten Krankheiten der Arterien)*.²¹

Por lo que respecta al cáncer, designó como “cáncer epitelial” aquel en el cual, al examen microscópico en algunos tumores de piel, labio, escroto y prepucio, se podían identificar células análogas en todos los

aspectos a las células epidérmicas normales. Con ello dio la sugerencia del origen epitelial del cáncer, mientras otros patólogos, incluyendo al renombrado Virchow, erróneamente consideraban al cáncer como de origen del tejido conectivo.

Conforme pasó el tiempo y su fama aumentó, Rokitansky adquirió numerosos ayudantes que llegaban de varios puntos de Europa. El Institut für Pathologische del Hospital General de Viena se convirtió en centro importante de la medicina austriaca y dejó numerosos alumnos como Hans Chiari (1851-1916), Ferdinand von Hebra (1816-1880), Ignác Fülöp Semmelweis (1818-1865), Carl Wedl (1815-1891, maestro de Moritz Kaposi), el anatomista Josef Engel (1816-1899) y el discípulo favorito de Rokitansky, Hans Kundrat (1845-1893), quien acuñó el término “linfosarcoma” (enfermedad de Kundrat) y fue su sucesor en la dirección del Laboratorio de Anatomía Patológica.²²

Es de particular interés la relación que tuvo la escuela de Rokitansky con Semmelweis, quien fue nombrado asistente en una de las clínicas de maternidad del Hospital General de Viena y fue ahí donde

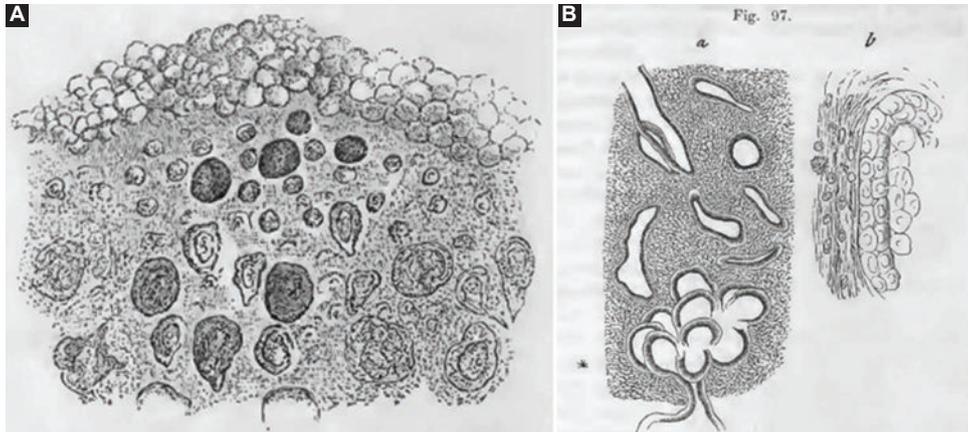


Figura 6. Algunas observaciones microscópicas que Rokitansky ilustró en su libro *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie*. **A)** En el dibujo señala la “metamorfosis coloidal” (amiloidosis) en un paciente con parálisis. **B)** Dibujo de un corte histológico de lo que llamó “cistosarcoma mamario”, hoy conocido como tumor filoides o cistosarcoma de Rokitansky.

observó que los alumnos de Rokitansky después de hacer autopsias iban a atender partos y algunas mujeres morían de sepsis puerperal. Pensó que los estudiantes transportaban algún tipo de “material putrefacto” y la solución fue sencilla; indicó que todo el personal se lavara las manos en una solución de cloro antes de examinar a las embarazadas y así, casi de inmediato, la mortalidad fue mucho menor.²²

Regresando a la vida académica de Rokitansky, al ver que muchos cadáveres no tenían alteraciones macroscópicas evidentes, desarrolló la hipótesis hemato-humoral *Krasenlehre*.¹³ De acuerdo con esta, la sangre era la responsable del proceso de enfermedad por el resultado de la falta de balance entre la fibrina y la albúmina. Cuando los elementos (a los cuales llamaba blastema) salían de los vasos y pasaban al intersticio, tenían la capacidad de coagulación y solidificación y de formar componentes tisulares.

Rokitansky fue severamente criticado por el joven Virchow (que entonces tenía 25 años).¹³ Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902) no fue su alumno, sino uno de sus más severos críticos. Rokitansky atribuía la causa de la enfermedad a cambios en las propiedades químicas de las proteínas de la sangre (fibrina y albúmina), que resultaban de la formación local de “blastema”, que a su vez se transformaban en algunas de las lesiones que él veía en la mesa de autopsia. Para Virchow, a pesar de la admiración que tenía hacia Rokitansky, esta “teoría hemato-humoral” era un enorme anacronismo (*ungeheure anachronismus*). En su famosa revisión publicada en diciembre de 1846 (en dos suplementos de la revista médica prusiana *Preussische Medizin-Zeitung*), lo inculpó de

proponer una teoría sin evidencia científica. Rokitansky aceptó la crítica y muchos de los conceptos censurados por Virchow fueron modificados en la nueva edición de su libro publicado en 1855 titulado *Lehrbuch der pathologischen Anatomie*.²³

Es verdad que Rokitansky prefirió el examen macroscópico al microscópico, pero existe un considerable número de observaciones microscópicas que se encuentran ilustradas en sus libros (Figura 6). En su autobiografía describe que el microscopio lo utilizaba mayormente cuando sospechaba cáncer; sin embargo, es verdad que no le dio la misma importancia que le dio Virchow.⁸

En relación con su vida personal, se le atribuía una actitud pesimista y depresiva, con preocupaciones económicas constantes, lo que lo obligó a impartir clases particulares de anatomía y patología. Adolf Kussmaul (1822-1902), quien trabajó con Rokitansky durante una temporada, lo calificó como de carácter triste y melancólico, fundamentalmente pesimista y sombrío, y esa posiblemente fue la razón de su afición por las lecturas filosóficas de Schopenhauer.²⁴ Rokitansky llegó a decir que...^{4,5,24}

En la vida animal y en especial la humana, el sufrimiento es mucho más prevalente que la alegría, y la alegría no es nada más que un deseo satisfecho, un sufrimiento desahogado, una negación del mismo...

Sin embargo, otros biógrafos dicen que este era solo un pequeño rasgo de su personalidad y que él fue básicamente feliz.^{6,10} En 1834, al cumplir los 30 años de edad, se casó con la cantante de ópera María Ana Weiss, quien heredó su talento artístico a dos de

sus hijos, Hans (1835-1909) y Viktor (1836-1896), y los otros dos, Karl (1839-1898) y Prokop (1843-1928) fueron médicos. En realidad, la pareja tuvo siete hijos, tres de los cuales murieron a edad temprana. Rokitsky solía decir, en relación con sus hijos que “*die Einen heilen, die Anderen heulen*” (unos curan y otros aullan). Los domingos, Rokitsky invitaba a sus alumnos a su casa para tomar té con pastelillos y hablar de temas diversos de cultura y escuchar cantar a su esposa e hijos.^{5,24}

Rokitsky fue el primer presidente de la Sociedad de Antropología y en 1863 publicó dos ensayos concernientes a la organización universitaria (*Zeitfragen, Betreffend die Universität, mit Besonderer Beziehung auf Medizin y Die Conformität der Universitäten mit Rücksicht auf Gegenwärtige Österreichische Zustände*), en donde expresaba su convicción de que la universidad debería tener diversas facultades y que todas las universidades de Austria deberían tener un estándar académico uniforme, con un doble papel de enseñanza e investigación.^{5,23} Además de los libros médicos, Rokitsky escribió ensayos sobre el valor intrínseco de la mente (1867) y la solidaridad de toda la vida animal (1869).^{5,11}

Al celebrarse una fiesta por sus 70 años de vida, cuentan que las calles de Viena estaban adornadas, había música por todas partes y varios exalumnos llegaron de diversas partes de Europa para felicitar al “padre Roki”, como solían llamarle. A Rokitsky se le entregó por parte del gobierno austriaco, un certificado de honor donde decía “...es usted la gloria de Austria y un honor de la Universidad...”⁵

Sir William Osler (1849-1919), llamado el “padre de la medicina moderna”, fue uno de los invitados a la celebración, quien la describió:^{11,13}

A la hora citada, no había ya lugar en el amplio auditorio... había numerosas personas para festejar al pionero de la patología moderna. Al concluir la ceremonia se develó un hermoso busto en medio de los aplausos de la concurrencia. Se recibió a por lo menos 34 personajes de diversas partes de Europa quienes presentaron cada uno, sus felicitaciones...aproximadamente 150 estudiantes, todos con antorchas y muchos con el uniforme de sus universidades, caminaron por las calles de Viena haciendo alusión al festejo del profesor...Los habitantes de la ciudad se asomaban por sus ventanas para ver la procesión...

Rokitsky dijo:

...yo he ganado para la anatomía patológica un lugar tan importante en la ciencia alemana, que puedo designarla como una base para la ciencia de la fisiología patológica y como los cimientos de la investigación en la esfera de la medicina...

Tres años después de su jubilación y aquejado por bronquitis crónica, asma, dolor precordial y disnea, Rokitsky murió a los 74 años de edad, en la mañana del 23 de julio de 1878. Está enterrado en el cementerio Hernalser Friedhof de Viena, donde también está Hebra y su hijo Hans.^{24,25} En la Ciudad de México, Rokitsky está pintado en el extremo superior izquierdo del segundo mural que realizó Diego Rivera en el auditorio del Instituto Nacional de Cardiología.

Rokitsky es considerado el personaje más importante en la reorientación de la medicina en Viena del siglo XIX y el iniciador de la patología moderna. Fue por todo lo anterior que Virchow lo llamó “el Linneo de la anatomía patológica”.⁵

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses en relación con el artículo que se remite para publicación.

Financiamiento

Declaro que no recibí ninguna fuente del financiamiento para esta investigación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. En este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. En este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Šteiner I. Czech medical personalities in Vienna during the 19th century. *Wien Med Wochenschr.* 2020;170:268-273.
2. Lesky E. The Vienna Medical School of the 19th Century. EE. UU.: Johns Hopkins University Press; 1976.
3. Jay V. The legacy of Karl Rokitsky. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:345-346.
4. Šteiner I. Rokitsky in his Bohemian years and his relations with Jan E. Purkyne. *Wien Klin Wochenschr.* 2004;116:788-791.
5. Batts RE. Intellectual development of Carl Rokitsky. En: *A history of endometriosis.* Reino Unido: Springer; 2011.
6. Bureš J. Karel Rokitsky. República Checa. *Folia* [En línea]; 2004.
7. Ferraz-de Campos FP. The dawn of modern pathology. *Autops Case Rep.* 2016;6:1-5.
8. Lesky E. Carl von Rokitsky: Selbstbiographie und Antrittsrede. Alemania: Österreichischen Akademie der Wissenschaften; 1960.
9. Oiseth SJ. Beethoven's autopsy revisited: a pathologist sounds a final note. *J Med Biogr.* 2017;25:139-147.
10. Glider SSB. Carl Von Rokitsky (1804-1878). *Canad MAJ.* 1954;71:70-72.
11. Menne FR. Carl Rokitsky. *The Pathologist. Ann Med Hist.* 1925; 379:379-386.
12. Ortiz-Hidalgo C. Las 30,000 autopsias. En: *Narrativa médica en los 150 años de la Academia Nacional de Medicina de México.* *Med Intern Mex.* 2014;30:755-756.

13. Miciotto RJ. Carl Rokitansky: a reassessment of the hematohumoral theory of disease. *Bull Hist Med.* 1978;52:183-199.
14. Rokitansky C. *Handbuch der pathologischen Anatomie.* Alemania: Braumüller & Seidel; 1846.
15. Lundmark T. The untold story of Eva Braun, her life beyond Hitler. *Creatospace Independent Publishing Platform*; 2011.
16. Emge LA. The elusive adenomyosis of the uterus. Its historical past and its present state of recognition. *Am J Obstet Gynecol.* 1962;83:1541-163.
17. Hadju S. Pathologists who attained fame without microscopy. *Ann Clin Lab Sci.* 2003;33:119-122.
18. Carl von Rokitansky (1804-1878). *JAMA.* 1963;183:1105-110.
19. Castagnoli L, Jonjic N, Rizzardi C, Melato M. Carl von Rokitansky and the Italian translation of the *Handbuch der Pathologischen Anatomie*: a linguistic and doctrinal dilemma. *Pathologica.* 2001;93:654-661.
20. Rokitansky C. *Die Defekte der Scheidewände des Herzens.* Austria: W. Braumüller; 1875.
21. Rokitansky C. *Üeber Einige der Wichtigsten Krankheiten der Arterien.* Austria: Hof- und Staatsdruckerei; 1852.
22. Jadraque PP, Carter KC. What happened at Vienna's Allgemeines Krankenhaus after Semmelweis's contract as assistant in the first maternity division was terminated? *Epidemiol Infect.* 2017;145:2144-2151.
23. Rokitansky C. *Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Volumen 1.* Braumüller & Seidel; 1855.
24. Weyeres W. Carl Rokitansky: his life, work, and contributions to dermatopathology on the occasion of his 200th birthday. *Am J Dermatopathol.* 2004;26:431-438.
25. Sedivy R. Rokitansky's diseases and cause of death: a short pathological and historical discourse. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160:147-151.

Actividad antimicrobiana de ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam contra bacilos gramnegativos clínicamente relevantes aislados en México

Rafael Martínez-Miranda,^{1*} Mariana Gastélum-Acosta,¹ Paloma Guerrero-Estrada,¹
Rafael I. Ayala-Figueroa² y Luis E. Osuna-Álvarez³

¹Universidad Autónoma de Baja California, Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología Clínica; ²Universidad Autónoma de Baja California, Facultad de Medicina, Departamento de Estadística; ³Hospital General de Mexicali, Servicio de Pediatría. Baja California, México

Resumen

Introducción: Existe poca información acerca de la efectividad de las combinaciones ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam en cepas clínicamente relevantes aisladas en México. **Objetivo:** Determinar el perfil antimicrobiano de ambos antibióticos en nuestra comunidad. **Método:** El presente estudio de investigación fue prospectivo, descriptivo y transversal. Se incluyeron cepas clínicamente relevantes aisladas a partir de cultivos de cepa pura durante el periodo de agosto de 2018 a enero de 2019 en Mexicali, Baja California, México. **Resultados:** Se analizaron 74 cepas de enterobacterias y 19 cepas de *Pseudomonas aeruginosa*; el porcentaje de sensibilidad de ceftazidima/avibactam fue de 100 % contra enterobacterias y de 72.7 % contra *Pseudomonas aeruginosa*; el porcentaje de sensibilidad de ceftolozano/tazobactam fue de 90.5 % para enterobacterias y de 72.7 % para *Pseudomonas aeruginosa*. **Conclusiones:** Las combinaciones ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam ofrecen buena sensibilidad antimicrobiana *in vitro*, tanto contra enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido como contra *Pseudomonas aeruginosa*. Se requieren más datos para valorar la respuesta clínica en pacientes que reciben esas combinaciones de antibióticos.

PALABRAS CLAVE: Cefalosporinas. Inhibidores de betalactamasas. Resistencia a múltiples fármacos.

Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam antimicrobial activity against clinically relevant gram-negative bacilli isolated in Mexico

Abstract

Introduction: There is limited information on the effectiveness of ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam combinations on clinically relevant strains isolated in Mexico. **Objective:** To determine the antimicrobial profile of both antibiotic combinations in our community. **Method:** The present research study was prospective, descriptive and cross-sectional. Clinically relevant strains isolated from pure-strain cultures were included during the period from August 2018 to January 2019 in Mexicali, Baja California, Mexico. **Results:** 74 enterobacteriaceae and 19 *Pseudomonas aeruginosa* strains were analyzed; the percentage of sensitivity of ceftazidime/avibactam was 100 % for enterobacteriaceae and 72.7 % for *Pseudomonas aeruginosa*; the percentage of sensitivity of ceftolozane/tazobactam for enterobacteriaceae was 90.5 % and 72.7 % for *Pseudomonas aeruginosa*. **Conclusions:** The ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam combinations offer good antimicrobial sensitivity *in vitro*, both for ESBL-producing enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. More data are required to assess clinical response in patients receiving these antibiotic combinations.

KEY WORDS: Cephalosporins. Beta-lactamase inhibitors. Multi-drug resistance.

Correspondencia:

*Rafael Martínez-Miranda

E-mail: rmartinez90@uabc.edu.mx

Fecha de recepción: 11-06-2019

Fecha de aceptación: 23-07-2020

DOI: 10.24875/GMM.19005335

Gac Med Mex. 2020;156:604-609

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La resistencia antimicrobiana de las bacterias gramnegativas se ha convertido en una de las principales causas de morbimortalidad y en un grave problema de salud pública en el mundo.¹ El aumento creciente en la prevalencia de cepas productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas en los últimos años constituye un desafío debido a la facilidad de dispersión de los mecanismos de resistencia, la dificultad para elegir un tratamiento antimicrobiano adecuado y el aumento en el tiempo de estancia intrahospitalaria.^{2,3}

Ceftolozano/tazobactam (C/T) y ceftazidima/avibactam (CZ/A) son dos combinaciones nuevas de cefalosporinas con espectro antimicrobiano ante *Pseudomonas aeruginosa*, así como enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas de interés clínico. En 2014, ambas combinaciones de antibióticos recibieron la aprobación de la Food and Drugs Administration de Estados Unidos y en 2017, en México por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, para el tratamiento de infecciones urinarias e intraabdominales complicadas.⁴⁻⁶

Existe poca información en cuanto a la efectividad de dichos antibacterianos contra cepas aisladas en México,^{7,8} por tal motivo el objetivo del presente proyecto de investigación fue determinar el perfil de susceptibilidad de ambos antibióticos en nuestra comunidad.

Método

El presente estudio de investigación fue prospectivo, descriptivo y transversal. Se incluyeron 93 cepas clínicamente relevantes aisladas de cultivos de cepa pura entre agosto de 2018 y enero de 2019, con participación del laboratorio MD Microbiología Clínica, S. de R.L. de C.V. (Mexicali, Baja California, México) y el laboratorio de Microbiología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California campus Mexicali. El origen de las muestras para su análisis microbiológico fue múltiple, incluyendo orina, secreción bronquial, sangre, secreciones de heridas y abscesos, líquido sinovial, biopsias de tejidos blandos y hueso, líquido peritoneal y líquido cefalorraquídeo.

El procesamiento de las muestras biológicas se llevó a cabo de acuerdo con el manual de procedimientos de microbiología clínica de la Asociación Americana de Microbiología.⁹ En todos los tipos de

muestras se inoculó agar gelosa sangre de carnero a 5 % y agar Maconkey; en los urocultivos se agregó agar eosina azul de metileno y agar soya triptica-seína; en los cultivos de líquido cefalorraquídeo y hemocultivos se agregó agar gelosa chocolate. Las muestras de biopsia de tejido fueron maceradas en un mortero y se inoculó un caldo-infusión de cerebro-corazón de carnero para posteriormente agregar agar gelosa sangre, agar Maconkey y agar gelosa chocolate. Los cultivos se incubaron a 37 °C durante 24 a 72 horas en condiciones aerobias y con dióxido de carbono a 5.5 % (incubadora Shellab® modelo SCO6AD, SheloLab); no se realizó incubación en condiciones anaerobias.

Una vez desarrolladas las cepas, se identificaron utilizando el sistema automatizado Vitek 2® Compact de Biomérieux, que utiliza tarjetas de identificación para bacilos gramnegativos y cocos grampositivos; la tarjeta de identificación de los gramnegativos consta de 47 pruebas bioquímicas y un pocillo de control negativo. El procedimiento para el llenado de la tarjeta es el siguiente:

- Se transfieren asepticamente 3 mL de solución salina estéril (0.45-0.50 % de NaCl con pH de 4.5 a 7.0) a un tubo de poliestireno de 12 x 75 mm.
- Con una asa microbiológica estéril se colecta la cantidad suficiente de colonias para preparar una suspensión homogénea equivalente a 0.5 unidades de McFarland.
- Se coloca el tubo con la suspensión y la tarjeta en una gradilla especialmente diseñada para introducirla al equipo automatizado.

Para medir la actividad antimicrobiana de CZ/A y C/T se utilizó la técnica de difusión de disco en agar Mueller-Hinton, según lo estipulan los procedimientos en el documento M100-S28¹⁰ del Instituto de Estándares Clínicos y Laboratorio de Estados Unidos; para el antibiograma del resto de los antibióticos se utilizaron las tarjetas del sistema Vitek 2® Compact para bacilos gramnegativos AST-XN05 (ampicilina/sulbactam, aztreonam, cefepima, cefexima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, colistina, detección de BLEE, levofloxacina, meropenem, minociclina, moxifloxacina, piperacilina, tetraciclina, ticarcilina/ácido clavulánico, tigeciclina, trimetoprima) y AST-N285 (amikacina, amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, cefazolina, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, doripenem, ertapenem, detección de BLEE, gentamicina, imipenem, meropenem, nitrofurantoína, piperacilina/tazobactam, trimetoprima/sulfametoxazol). El procedimiento del antibiograma automatizado

Tabla 1. Sensibilidad de enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* a CZ/A y C/T

Microorganismo	Tipo de muestra	Núm. de muestras	Sensibilidad (%)	
			CZ/A	C/T
Enterobacterias				
<i>Escherichia coli</i>	Orina	58	100	88
	Otros	4	100	100
<i>Klebsiella spp.</i>	Orina	4	100	100
	Otros	1	100	100
<i>Salmonella</i>	Orina	0	NP	NP
	Otros	2	100	100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Orina	0	NP	NP
	Otros	1	100	100
<i>Morganella morganii</i>	Orina	0	NP	NP
	Otros	1	100	100
<i>Proteus mirabilis</i>	Orina	1	100	100
	Otros	1	100	100
<i>Serratia marcescens</i>	Orina	0	NP	NP
	Otros	1	100	100
Pseudomonas	Secreción bronquial	11	72.72	72.72
	Otros	8	75	75

NP = no se probó, CZ/A = ceftazidima/avibactam, C/T = ceftolozano/tazobactam.

es el siguiente: a partir de una suspensión bacteriana con una turbidez de 0.5 unidades de McFarland se transfieren 14 μ L a un tubo de poliestireno con 3 mL de solución salina, posteriormente se inserta la tarjeta correspondiente del antibiograma en la gradilla con el tubo y se introduce al equipo.

La interpretación de los resultados de la microdilución automatizada y difusión de disco se sustentó en los puntos de corte del documento M100-S28.

Para el análisis estadístico se calcularon los porcentajes de susceptibilidad y resistencia. Se utilizó la prueba de McNemar para comparar la efectividad de los antibióticos considerando como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron 74 cepas de enterobacterias y 19 cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. El porcentaje de sensibilidad de CZ/A fue de 100 % para enterobacterias y de 72.7 % para *Pseudomonas aeruginosa*

(Tabla 1); respecto a C/T, el porcentaje de sensibilidad fue de 90.5 % para enterobacterias y de 72.7 % para *P. aeruginosa*. La muestra de origen infeccioso más frecuente fue la orina, con 68.8 % (Tabla 1) del total. Se encontraron 25 enterobacterias productoras de BLEE y una productora de carbapenemasa. En las Tablas 2 y 3 se muestran los porcentajes de sensibilidad de las cepas para el resto de los antibióticos probados.

Discusión

CZ/A y C/T son nuevos antibióticos que han sido introducidos al mercado con resultados prometedores contra bacterias resistentes a múltiples fármacos.¹¹ La problemática actual respecto a la resistencia bacteriana¹² ha llegado a ser un tema de salud pública importante. Los resultados muestran que estas nuevas combinaciones de cefalosporinas con inhibidores de betalactamasas son buenas opciones al momento de tomar una decisión terapéutica en nuestro medio,

Tabla 2. Sensibilidad de enterobacterias a antibióticos de uso clínico

Antibiótico	Sensibilidad	<i>Escherichia coli</i> (62)	<i>Klebsiella spp.</i> (5)	<i>Salmonella</i> (2)	<i>Enterobacter aerogenes</i> (1)	<i>Morganella morganii</i> (1)	<i>Proteus mirabilis</i> (2)	<i>Serratia marcescens</i> (2)
AMP	Núm. cepas	49	4	NP	NP	NP	2	NP
	Sensibilidad	24 %	0 %	NP	NP	NP	50 %	NP
AMC	Núm. muestras	27	4	NP	NP	NP	NP	NP
	Sensibilidad	44 %	50 %	NP	NP	NP	NP	NP
SAM	Núm. muestras	34	1	2	1	1	2	NP
	Sensibilidad	38.23 %	0 %	100 %	100 %	100 %	50 %	NP
CXM	Núm. muestras	34	2	2	1	NP	2	NP
	Sensibilidad	57.14 %	0 %	0 %	0 %	NP	50 %	NP
CXM axetil	Núm. muestras	32	1	2	1	NP	2	NP
	Sensibilidad	56 %	0 %	0 %	0 %	NP	50 %	NP
CRO	Núm. muestras	62	5	2	1	1	1	NP
	Sensibilidad	64.51 %	40 %	100 %	100 %	100 %	100 %	NP
FEP	Núm. muestras	35	3	2	1	1	2	NP
	Sensibilidad	68.57 %	33 %	100 %	100 %	100 %	50 %	NP
ETP	Núm. muestras	51	5	NP	NP	1	2	NP
	Sensibilidad	98 %	100 %	NP	NP	100 %	100 %	NP
MEM	Núm. muestras	62	5	2	1	1	2	NP
	Sensibilidad	96.77 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	NP
LVX	Núm. muestras	62	5	2	1	1	2	NP
	Sensibilidad	56.45 %	80 %	100 %	100 %	0 %	50 %	NP
CIP	Núm. muestras	58	4	2	1	1	2	NP
	Sensibilidad	56.89 %	100 %	100 %	100 %	0 %	50 %	NP
AMK	Núm. muestras	55	3	NP	NA	1	2	NP
	Sensibilidad	98.18 %	100 %	NP	NA	100 %	100 %	NP
GEN	Núm. muestras	49	4	NP	NA	1	2	NP
	Sensibilidad	72.00 %	75 %	NP	NA	0 %	50 %	NP
SXT	Núm. muestras	51	4	2	1	1	2	NP
	Sensibilidad	65 %	25 %	100 %	100 %	0 %	100 %	NP
NIT	Núm. muestras	53	4	NP	NP	NA	2	NP
	Sensibilidad	84.90 %	25 %	NP	NP	NA	50 %	NP
FOS	Núm. muestras	54	4	NP	NP	NA	2	NP
	Sensibilidad	94.44 %	25 %	NP	NP	NA	100 %	NP

NP = no se probó, AMP = ampicilina, AMC = amoxicilina/ácido clavulánico, SAM = ampicilina/sulbactam, CXM = cefuroxima, CRO = ceftriaxona, FEP = cefepima, ETP = ertapenem, MEM = meropenem, LVX = levofloxacino, CIP = ciprofloxacino, AMK = amikacina, GEN = gentamicina, SXT = trimetoprima/sulfametoxazol, NIT = nitrofurantoina, FOS = fosfomicina.

Tabla 3. Sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a antibióticos antipseudomonas

Antibióticos	Sensibilidad	Pseudomonas (n =19)
Ticarcilina/AC	Núm. cepas	16
	Sensibilidad	12.5
Piperacilina/T	Núm. muestras	19
	Sensibilidad	52.63
Ceftazidima	Núm. muestras	17
	Sensibilidad	64.7
Cefepima	Núm. muestras	18
	Sensibilidad	61.11
Imipenem	Núm. muestras	18
	Sensibilidad	38.88
Meropenem	Núm. muestras	19
	Sensibilidad	42.1
Levofloxacin	Núm. muestras	19
	Sensibilidad	36.84
Ciprofloxacina	Núm. muestras	19
	Sensibilidad	31.57
Amikacina	Núm. muestras	17
	Sensibilidad	58.82
Colistina	Núm. muestras	18
	Sensibilidad	94.44

AC = ácido clavulánico, T = tazobactam.

por esta razón decidimos enviar la información obtenida hasta ahora como comunicación breve.

CZ/A mostró sensibilidad superior en enterobacterias productoras de BLEE en comparación con C/T (100 % versus 80 %). Ambas combinaciones de fármacos mostraron actividad antimicrobiana superior en comparación con los antibióticos de uso común en enterobacterias, como las quinolonas (100 % versus 56 %), cefalosporinas (100 % versus 63.4 %) y penicilinas (100 % versus 24 %). En las cepas aisladas de *Pseudomonas*, CZ/A y C/T presentaron mayor actividad (sensibilidad de 73.6 %) en comparación con antibióticos carbapenémicos (meropenem 42.1 %, imipenem 38.8 %) y antipseudomonas como amikacina (58.82 %), piperacilina/tazobactam (52.3 %), ceftazidima (64.7 %) y cefepima (61.1 %), con lo que se

sitúan como los antibióticos más sensibles, solo después de colistina (94.4 %).

Además de la comparación que se realizó con los nuevos fármacos de interés, este estudio muestra al mismo tiempo la elevada resistencia de las cepas a varios antibióticos considerados de primera elección en bacterias gramnegativas tales como la cefuroxima, ceftriaxona, levofloxacino y ciprofloxacino, con aproximadamente 40 % de resistencia de *Escherichia coli* y 50 % de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenemas, 40 % a penicilinas antipseudomonas y alrededor de 30 % de resistencia a aminoglucósidos. Estos patrones de resistencia observados en nuestra comunidad son similares a los reportados en publicaciones recientes¹² y deben ser considerados por el clínico al momento de tomar una decisión terapéutica.

En conclusión, la combinaciones CZ/A y C/T tienen una buena respuesta *in vitro*, sobre todo de enterobacterias productoras de BLEE y *Pseudomonas aeruginosa*. CZ/A y C/T al ser comparados con los antibióticos convencionalmente utilizados en la práctica clínica para infecciones causadas por enterobacterias, no mostraron una diferencia estadísticamente significativa respecto a meropenem ($p = 1$ versus $p = 0.625$, respectivamente), pero sí fueron claramente superiores a ceftriaxona ($p < 0.01$ versus $p < 0.01$). En cuanto a *Pseudomonas aeruginosa*, debido al reducido número de cepas no es pertinente aseverar la superioridad estadística de CZ/A y C/T en comparación con otros antibióticos antipseudomonas como colistina y meropenem.

Si bien CZ/A y C/T pueden ser muy útiles en el manejo de microorganismos gramnegativos altamente resistentes, actualmente los datos disponibles para respaldar su eficacia clínica en México aún son limitados. Otro aspecto por considerar es el costo económico, el cual puede ser casi del doble si se compara con el de otros antibióticos que mostraron actividad antimicrobiana similar, como son los carbapenémicos y aminoglucósidos.

Exhortamos al uso juicioso de los datos de susceptibilidad obtenidos con esta investigación, ya que la frecuencia de aislamiento de cepas patógenas, así como la resistencia bacteriana pueden variar considerablemente según las diferentes regiones geográficas, incluso entre hospitales de la misma ciudad. Es elemental conocer la situación epidemiológica específica del lugar donde nos ubicamos, las principales bacterias aisladas en la comunidad, así como

sus patrones de resistencia, lo cual permitirá orientar el tratamiento antibiótico con menor margen de error.¹³

Una limitación de la presente investigación fue no disponer de los reactivos para realizar microdilución de CZ/A y C/T, por que no fue posible comparar la potencia *in vitro* de ambos antibióticos contra las cepas identificadas.

Agradecimientos

Agradecemos el valioso apoyo brindado por la química farmacobióloga Martha Dorado del Río en el procesamiento de las muestras de origen clínico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

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

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. Yezi S, Shibl AM, Memish ZA. The molecular basis of β -lactamase production in gram-negative bacteria from Saudi Arabia. *J Med Microbiol.* 2015;64:127-136.
2. Aly M, Balkhy HH. The prevalence of antimicrobial resistance in clinical isolates from Gulf Corporation Council countries. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1:26.
3. Aquino-Andrade A, Mérida-Vieyra J, Arias-de la Garza E, Arzate-Barbosa P, de Colsa-Ranero A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Mexico: report of seven non-clonal cases in a pediatric hospital. *BMC Microbiol.* 2018;18:38.
4. D Leuthner K, Kullar R, Jayakumar B, Hewlett DA, Nguyen T, Puzniak L. Real-world evaluation of ceftolozane/tazobactam (C/T) use and clinical outcomes at an academic medical center in Las Vegas. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4:2.
5. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46:266-271.
6. Merck [sitio web]. Estados Unidos: Highlights of prescribing information. Zerbaxa® (ceftolozane and tazobactam) for injection, for intravenous use; 2014.
7. Carrasco I. Susceptibilidad a ceftolozane/tazobactam en cepas de pseudomonas aeruginosa resistentes a carbapenémicos en CMN La Raza. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;38:280.
8. Hernández AM, Avilés RM, Castellanos CM. Susceptibilidad *in vitro* de Pseudomonas aeruginosa. Multidrogoresistente a ceftolozano/tazobactam en muestras clínicas de pacientes pediátricos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;38:92.
9. American Society for Microbiology. Manual of Clinical Microbiology. Décima primera edición. EE. UU: American Society for Microbiology Press; 2015.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M100: performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Vigésima octava edición. EE. UU.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
11. Alatoon A, Elsayed H, Lawlor K, AbdelWareth L, El-Lababidi R, Cardona L, et al. Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant isolates of Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Pseudomonas aeruginosa. *Int J Infect Dis.* 2017;62:39-43.
12. Garza-González E, Morfín-Otero R, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E, et al. A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period. *PLoS One.* 2018;14:e0209865.
13. Snyderman DR, McDermott LA, Jacobus LV. Activity of ceftolozane-tazobactam against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:1218-1223.

Importancia del cuadro básico de medicamentos en la prescripción médica

Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Julio Sotelo* y Emma Verástegui
Academia Nacional de Medicina, Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI), Ciudad de México, México

Resumen

La implementación en instituciones de salud de un cuadro básico permite adquirir y administrar una larga lista de medicamentos que presenta a los médicos las alternativas de tratamiento, así como la descripción académica colegiada de indicaciones, dosis, efectos secundarios, interacciones y análisis de costo-beneficio, con lo que se facilita la prescripción médica y la administración de insumos para la salud. El Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria emite diversas recomendaciones para la optimización de los beneficios generados por los cuadros básico de medicamentos.

PALABRAS CLAVE: Cuadro básico. Costo de medicamentos. Prescripción. Costo-beneficio. Nuevos fármacos.

Importance of the list of essential medicines in medical prescription

Abstract

The implementation of an essential medicines list in health institutions allows acquiring and administering a long list of drugs that offers treatment alternatives to physicians, as well as a collegiate academic description of indications, doses, side effects, interactions and cost-benefit analyses, thus facilitating medical prescription and administration of health products. The Committee of Ethics and Transparency in the Physician-Industry Relationship issues several recommendations for optimizing the benefits generated by essential medicines lists.

KEY WORDS: Essential medicines list. Medication cost. Prescription. Cost-benefit. New drugs.

Los cuadros básicos de medicamentos (los hay también de equipo y de otros suministros) han sido valiosos auxiliares para la administración en las instituciones de salud. Actualmente, por razones simbólicas que consideran solo sus inconvenientes, se tiende a cambiarles de nombre por uno equivalente tales como catálogo, índice o compendio, aunque su orientación principal es administrativa, pues su mayor utilidad radica en que los administradores institucionales sepan qué comprar y acotar estudios de impacto

en la calidad o costos de atención. Lo cierto es que los cuadros básicos de medicamentos influyen indudablemente en las prescripciones de los médicos. Aquí se comentarán aspectos médicos, intentando definir una postura del Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI)¹ de la Academia Nacional de Medicina.

La principal crítica a los cuadros básicos es que restringen la libertad de prescripción, bajo el argumento de que es una norma restrictiva manipulada

Correspondencia:

*Julio Sotelo

E-mail: jsotelo@unam.mx

0016-3813/© 2020 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: 11-12-2019

Fecha de aceptación: 03-01-2020

DOI: 10.24875/GMM.20005677

Gac Med Mex. 2020;156:610-611

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

por intereses farmacéuticos y que en las instituciones de salud no pueden utilizarse medicamentos no incluidos en el citado catálogo.

De igual forma, se deben definir las ventajas del cuadro básico en la calidad del servicio.

La inclusión de los medicamentos en los cuadros básicos se basa en un consenso entre las instituciones de salud, que en buena medida previene la adquisición de medicamentos inútiles o con utilidad no comprobada, como existen muchos en el mercado. Los médicos pueden ver en el cuadro básico una guía generada por expertos que incluye los medicamentos útiles que poseen buenos índices de costo-beneficio; además contiene información sobre indicaciones, vías de administración, dosis, algoritmos clínicos, efectos adversos e interacciones. Es, en cierto modo, una guía de prescripción no sesgada por intereses comerciales. Es claro que un buen cuadro básico debe tener flexibilidad para incorporar oportunamente innovaciones y permitir las excepciones que se fundamenten en información sólida científicamente sustentada. Su principal utilidad es propiciar un buen abasto, ya que en ningún sistema es posible disponer de la enorme totalidad de medicamentos que ofrece el mercado (de regulación imperfecta).

Las instituciones guían sus compras y suministros mediante un catálogo de los fármacos más frecuentemente empleados, siempre y cuando tengan evidencia de eficacia y seguridad. En México, el Consejo de Salubridad General genera un cuadro básico de medicamentos del sector salud gubernamental, que ahora se denominará Compendio Nacional de Insumos para la Salud. Con esto se logra el agrupamiento y clasificación de los fármacos autorizados por el Consejo de Salubridad General y cuya adquisición por las instituciones de salud sea lo más uniforme posible, tanto en calidad como en costos. También se logra la uniformidad de aplicación de cada uno, con el enunciado de sus respectivos efectos colaterales, vías de administración, dosis y posibles efectos adversos. Al mismo tiempo, el catálogo permite

realizar el cálculo de la cantidad de medicamentos y recursos monetarios que requerirá cada institución de salud.

Los cuadros básicos no tienen el propósito de limitar las decisiones de los médicos, sino de propiciar que las instituciones cuenten con los insumos necesarios para el óptimo ejercicio de la profesión, así como para intentar una racionalidad de la prescripción sin influencia de intereses comerciales. Un aspecto relevante para que el cuadro básico mantenga su máxima utilidad es su actualización frecuente, por expertos colegiados, con la incorporación o desincorporación de fármacos e indicaciones de acuerdo con resultados de investigación científica pertinente y reciente y la conveniencia por análisis de costo-beneficio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Financiamiento

Ninguno

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. Academia Nacional de Medicina. Comité de ética y transparencia de los médicos con la industria farmacéutica (CETREMI). *Gac Med Mex.* 2015;151:293.

Automedicación y autoprescripción

Alberto Lifshitz, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Luis Jasso, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Emma Verástegui y Julio Sotelo*

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

Resumen

La automedicación y la autoprescripción son acciones de los pacientes; la primera como elemento del autocuidado que involucra medicamentos de venta libre y la segunda como una violación a la ley de salud, pues comprende medicamentos que solo pueden expendirse con receta. Todos los inconvenientes que se han atribuido a la automedicación en realidad lo son de la autoprescripción.

PALABRAS CLAVE: Automedicación. Autoprescripción. Autocuidado. Venta Libre. Medicamentos OTC.

Self-medication and self-prescription

Abstract

Self-medication and self-prescription are actions undertaken by patients; the former, as an element of self-care that involves over-the-counter drugs, and the latter, as a violation of the Statute of Health, since it includes drugs that can only be dispensed with a medical prescription. All the drawbacks that have been attributed to self-medication are actually associated with self-prescription.

KEY WORDS: Self-medication. Self-prescription. Self-care. Free sale. OTC medications.

La automedicación ha sido criticada por los médicos, quienes la consideran una práctica inconveniente a la que se atribuyen consecuencias dañinas como la de propiciar retraso en la atención médica, aumentar la frecuencia de efectos adversos de los medicamentos, enmascarar síntomas y otras. Paradójicamente, la Organización Mundial de la Salud reconoce que el autocuidado de la salud es un recurso importante de la atención médica, en el que se incluyen cuidados no medicamentosos, estilos de vida saludables, apoyo social en la enfermedad y manejo incipiente de molestias superficiales con automedicación. En la pandemia de COVID-19, la autoridad de salud ha recomendado

la automedicación en casa para síntomas leves. Esta aparente contradicción deriva seguramente de una confusión de términos cuando se utiliza el de automedicación para referirse a la autoprescripción. En torno a esta confusión, el Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI)¹ emite las siguientes recomendaciones:

Para propósitos de su comercialización, la autoridad sanitaria clasifica a los medicamentos en seis grupos (artículo 226 de la Ley General de Salud):

- I) Los que solo pueden adquirirse con receta y permiso especial.
- II) Los que se retiene la receta por la farmacia.

Correspondencia:

*Julio Sotelo

E-mail: jsotelo@unam.mx

0016-3813/© 2020 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: 22-06-2020

Fecha de aceptación: 25-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000426

Gac Med Mex. 2020;156:612-614

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

- III) Los que se puede surtir la receta hasta en tres ocasiones.
- IV) Los que requieren receta, pero esta se puede resurtir.
- V) Los que no requieren receta, pero se venden solo en farmacias.
- VI) Los que no requieren receta y se pueden expender en establecimientos que no sean farmacias.

La automedicación se refiere al empleo de medicamentos de los grupos V y VI sin necesidad de prescripción o recomendación del médico, en tanto que la autoprescripción alude al uso de medicamentos de los grupos I, II III y IV. En suma, la automedicación es el uso de medicamentos autorizados para emplearse sin prescripción y la autoprescripción implica una violación de la ley y exponerse a un claro riesgo por la naturaleza de los productos que se emplean. Los medicamentos de los grupos V y VI se denominan como de “venta libre”, “libre acceso” o productos OTC (*over the counter*). En la Tabla 1 se describen las características de estos productos.

Los medicamentos que deberían venderse solo con receta (grupos I a IV) no tienen en los envases ni en las etiquetas información para su empleo, pues se considera que los médicos los prescriben y se asume que pueden consultar lo que se llama IPP (información para prescribir). Esta información teóricamente no es de acceso público, si bien el acceso a los diccionarios de especialidades farmacéuticas, a diversos vademécums y al internet es cada vez más irrestricto. Se menciona la leyenda “Dosis: la que el médico señale”.² En los medicamentos de venta libre se exige que haya información en cuanto a la dosificación y precauciones. Algunas empresas farmacéuticas han adoptado la estrategia de hacer su publicidad directamente al público usuario para que este presione al médico.

El papel del paciente

La idea de que las personas pueden automedicarse para males menores no es compartida por todos los médicos, pero se inscribe dentro de un movimiento llamado “emancipación de los pacientes”, que se sustenta en la capacidad individual de tomar decisiones en ejercicio de la autonomía. La postura del médico, sustentada en el principio de beneficencia, se opone en muchos de ellos a la automedicación. La tradición parte de la idea de que el paciente puede no tomar las decisiones apropiadas y que el médico las

tiene que tomar por su beneficio en un ejercicio paternalista, a veces autoritario y en otras, benevolente. Algunos médicos se oponen a la automedicación porque su fuente de ingresos se ve amenazada en la atención de males menores, para no favorecer la independencia del paciente y propiciar y mantener su dependencia, como sucede, por ejemplo, con los enfermos crónicos.

En la actualidad se ha reivindicado la asesoría telefónica, anatematizada en el pasado, y se ha adicionado la asesoría electrónica; se admite el concepto de “paciente experto”, se promueven los grupos de autoayuda y se constata que algunos pacientes conocen más de su enfermedad que sus médicos. En el modelo de relación médico-paciente llamado de “asociación o colegial”, el médico es experto en la enfermedad, el paciente lo es en su padecimiento y entre ambos eligen e instrumentan las mejores alternativas.

Actualmente se reconoce el derecho del paciente a participar en las decisiones que le conciernen y no solo a actuar como obediente procesador de órdenes. Bajo esta perspectiva, se conceden al paciente prerrogativas de utilizar medicamentos de venta libre, identificar la necesidad de solicitar atención, ya sea urgente, telefónica o programada; seleccionar la atención que le conviene (incluyendo medicinas alternativas) y, dentro de lo posible, elegir al médico que lo atienda; aceptar o rechazar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos y, en su caso, colaborar para su realización; adherirse al tratamiento aceptado; aminorar la aparición de efectos adversos, reportarlos y vigilar la evolución de la enfermedad. Si se le reconocen estas facultades, ¿se le puede o no conceder la de automedicarse responsablemente?

Ventajas e inconvenientes de la automedicación

Dado que la automedicación y la autoprescripción son prácticas cotidianas, parece buena decisión intentar regularlas más que satanizarlas, desalentando la segunda y alentando la primera bajo ciertas reglas y con base en la educación para la salud. En la medida en que el público aprenda a manejar los productos de venta libre se podrían aprovechar sus ventajas y reducir sus inconvenientes.

La automedicación tiene la ventaja de que disminuye la carga que significan los males menores, banales, en los servicios de salud y que retrasa la

Tabla 1. Características de los medicamentos de venta libre

De la indicación	<ul style="list-style-type: none"> – Para padecimientos comunes. – Principalmente autolimitados. – Para alivio sintomático. – Autodiagnóstico sencillo. – Automedicación fácil. – Autoevaluación de la respuesta terapéutica clara y sencilla.
Del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> – Seguro (toxicidad baja, reacciones adversas leves y poco frecuentes, interacción nula o mínima con otros medicamentos, no causan dependencia, abuso o uso ilícito; han estado en el mercado por lo menos cinco años y los reportes de farmacovigilancia son favorables). – Altamente eficaz (relación beneficio/riesgo muy favorable). – Vía de administración oral o tópica. – Se excluyen las presentaciones inyectables y los antibióticos sistémicos.
Información para el usuario	<ul style="list-style-type: none"> – Fácil de entender. – Contenido: forma de uso, dosis, efectos secundarios, contraindicaciones, precauciones – Leyenda de precaución: "Si persisten las molestias consulte a su médico".

atención de quienes requieren esos servicios, pero no pueden recibirlos por saturación. Por otro lado, al tratarse de medicamentos relativamente inocuos, con un perfil de seguridad aceptable, que tienen muchos años en el comercio sin asociarse con problemas mayores, que ayudan en la atención de síntomas comunes de poca gravedad, parecería suficiente con garantizar que no se rebasen las dosis y se atiendan las contraindicaciones. Además, se simplifica el acceso al medicamento, se promueve la participación individual en el cuidado de su salud, se reduce el costo y se previene el tiempo necesario para la consulta médica. No hay medicamento totalmente inocuo, pero algo parecido se puede decir de ciertos alimentos, cosméticos, insecticidas, alcohol y otros productos en los que no se requiere autorización individual para utilizarlos.

Al exigir la ley que los medicamentos de venta libre traigan un inserto en el que se señalan cuidados, dosis, modo de empleo y precauciones, se asume que es responsabilidad del consumidor atenerse a estas instrucciones, como ocurre con otros productos. El problema es que los pacientes no siempre leen estos insertos y prefieren, como sucede con los instructivos de los aparatos eléctricos, aprender su uso por ensayo y error, lo que conlleva evidentes riesgos.

La responsabilidad de los médicos y las autoridades sanitarias no puede eludirse, pero los pacientes

tienen que asumir la propia en la conservación de la salud y la atención de las enfermedades; en última instancia, el paciente es el principal responsable. En un sistema de acceso universal con amplia capacidad, aun para los trastornos triviales sin menoscabo de la atención de los problemas más serios, la automedicación sería menos útil. La automedicación no excluye la participación del médico, pero la aplaza cuando no es necesaria; esta pudiera ser una desventaja puesto que en los padecimientos evolutivos se puede perder un tiempo valioso de intervención oportuna. En estos casos, el médico puede fungir como asesor y educador del automedicante.

La autoprescripción, por su parte, tiene todas las desventajas, excepto comercialmente para farmacias y empresas farmacéuticas no éticas, que por conveniencia la consienten y promueven.

El tema de la automedicación y autoprescripción es polémico, pero en su análisis se debe hacer abstracción de los intereses personales y de gremio, de tradiciones irreflexivas y centrarse en el mejor interés actual de los pacientes y la sociedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

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

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Academia Nacional de Medicina de México. Comité de Ética y Transparencia de los médicos con la industria farmacéutica (CETREMI). *Gac Med Mex.* 2015;151:293.
2. Lifshitz A, Arrieta O, Campillo C, Burgos R, Celis MA, de la Llata M, et al. Libertad de prescripción médica. *Gac Med Mex.* 2019;155:202-203.

La receta médica: ¿reflejo condicionado o reflexión consciente?

Mucio Moreno, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Emma Verástegui y Julio Sotelo*
Academia Nacional de Medicina de México, Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria, Ciudad de México, México

Resumen

Extender una receta o indicar un tratamiento suele ser la última parte de la consulta médica. Este proceso crucial puede desvirtuarse debido a múltiples factores como capacidad prescriptiva limitada, exceso de trabajo y falta de reflexión o tiempo. La información insuficiente acerca del paciente o del tratamiento afecta el proceso prescriptivo y propicia errores que pueden ser graves para la salud del enfermo. La Academia Nacional de Medicina, en consonancia con la Organización Mundial de la Salud, hace énfasis en hacer del proceso prescriptivo un ejercicio de reflexión.

PALABRAS CLAVE: Prescripción médica. Receta médica. Medicamentos. Diagnóstico médico. Tratamiento médico. Farmacoterapia.

Medical prescription: conditioned reflex or conscious reflection?

Abstract

Writing a prescription or indicating a treatment is usually the last part of medical consultation. This crucial process can be undermined by multiple factors such as limited prescriptive ability, overwork, and lack of reflection or time. Insufficient information about the patient or the treatment affects the prescriptive process and leads to errors that can be serious for patient health. The National Academy of Medicine, in line with the World Health Organization, emphasizes the relevance of making the prescriptive process a reflective exercise.

KEY WORDS: Medical prescription. Medicines. Medical diagnosis. Medical treatment. Pharmacotherapy.

Elaborar la receta para el paciente suele ser la última parte de la consulta médica. Este acto aglutina el esfuerzo del ejercicio diagnóstico, cristaliza la agudeza del criterio profesional y le da congruencia a la ciencia médica. Es muy relevante que la prescripción médica incluya en toda ocasión las cuatro “erres” (en un ejercicio nemotécnico): debe ser razonable, razonada,

racionada y racionalizada. Es igualmente importante insistir en la caligrafía del médico en la prescripción, que siempre debe ser clara y entendible.

Cada vez con mayor frecuencia el paciente se involucra activamente en lo que el médico le prescribe, está mejor informado sobre su padecimiento, opciones de tratamiento, riesgos y complicaciones; con

Correspondencia:

*Julio Sotelo

E-mail: jsotelo@unam.mx

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-07-2020

Fecha de aceptación: 16-07-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000480

Gac Med Mex. 2020;156:615-617

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

todo ello se eleva su exigencia hacia el médico, con la expectativa de participar en la elección prescriptiva.

Los malos hábitos de prescripción son origen de tratamientos inefectivos e inseguros que pueden exacerbar o alargar la enfermedad, producir tensión y daño al paciente y costos más altos, como advierte la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹ Al analizar la capacidad prescriptiva de médicos jóvenes recién egresados que fueron evaluados en pregrado y seis meses después de su graduación, se observó que la mitad seleccionó el medicamento inadecuado o dudoso, un tercio no escribió correctamente la receta y dos tercios no pudieron sustentar académicamente el medicamento prescrito. Algunos médicos señalaban que sus hábitos de prescripción mejorarían después al terminar sus estudios de pregrado, sin embargo, la investigación demostró que las aptitudes prescriptivas no tuvieron grandes avances después de la graduación a pesar de adquirir experiencia en general.

Durante la formación clínica no se enfatiza suficiente sobre cómo elegir un fármaco y la información que debería acompañar el acto prescriptivo. La mayoría de las escuelas de medicina se enfocan principalmente en el conocimiento farmacológico teórico e invierten poco esfuerzo en la adquisición de capacidades prescriptivas.

La OMS advierte que los malos hábitos de prescripción contribuyen a que el prescriptor sea vulnerable a influencias que pueden promover una prescripción irracional, como la presión del paciente, las malas prácticas de colegas y la información de los representantes de los laboratorios. Prescribir debe formar parte de un proceso lógico deductivo, basado en información global y objetiva. No debe ser un acto reflejo o una respuesta a presiones comerciales.

Con la experiencia de un estudio en estudiantes de medicina enfocado al proceso de prescripción, la OMS propuso una “guía de la buena prescripción”, la cual fue revisada por expertos en enseñanza de farmacoterapia. Independientemente del nivel de experiencia profesional, es recomendable revisar si en nuestra práctica médica cumplimos con el proceso de terapéutica razonada recomendada por la OMS en seis pasos, los cuales resumimos a continuación:

1. Definir el problema del paciente.
2. Especificar el objetivo terapéutico, ¿qué se desea conseguir con el tratamiento?
3. Comprobar si el tratamiento es adecuado, efectivo y seguro.

4. Iniciar el tratamiento.
5. Brindar información, instrucciones y advertencias.
6. Supervisar (¿y suspender?) el tratamiento.

En la práctica, cuando un médico atiende diariamente de 30 a 40 pacientes en una institución es difícil que pueda cumplimentar un proceso terapéutico razonado en cada caso. Considerando que no siempre será posible seguir paso a paso las recomendaciones de la OMS para la “buena prescripción”, en los siguientes párrafos el Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI)² sugiere las siguientes consideraciones en torno a estas seis propuestas:

- Mediante un análisis cuidadoso, historia clínica estructurada y examen físico completo se podrá definir con claridad el padecimiento y la ansiedad asociada, que pueden requerir de ayuda adicional, así como la dificultad en la adhesión al tratamiento. El éxito de la intervención médica dependerá de la selección adecuada de la prescripción. En muchos casos no es necesaria la prescripción de fármacos. La presión del paciente para recibir algún medicamento o tratamiento específico puede enmascarar un problema adicional.
- La definición clara del objetivo terapéutico es esencial para una adecuada prescripción y evitará el uso de fármacos innecesarios, como prescribir antibióticos o antiparasitarios en caso de fiebre, o una pomada con corticoides y antibióticos por no diferenciar entre una micosis y un eccema, etcétera. Siempre es buena idea discutir el objetivo terapéutico con el paciente, ya que lo convierte en “socio” informado y mejora la adhesión terapéutica. El arte de la prescripción médica consiste en diferenciar a cada paciente como un caso particular del resto.
- La principal característica para indicar un tratamiento o medicamento es su eficacia, sin embargo, también deberá ser seguro y conveniente. Por diversos mecanismos, muchos de ellos genéticos, un paciente puede ser diferente al promedio, con diferencias en la farmacodinamia y farmacocinética del medicamento que modifican el margen y la ventana terapéutica. Clínicamente esto pudiera generar “resistencia” o “hipersensibilidad” al medicamento.
- La pauta de dosificación debe ser conveniente, es decir, entre más complejo es el esquema de dosificación, menos conveniente. Se logra que un fármaco alcance su concentración ideal en sangre cuando existe un equilibrio entre su absorción, distribución, metabolización y excreción.

Cualquier modificación de estos factores influye sobre su potencial eficacia y aunque se puede medir el nivel plasmático de un medicamento, hacerlo es costoso y difícil de interpretar; es más sencillo buscar signos clínicos de respuesta y de efectos secundarios. La duración del tratamiento y la dosis de los fármacos también deben ser individualizadas. Por ejemplo, muchos pacientes ambulatorios con cáncer padecen dolor y el médico teme prescribir morfina por periodos prolongados, confundiendo tolerancia con adicción.

- La adhesión del paciente a tratamientos prolongados resulta problemática. Frecuentemente, el paciente suspende un fármaco cuando los síntomas mejoran o aparecen efectos indeseados. Por comodidad del paciente y del médico es frecuente la “renovación automática” de la receta; sin embargo, esta es una razón de prescripción excesiva o innecesaria, particularmente en pacientes con enfermedades crónicas. Es importante enfatizar que el médico es responsable de que la receta sea clara y legible, indicando con precisión los datos que identifiquen al paciente (nombre, dirección y edad), la fecha, nombre genérico del medicamento, cantidad total y dosis exacta, frecuencia y vía de administración, periodo del tratamiento, instrucciones y advertencias, firma del médico responsable e información de contacto.
- La estadística indica que la mitad de los pacientes no toma el medicamento correctamente. En algunos estudios menos de 60 % de los pacientes entienden cómo deben tomar el medicamento. Cada paciente requiere comprender las instrucciones del médico y resolver dudas o inquietudes. Tener demasiados pacientes no debe ser excusa para evitar instruirlos adecuadamente respecto a su prescripción médica.³

La supervisión del tratamiento permite al médico determinar si ha obtenido el resultado esperado. Para lograrlo, será necesario mantener comunicación adecuada con el paciente.

El médico está obligado a conocer los avances farmacológicos. La información comercial que comúnmente manejan las empresas farmacéuticas en campañas promocionales puede ser tendenciosa y no sustentada académicamente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

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

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. Tichelaar J, Richir MC, Garner S, Hogerzeil H, de Vries PGM. WHO guide to good prescribing is 25 years old: quo vadis? *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76:507-513.
2. Academia Nacional de Medicina. Comité de Ética y Transparencia de los Médicos con la Industria Farmacéutica (CETREMI). *Gac Med Mex.* 2015;151:293.
3. Celis MA, Halabe J, Arrieta A, Burgos R, Campillo C, de la Llata M, et al. El consentimiento informado: recomendaciones para su documentación. *Gac Med Mex.* 2019;154:716-718.

Trombólisis en niños con tromboembolia pulmonar asociada a COVID-19

Thrombolysis in children with COVID-19-associated pulmonary embolism

Mateo Porres-Aguilar,^{1*} Adriana Torres-Machorro² y Moisés Aurón³

¹McGill University, Jewish General Hospital, Centre of Excellence in Thrombosis and Anticoagulation Care, División de Medicina de Trombosis, Departamento de Medicina, Montreal, Quebec, Canadá; ²Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Departamento de Cirugía Vascular y Terapia Endovascular, Ciudad de México, México; ³Cleveland Clinic, Pediatrics Institute, Departamento de Medicina Hospitalaria de Adultos y Pediatría, Cleveland, Ohio, Estados Unidos

Hemos leído con interés el artículo de Ávila-Castro y colaboradores.¹ Actualmente existe poca evidencia en cuanto al papel de la trombólisis sistémica y la trombólisis guiada por catéter en niños con tromboembolia pulmonar severa.² Dicho lo anterior, quisiéramos expresar y compartir las siguientes interrogantes: ¿Cuáles son los regímenes terapéuticos de trombólisis sistémica utilizados en los hospitales de los autores? En caso de que hagan uso de la trombólisis sistémica en dicho contexto clínico, ¿prefieren utilizar un régimen de dosis baja o alta? ¿Cuál es la frecuencia de la hemorragia mayor e intracraneal en los niños?

Recientemente se han publicado series de casos y análisis retrospectivos sobre el uso de trombólisis guiada por catéter en tromboembolia pulmonar pediátrica, que demostraron una eficacia aceptable y menor

riesgo de hemorragia mayor, incluyendo la intracraneal.³ ¿Creen los autores en el potencial beneficio dentro de las estrategias terapéuticas de reperfusión? No cabe duda de que urgen estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados que aborden dichas interrogantes sobre el futuro de la trombólisis en sus diferentes modalidades, sobre todo en el contexto de la pandemia de COVID-19.

Bibliografía

1. Ávila-Castro D, Ortiz-Torres G, Sánchez-Jara B, Valle-Cárdenas T, Aquino-Fernández E, González-Ávila AI, et al. Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños. *Gac Med Mex* 2020;156:344-353.
2. Tarango C, Manco-Johnson M. Pediatric thrombolysis: a practical approach. *Front Pediatr* 2017;5:260. DOI: 10.3389/fped.2017.00260.
3. Belsky J, Warren P, Stanek J, Kumar R. Catheter-directed thrombolysis for submassive pulmonary embolism in children: a case series. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(4):e28144. DOI: 10.1002/pbc.28144.

Correspondencia:

*Mateo Porres-Aguilar

E-mail: mporres1980@gmail.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-09-2020

Fecha de aceptación: 01-10-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000701

Gac Med Mex. 2020;156:618

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Las revistas científicas médicas en México

Alfredo Ulloa-Aguirre,^{1*} Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola,² Moisés Selman-Lama,¹
Luis Oñate-Oñate,¹ Alejandro Treviño-Becerra,³ Carlos Oropeza-Abúndez,⁴ Sergio Sobrino-Cossío,⁵
Pedro Gutiérrez-Castrellón⁵ y Héctor Esquivias-Zavala⁶

¹Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation; ²Archives of Medical Research; ³Gaceta Médica de México; ⁴Salud Pública de México; ⁵Cirugía y Cirujanos; ⁶Salud Mental. Ciudad de México, México

Resumen

En este simposio se describen las principales características de seis revistas científicas mexicanas reconocidas por el Journal Citation Reports: Archives of Medical Research, Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation, Gaceta Médica de México, Salud Pública de México, Cirugía y Cirujanos y Salud Mental. Se hace énfasis en sus aspectos históricos y organizacionales, así como en sus logros principales ante la comunidad científica nacional e internacional.

PALABRAS CLAVE: Revistas médicas. Archives of Medical Research. Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation. Gaceta Médica de México. Salud Pública de México. Cirugía y Cirujanos. Salud Mental.

Scientific medical journals in Mexico

Abstract

This symposium describes the main characteristics of six Mexican scientific journals indexed in the Journal Citation Reports: Archives of Medical Research, Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation, Gaceta Médica de México, Salud Pública de México, Cirugía y Cirujanos and Salud Mental. Particular emphasis is given to their historical and organizational aspects, as on well as their main achievements recognized by the national and international scientific community.

KEY WORDS: Medical journals. Archives of Medical Research. Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation. Gaceta Médica de México. Salud Pública de México. Cirugía y Cirujanos. Salud Mental.

Introducción

A pesar del relativamente lento desarrollo de la investigación científica en México como consecuencia de nuestra llegada tardía a la cultura europea y la falta de tradición científica, citando al doctor Ignacio Chávez (1947), las revistas científicas médicas de México tienen una larga historia y han desempeñado un papel muy importante en la difusión de los estudios de investigación biomédica y clínica realizados

por investigadores mexicanos. Sin embargo, a partir de la década de los setenta del siglo pasado, la investigación en nuestro país se aceleró de forma importante al surgir la figura del investigador de tiempo completo y los programas de maestría y doctorado.

Es innegable que México ha hecho contribuciones de gran importancia al avance de la medicina, mismas que han sido publicadas en revistas tanto nacionales como internacionales. Las primeras incluyen a *Gaceta Médica de México* (1864 a la actualidad) y sus

Correspondencia:

*Alfredo Ulloa-Aguirre
E-mail: aulloa@unam.mx

Fecha de recepción: 03-07-2020

Fecha de aceptación: 27-07-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000466

Gac Med Mex. 2020;156:619-635

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 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, el *Periódico de la Academia de Médico* (1836-1840 y posteriormente de 1843 a 1851), el *Periódico de la Sociedad Filoiátrica de México* (1840-1841 y 1844-1845) y *La Unión Médica de México* (1856-1858), que documentan las contribuciones de la medicina mexicana a la literatura médica del siglo XIX, incluyendo textos de Miguel F. Jiménez en *La Unión Médica de México* (año 1, número 5, tomo 1), de Rafael Lucio Nájera en el *Periódico de la Sociedad Filoiátrica de México* (núm. 3, 1844) y de muchos otros pioneros de la investigación clínica del siglo XIX y la primera mitad del siglo XX, que pueden ser leídas en la interesante recopilación de Juan Somolinos publicada por la Universidad Nacional Autónoma de México en 1984.¹

Entre las revistas de gran importancia en la primera mitad del siglo XX destaca la *Revista Mexicana de Biología* (1920-1935), en la que ilustres médicos publicaron estudios originales de gran importancia. Citamos, por ejemplo, los artículos de Eliseo Ramírez Ulloa sobre los cambios en la citología vaginal durante el ciclo menstrual de la mujer, de 1922² y 1928,³ trabajos que se adelantaron al célebre artículo de Georgios N. Papanikolaou publicado en 1933.⁴

Actualmente, el Sistema de Clasificación de Revistas Mexicanas de Ciencia y Tecnología incluye 49 revistas periódicas en el área de Medicina y Ciencias de la Salud. De estas, solo siete tienen un factor de impacto de acuerdo con el Journal Citation Reports, seis de las cuales (*Archives of Medical Research*, *Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation*-, *Gaceta Médica de México*, *Salud Pública de México*, *Cirugía y Cirujanos* y *Salud Mental*) se incluyen en esta sesión. La ausencia de la séptima revista, *Annals of Hepatology*, se debió a limitaciones en el tiempo programado para el simposio, por lo que de antemano ofrecemos una disculpa.

Archives of Medical Research

ANA CAROLINA SEPÚLVEDA-VILDÓSOLA

En 1970, el doctor Jorge Martínez Manatou y un grupo de investigadores del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) iniciaron la publicación de la revista *Archivos de Investigación Médica*, que rápidamente se convirtió en un medio para la difusión de los estudios científicos realizados en México. Después del doctor Martínez Manatou fueron editores de la revista José Luis Mateos Gómez (1971-1976), Fernando

Flores Barroeta y Juan García Ramos (1977), Juan Somolinos Palencia (1977-1991), Luis Benítez Bribiesca (1992-2015) y, a partir de 2016, Ana Carolina Sepúlveda Vildósola.

En 1992 se organizó una oficina con una plantilla de personal exclusivo para el manejo de la revista y se integró un comité editorial con investigadores del Instituto Mexicano del Seguro Social y de otras instituciones: Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional e Institutos Nacionales de Salud, para el arbitraje de los manuscritos recibidos. Años más tarde se inició con el envío de los manuscritos a revisión por árbitros internacionales, lo que permitió reducir los tiempos de revisión y dotó de mayor rigor y exigencia a las revisiones editoriales.

En 1972 se incluyó en el Current Contents con un factor de impacto inicial de 0.25. En 1994 fue aceptada en el Science Citation Index. Actualmente está indexada en Chemical Abstracts, Current Contents/Life Sciences, Medline, Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Embase, Science Citation Index, Excerpta Medica y Scopus. Su clasificación: Medicine, Research & Experimental.

En sus inicios, la revista se publicó en español, agregándose posteriormente un resumen en inglés y a partir de 1992 se decidió publicar todo el contenido en inglés para favorecer su internacionalización. Al comienzo se publicaban cuatro números por año, que se distribuían por correo a algunas bibliotecas nacionales. En la actualidad publica siete números regulares y un número especial por año, con un promedio de 109 artículos/año. Se publican artículos de revisión, artículos originales (biomédicos, clínicos y epidemiológicos), informes preliminares y cartas al editor, priorizando los temas relevantes de interés mundial como las enfermedades crónico-degenerativas (50 % corresponden a cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedades neurológicas y renales). En los números especiales se abordan enfermedades que representan importantes desafíos para los sistemas de salud mundial como la aterosclerosis, la leucemia infantil, el microbioma y la salud mental (Figura 1).

Los procesos editoriales de la revista igualmente han evolucionado. De inicio, todo el trabajo editorial se realizaba localmente en máquinas de escribir de la Coordinación de Investigación y se imprimía en imprentas del Instituto Mexicano del Seguro Social. A partir de 1998 se firmó un contrato con la casa editorial Elsevier para la edición, impresión y distribución mundial de la



Figura 1. Portadas de *Archives of Medical Research*.

revista, quedando bajo responsabilidad del Instituto Mexicano del Seguro Social la selección de los manuscritos. A partir de entonces tomó el nombre *Archives of Medical Research*. Hasta 2018 se utilizó la plataforma Elsevier Editorial System para el manejo logístico de los manuscritos, y a partir de entonces se utiliza la plataforma EVISE (Elsevier), que facilita el manejo de estos, permite la detección de plagio, sugiere revisores de acuerdo con la temática principal y permite el acceso a Science Direct, entre otros.

La respuesta de la comunidad científica mexicana a este esfuerzo editorial fue inicialmente débil y en ocasiones de rechazo, pero a medida que la revista se ha posicionado internacionalmente, el flujo de manuscritos mexicanos se ha incrementado. En la actualidad, aproximadamente 30 % de los artículos publicados son de procedencia mexicana. El éxito de la revista ha permitido que cada vez se reciban manuscritos de un mayor número de países, en promedio 778 manuscritos por año, provenientes de 54 países, entre los que destacan China, México, Estados Unidos, Irán, Brasil y Turquía.

Desde 2019, el número de manuscritos recibidos se ha incrementado, con un promedio de 80 por mes, y en 2020 de 119 por mes. La tasa de rechazo inicial

es de 68 % y 20 % adicional es rechazado después de la revisión por pares (Figura 2). Todos los artículos publicados pasan por un estricto proceso de revisión por expertos temáticos, con un promedio de dos revisores por manuscrito. Dichos revisores provienen de 74 países; por su participación, todos obtienen como beneficio acceso a Scopus por un mes y descargan de la plataforma una constancia. Además, quienes realizan una destacada labor reciben por un año la revista impresa. El tiempo promedio desde el primer envío hasta la aceptación de un manuscrito es de 16.6 semanas y para su publicación en línea es de 19.4 semanas.

Hoy la revista es leída en todo el mundo, destacando que la mitad de las descargas de manuscritos se realiza en Estados Unidos, China, Reino Unido, Canadá y México. Nuestros artículos son citados por autores que publican en revistas de igual o mayor factor de impacto, como *PLOS ONE*, *Oncotarget*, *Scientific Reports*, *Nature*, *International Journal of Cardiology*, *Molecular Neurobiology* y *World Journal of Gastroenterology*, entre otros.

El factor de impacto (Journal Citation Reports) de la revista se incrementó a partir de 1998, logrando en 2016 el máximo histórico de 2.718. A lo largo de los años se han tenido altas y bajas y en la última evaluación, el factor de impacto de JCR disminuyó a 1.895 (Figura 3), posicionando a la revista en el lugar 93 de 136 revistas internacionales en su categoría, pero continúa siendo la revista mexicana con mayor número de citas (3229) e índice H (69). En el ranking de Scopus CiteScore, *Archives of Medical Research* se encuentra en el percentil 92 de su categoría, con 2.1 (cuartil 1) y un porcentaje de citación de 65 %, ocupando el lugar 43 de 556 revistas en la categoría de medicina general (Figura 4); es la octava revista de la editorial Elsevier, solo detrás de *Lancet* (10.28), *Lancet Global Health* (4.51), *Mayo Clinic Proceedings* (4.03), *Patient Education and Counseling* (3), *Sleep Medicine* (2.78), *Medical Clinics of North America* (2.37) y *Advances in Medical Sciences* (2.1).

En septiembre de 2017, la revista recibió el premio Scimago-Conacyt, en reconocimiento como la primera revista científica mexicana clasificada en cuartil 1 (Figura 5).

A 50 años de su inicio, la revista afronta nuevos retos. Por un lado, la tendencia mundial a la ciencia abierta obliga a replantear el esquema de contrato con la casa editorial Elsevier para que la revista sea de acceso abierto, lo que permitirá, además, tener una mayor penetración y visibilidad en la comunidad

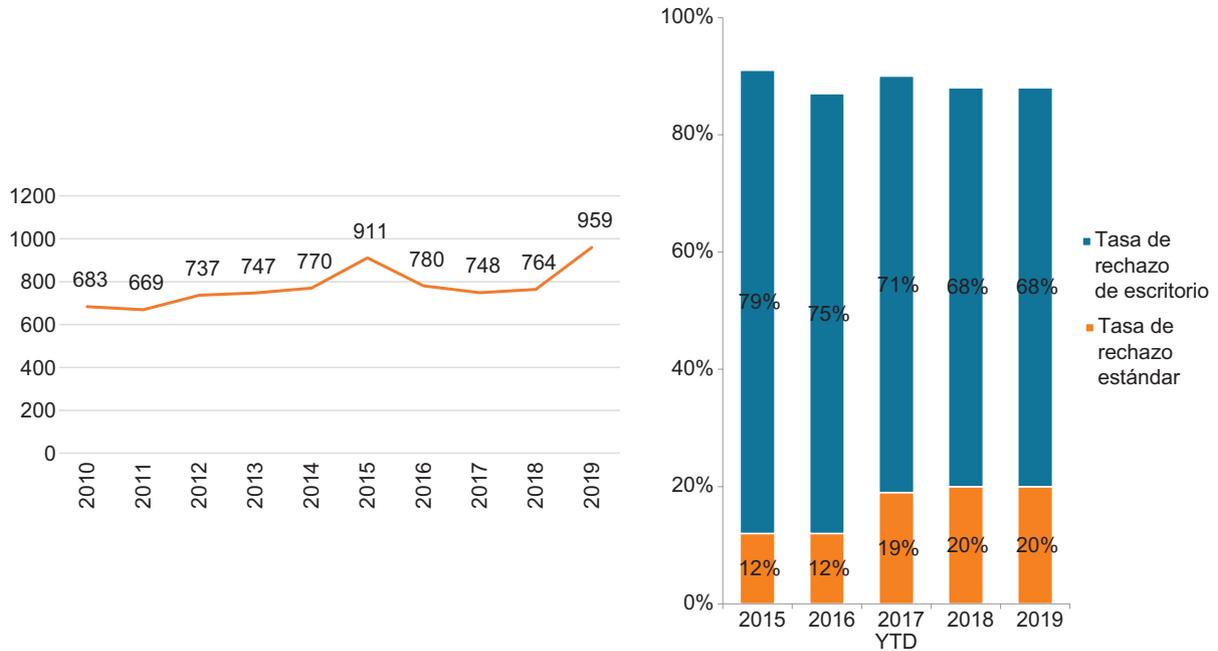


Figura 2. Manuscritos recibidos y tasa de rechazo por año, Archives of Medical Research.

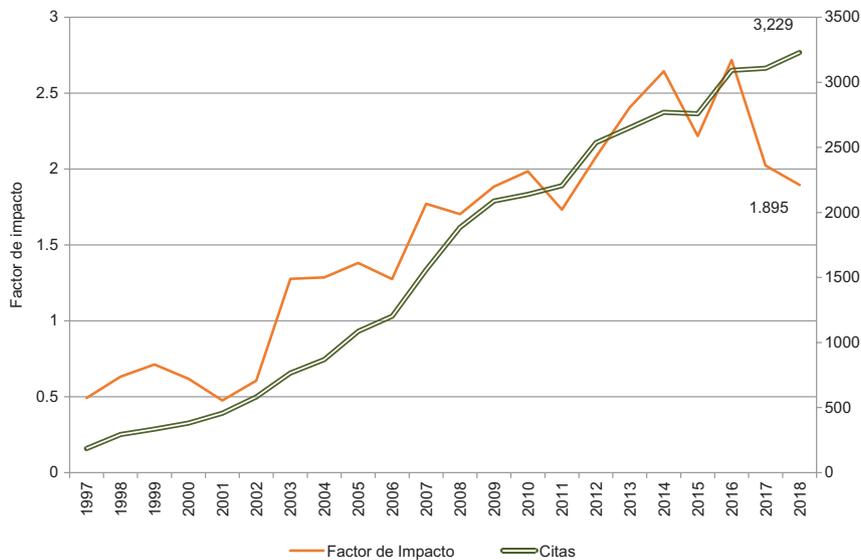


Figura 3. Factor de impacto de Archives of Medical Research (Journal Citation Reports) y número de citas por año.

científica mundial. En segundo lugar, la atracción de manuscritos de mayor calidad científica y la participación de revisores de talla internacional, que aporten realimentación constructiva a los autores para mejorar sus manuscritos. El tercer reto será modernizar y mejorar continuamente los procesos administrativos y disminuir los tiempos de publicación para ser más

competitivos internacionalmente y, por último, la capacitación continua del equipo editorial y la formación oportuna de cuadros de reemplazo.

Como puede verse en esta breve reseña, la organización, crecimiento y desarrollo de una revista científica en un país en desarrollo requiere planeación a mediano y largo plazo, de una inversión y apoyo

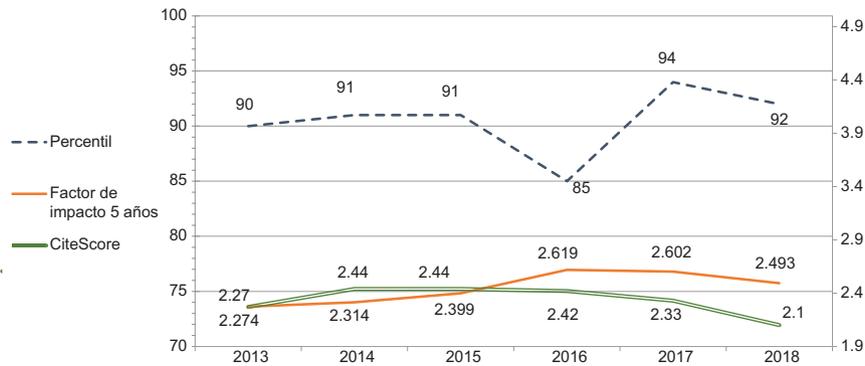


Figura 4. Scopus CiteScore, Archives of Medical Research.



Figura 5. Reconocimiento Scimago-Conacyt a Archives of Medical Research.

institucional continuo y del compromiso y pasión de todos los que intervienen en el proceso.

Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation¹

ALFREDO ULLOA-AGUIRRE, MOISÉS SELMAN-LAMA, LUIS OÑATE-OÑATE

El primer número de *Revista de Investigación Clínica* salió a la luz en el año de 1948, dos años después de

¹ *Dedicado al doctor José Báez Villaseñor, gran amigo, médico extraordinario y fundador de *Revista de Investigación Clínica*.

la inauguración del Hospital de Enfermedades de la Nutrición (actualmente Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”), fundado por el doctor Salvador Zubirán Anchondo. Su primer editor y fundador fue el doctor José Báez Villaseñor (1948-1970), a quien siguieron el doctor Rubén Lisker (1971-1998, con el doctor Enrique Wolpert [1974-1988] y posteriormente el químico Alvar Loria [1989-1998] como coeditores) y el doctor Gerardo Gamba (1999-2014). Desde 2015, el editor en jefe es el doctor Alfredo Ulloa-Aguirre, con los doctores Moisés Selman y Luis Oñate como coeditores. Desde su fundación, la revista ha sido publicada ininterrumpidamente, al principio con una periodicidad trimestral y a partir de 1993, bimensual.

Revista de Investigación Clínica ha evolucionado a lo largo de cuatro épocas, con distintas características particulares marcadas por sus diferentes editores en jefe. Inicialmente, durante su primera época, la mayoría de los artículos publicados (cerca de 90 %) provenía de autores del Hospital de Enfermedades de la Nutrición. En la segunda, conforme la revista fue posicionándose cada vez más entre la comunidad de investigadores clínicos nacionales como una publicación respetable en cuanto a la calidad de sus artículos, la contribución de los autores de su hospital fundador se redujo a la mitad, con la afluencia de artículos de investigadores provenientes de otras instituciones, la mayoría nacionales. El Science Citation Index, base de datos que actualmente es parte de la Web of Science perteneciente a la empresa Clarivate Analytics, fue el origen del factor o índice de impacto, como un reflejo de la citación y, en consecuencia, del impacto de los artículos publicados en las diferentes revistas científicas pertenecientes a esta base de datos; este factor de impacto es publicado anualmente

por Journal Citation Reports, integrado a Web of Science. Fue precisamente durante esta segunda época que la RIC obtuvo su primer factor de impacto, el cual hasta 2018 osciló aproximadamente entre 0.25 y 0.5 (Figura 6). A finales de esta época, la revista se volvió gratuita a través de su versión en línea, sin interrumpir la publicación de la versión impresa.

La tercera época tuvo algunas características destacables:

- Se dio mayor énfasis a los artículos que fueran del interés de los lectores nacionales, al publicar predominantemente artículos de impacto local que potencialmente pudieran influir en las conductas diagnósticas o terapéuticas en México, así como en la formación de los médicos. La versión impresa se distribuyó en bibliotecas de casi todos los países de Latinoamérica.
- La revista se abrió a las contribuciones de los médicos residentes, para que pudieran iniciarse en la preparación y escritura de artículos, principalmente de investigación clínica.
- En 2008 pasó a ser la revista de los Institutos Nacionales de Salud de México, para aumentar las contribuciones de los médicos e investigadores de otros institutos.
- El factor de impacto se mantuvo alrededor de 0.45, lamentablemente insuficiente para que la revista fuera tomada en cuenta por el Sistema Nacional de Investigadores (Figura 1A).

La cuarta y actual época de *Revista de Investigación Clínica* se inició en el 2015. El propósito del cambio fue que la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud de la Secretaría de Salud le brindara apoyo tanto financiero como de difusión a la revista. Nuestro programa se basó fundamentalmente en la internacionalización de la revista con el objetivo de incrementar su factor de impacto y de esta forma volverla más atractiva para los investigadores nacionales e internacionales. Asimismo, esto le permitiría ajustarse a los criterios del Sistema Nacional de Investigadores para ser considerada en su lista de revistas científicas y ser tomada en cuenta para la evaluación de los artículos publicados por investigadores nacionales. Con estos propósitos se realizaron las siguientes modificaciones:

- El nombre de la revista cambió a *Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation*, para dar mayor prioridad a las contribuciones no solo originales sino con orientación a la medicina traslacional.

- Se cambió de compañía editorial, dándole esta responsabilidad a la editorial Permanyer (Barcelona, España).
- Se modificó sustancialmente el comité editorial y se amplió el tipo de artículos (revisiones en extenso, revisiones breves, comunicaciones rápidas, cartas de investigación, artículos originales y cartas al editor).
- Se cambió el idioma del contenido, de ser bilingüe (inglés o español) a ser totalmente en inglés, incluyendo su plataforma en línea (www.clinicalandtranslationalinvestigation.com) para el depósito de artículos, comunicación entre los editores, asignación de revisores, etcétera.
- Se limitó la impresión en papel, dando prioridad a la publicación en línea, de acceso libre.
- Se disminuyó considerablemente (casi en 50 %), el número de artículos incluidos en cada número, publicando de seis a nueve artículos por número, programándose de la forma más expedita posible (máximo 30 días) las revisiones por pares y a 60 días el tiempo promedio desde que se recibe un artículo hasta que se acepta.
- Se modificó la portada para hacerla más atractiva a los lectores (Figura 7) y se eliminaron totalmente los anuncios de la industria farmacéutica.

Con estos cambios, en solo tres años (2015-2017) el factor de impacto se incrementó a 1.360 y en el periodo 2018-2019 a 1.513 (Figura 6), manteniéndose solo por debajo de *Annals of Hepatology* y *Archives of Medical Research* entre las revistas mexicanas. En 2019, el factor de impacto disminuyó a 1.192, para lo cual influyó de forma importante el retiro del apoyo financiero, de difusión y bibliográfico de la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud a partir de enero de ese año. Sin embargo, en el CiteScore de Scopus, el índice de *Revista de Investigación Clínica* se incrementó de 1.29 a 2.7 (CiteScore considera las citas recibidas durante 2016-2019 a artículos y revisiones y las divide entre el número de documentos publicados durante este mismo periodo; en el caso de *Revista de Investigación Clínica*, el numerador fue de 437 y el denominador de 162) (Figura 6).

Además de la disminución en el número de artículos publicados en cada número, otro factor que ha contribuido al incremento del factor de impacto y del CiteScore ha sido la publicación periódica de números temáticos (cinco entre 2016 y 2019 y dos adicionales programados para 2020, incluyendo uno sobre COVID-19, número 3, mayo-junio). El número

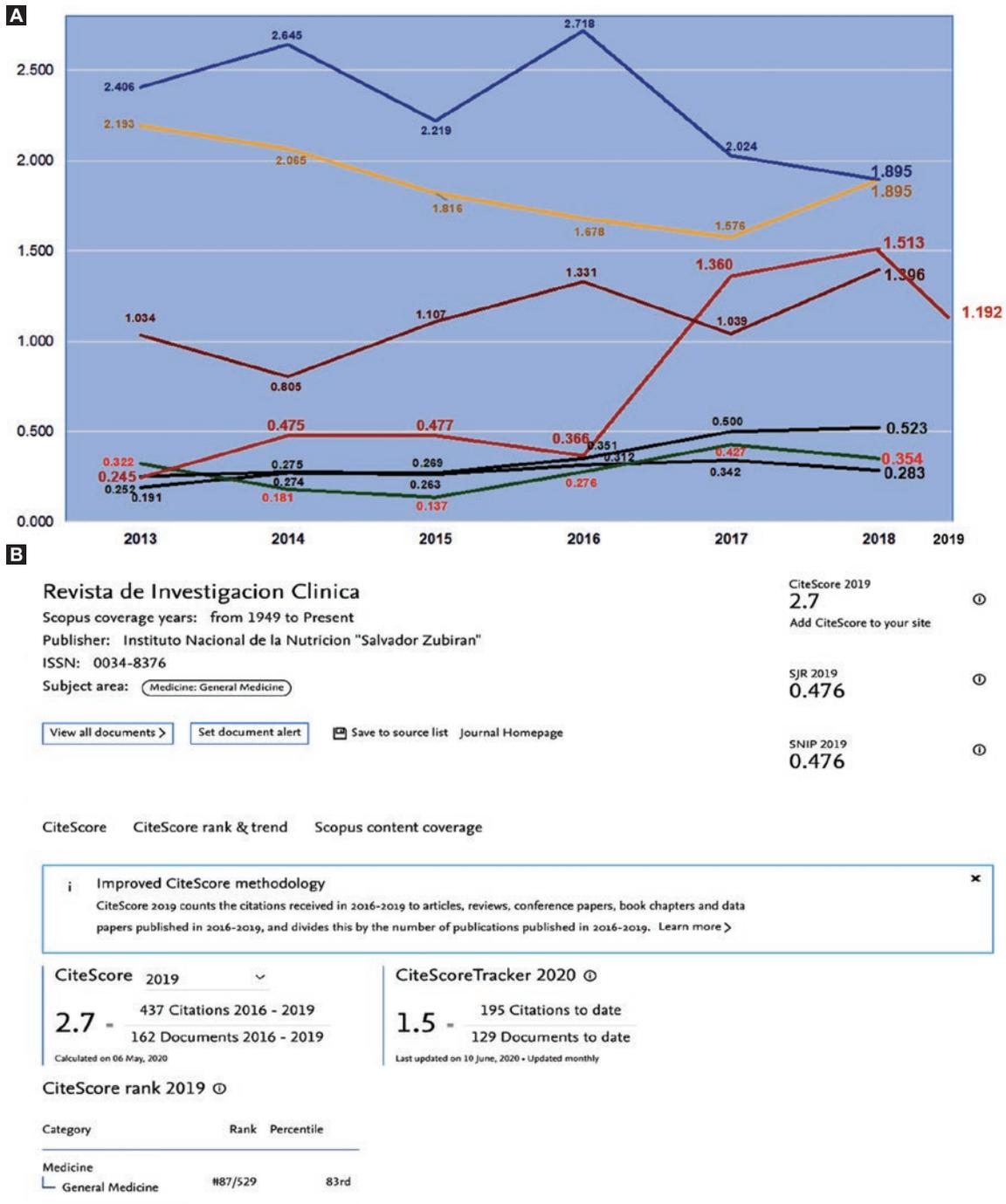


Figura 6. Factor de impacto y CiteScore (Elsevier) de Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation hasta 2019. A) Trayectoria del factor de impacto de acuerdo con el Journal Citation Reports (Web of Science). Nótese el rápido aumento a partir de 2017, de 0.245 en 2013 a 1.513 en 2018. B) CiteScore es otra medida del impacto de una revista académica, muestra el promedio anual de las citas de artículos recientes (2016-2019) publicados en la revista. CiteScore fue iniciado en 2016 por la editorial Elsevier, como una alternativa al factor de impacto. Los valores del factor de impacto y del CiteScore son similares, pero el segundo se basa en citas registradas en la base de datos Scopus durante los tres años previos, en lugar de los dos o cinco años que considera el Journal Citations Reports.

de usuarios durante 2018 y 2019 fue de 19 225 y 25 155, respectivamente; al 31 de diciembre de 2019, el número de visitas al sitio en ese año fue de 61 047,

en su mayoría de México (~30 %), Estados Unidos (~14 %), China (~7 %), Brasil y España (~5 % cada uno), entre otros. En 2019 se recibieron 229 artículos,



Figura 7. Algunas de las portadas de Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation, publicadas entre 2015 y 2020.

de los cuales 63.3 % se rechazó para publicación. En la Tabla 1 se muestran algunos de los artículos de *Revista de Investigación Clínica* más leídos hasta 2019. Para 2018, ocupaba el lugar 102 (percentil 81) entre las 549 revistas de medicina general consideradas por el CiteScore de Scopus-Elsevier. *Revista de Investigación Clínica* (ISSN 0034-8376, eISSN 2564-8896) está actualmente indizada por Medline (Pubmed), Science Citation Index Expanded (Joint Committee on Intercollegiate Examinations), Scopus, SCRMCYT-Conacyt, Latindex (Catálogo y Directorio), Artemisa, Imbiomed y MIAR (Matriz de Información para el Análisis de Revista, Universitat de Barcelona, España).

Gaceta Médica de México, la fortaleza de la Academia Nacional de Medicina de México

ALEJANDRO TREVIÑO-BECERRA

Si dijera que *Gaceta Médica de México*, fundada en 1864, es la revista mexicana más antigua de nuestro país no faltaría a la verdad, pero lo haría si dijera que su publicación ha sido ininterrumpida, ya que en 1917 dejó de publicarse para reanudarse en 1919, según refiere la historiadora Martha Eugenia Rodríguez Pérez. Un siglo después, en 2019, la revista dejó de publicarse impresa, si bien generosamente la editorial Permanyer imprime tres ejemplares de cada número

Tabla 1. Artículos publicados en *Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation* más leídos durante el periodo 2016-2019

Artículo ID	Título	Número de lecturas
187	Familial combined hyperlipidemia: current knowledge, perspectives, and controversies	844
171	Nutritional assessment tools for the identification of malnutrition and nutritional risk associated with cancer treatment	739
198	Smoking cessation treatments: current psychological and pharmacological options	592
140	Practical approach to the evaluation and management of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease on its proven and hypothetical mechanisms	514
73	Biology of healthy aging and longevity	453
174	Use of functional foods and oral supplements as adjuvants un cancer treatment	447
83	The role of immunosenescence in the development of age-related diseases	391
80	Frailty and sarcopenia: the new geriatric giants	330
213	I. The role of research ethics committees in observational studies: epidemiological registries, case reports, interviews, and retrospective studies	329
201	Role of genetic susceptibility in nicotine addiction and chronic obstructive pulmonary diseases	315

con fines de mantener la colección completa en la biblioteca y en los archivos históricos.

En más de siglo y medio, antes que nosotros hubo 29 editores y si se suman los coeditores adjuntos agregaremos otros 59, casi todos académicos. Los tres editores con más tiempo en el cargo han sido Miguel Jiménez, Luis Benítez Bribiesca y don Silvestre Frenk, a quien perdimos físicamente este año y que fue editor de 1967 a 1984, la mayor parte de los años, como editor único. Otra gran pérdida fue la de mi amigo y mentor, el doctor Francisco Olvera Esnaurrizar, editor asociado de *Gaceta Médica de México* en el periodo 1960-1961, quien después dio inicio al desarrollo de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*.

Colaboré con dos competentes editores: con el doctor Francisco Pérez del Rincón auxilié como editor asociado por dos años y después con el coordinador de este simposio, el doctor Alfredo Ulloa Aguirre (con el doctor Fernando Larrea como coeditor), colaboré como tesorero cuando el presidente en turno de la Academia Nacional de Medicina, el doctor Emilio García Procel, formó un comité administrativo para apoyar a los editores.

En la década de 1960 llaman la atención dos modalidades temporales: por un lado, la participación de hasta seis académicos en la función editorial, quienes se dividían de tres a cuatro números de determinado

año; por otro, la renovación escalonada del grupo editorial, en la que el coeditor ascendía a editor en una nueva directiva.

La idea de retomar un apoyo administrativo y técnico la implanté en 2017, para lo cual invitamos al doctor Francisco Espinosa Larrañaga para desempeñarse como editor ejecutivo con base a su experiencia. Considero que se requiere la participación de un editor ejecutivo con pago de honorarios por las horas de trabajo que debe dedicar a cada número y el trabajo constante con el editor y coeditores.

Son coeditores actualmente, Miguel López Cruz, investigador nacional con reconocimiento internacional, y Martha Eugenia Rodríguez Pérez, destacada historiadora de la medicina y, por cierto, primera mujer en pertenecer al cuerpo de editores de *Gaceta Médica de México*; trabaja como asistente Alma Morales, con quien hemos conformado un equipo amistoso, disímulo, trabajador y exitoso. Nosotros sucedimos a los doctores Alberto Lifshitz, José Halabe y Manuel Ramiro. También acordamos proyectos con el ingeniero Víctor Torrecillas, traductor oficial, Elizabeth Gallardo, el propio señor Ricardo Permanyer, el director comercial Frank García y Gabriela Ramírez. Incluimos, además, a Miguel Ángel Vázquez como ejecutivo de sistemas digitales y a las contadoras Paola Valencia y Gabriela Nava, para el apoyo contable.

En mi experiencia, entre el cuerpo directivo de la Academia y el grupo editorial se pueden establecer tres tipos de relación: de dependencia, independencia y corresponsabilidad, esta última es la más útil, pero también la más difícil de lograr.

En la numeraria de *Gaceta* destacamos que estamos al día en la aceptación o rechazo de trabajos. En tres años y medio se recibieron 1558 trabajos (de enero de 2017 a 1 de junio de 2020). Para facilitar el trabajo y seguimiento se desarrollaron guías de trabajo, una para la aceptación o rechazo y otra para filtrar y ayudar a la revisión e identificación de revisores.

La mayor debilidad de *Gaceta Médica de México* era la poca y tardía respuesta de los revisores; en los últimos meses esto ha mejorado por la mayor comunicación y reconocimiento a los revisores; sin embargo, es recomendable que se aumente el número de revisores y que estos realicen su función con prontitud. También creo que se puede cambiar de nombre de revisor, ya que el término ahuyenta a los pares o bien los estimula a hacer unos análisis exhaustivos del trabajo. Además, si la revisión es por pares, en ocasiones un buen manuscrito elaborado por médicos jóvenes llega al escritorio de un académico y se establece una circunstancia impar, es decir, un aprendizaje ante un experto o maestro.

Consideramos que en estos casi cuatro años, *Gaceta Médica de México* ha tenido avances no solo en el cambio de portada. En 2017 editamos los seis números regulares, un número extraordinario solo en versión electrónica con 38 artículos rezagados, un suplemento con los trabajos de ingreso de los académicos del año correspondiente y otro patrocinado, es decir, nueve números en el primer año. Con dos suplementos de un total de 10 que están en elaboración para el segundo semestre, se publicarán un total de dos suplementos y con los ingresos de los patrocinadores se tiene previsto pagar al traductor los últimos números de este año.

Los integrantes del consejo y del comité editorial participan más y tienen mayor visibilidad, y se ha establecido con ellos comunicación para asuntos formales de la revista; con los integrantes del comité, para alentarlos y agradecerles su participación. Suprimimos secciones para dar uniformidad a los contenidos: editorial, artículos originales, temas de revisión, comunicaciones breves, cartas al editor y una pequeña sección sobre la vida de la academia. No siempre contamos con un simposio para publicar los presentados en las sesiones de la academia.

Esto nos lleva a reflexionar sobre qué revista debe ser *Gaceta*: para investigadores y pretender aumentar el factor de impacto, el más reciente de 0.283, e intentar un estudio bibliométrico para tener otros parámetros de calidad, como el CiteScore (0.342) de Scimago Journal & Country Rank y el índice H (de 17). Pocos académicos publican en *Gaceta*, de hacerlo, se elevaría el factor de impacto.

Los integrantes del consejo editorial, las próximas directivas y los propios académicos debemos precisar y definir ¿qué revista debe ser *Gaceta Médica de México*? Aunque yo la dejaría tal y como está: una buscada revista mexicana de calidad, impresa en español y en línea traducida al inglés, abierta a todas las áreas del conocimiento médico, al día, útil, leída, indexada, interesante e internacional. De ahí que a partir de este año, *Gaceta Médica de México* lleva como subtítulo *Medicina contemporánea*. Continuará publicando los mejores trabajos que reciba. Un despacho especializado en traducciones comentó que la revista es muy compleja y difícil porque su contenido es amplísimo y varía la temática de número a número.

No puedo omitir que en estos dos últimos años *Gaceta Médica de México* se ha visto afectada por la reducción presupuestal y en 2019 se suprimió la forma impresa. Al respecto, dos editores emitieron significativas opiniones. El doctor Silvestre Frenk envió un correo electrónico en el que expresaba su sentir:

Me parece que incorporarse a la era digital es una consecuencia inevitable de los tiempos actuales, incluida la *Gaceta Médica de México*. De modo que no me queda más que decir precisamente eso: NI MODO.

El doctor Francisco Olvera Esnaurrizar, comentó que “no podía desaparecer la revista impresa y que bien se podría pedir a cada académico una pequeña contribución o encontrar un mecenas para sostenerla”.

Por las mismas razones económicas, este año nos pidió la mesa directiva que a los potenciales autores se les solicitara el trabajo electrónico en inglés, para no pagar la traducción con el interés “cientista” y “eficientista” a *Gaceta Médica de México*.

Por otro lado, el número 4 de este año aparecieron 10 trabajos sobre el COVID-19, de los más de 40 que llegaron a la mesa editorial entre febrero y mayo del año en curso, lo que sumado a los publicados en los números 2, 3, 5 da un total de 25 trabajos sobre este tema. Lo anterior indica la posición que ocupa la *Gaceta* en la actualidad.

Una reflexión: el edificio que ocupa la Academia Nacional de Medicina de México es la sede de tres de las revistas que participan en este simposio.

- *Archives of Medical Research.*
- *Cirugía y Cirujanos.*
- *Gaceta Médica de México.*

Y de dos más que no están participando en este simposio, *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* y *Revista de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social.*

Las tres participantes tienen similitudes y diferencias, pero enfrentan, entre otros, problemas económicos; si fuéramos emprendedores trataríamos de disminuir las debilidades y aprovechar las oportunidades para garantizar nuestras ediciones a corto y mediano plazo, en una especie de consorcio.

Por otro lado, hay muchos trabajos de calidad que no son aceptados, situación que sucede también en *Cirugía y Cirujanos*, lo que nos demuestra que se requiere una nueva revista médica más sencilla, más frecuente, con mayor circulación, alejada de la bibliometría, autofinanciable y útil para nuestros médicos y lectores.

Finalmente, de los documentos publicados sobre “el mundo después de la pandemia COVID-19” quiero citar el siguiente concepto:

Las personas necesitan confiar en las autoridades públicas, la ciencia y los medios de comunicación. La Academia Nacional de Medicina es una autoridad en la medicina mexicana y su *Gaceta*, con sus publicaciones médicas científicas, la convierte en un extraordinario y accesible medio de comunicación médica.

Gaceta ha estado vigente en tres siglos, de ahí su fortaleza sustentada en la dedicación, altruismo y producción intelectual médica. Espero que la revista continúe siendo la mayor fortaleza de la Academia Nacional de Medicina de México y resista las adversidades externas e internas.

Salud Pública de México

CARLOS OROPEZA-ABÚNDEZ

Salud Pública de México se editó por primera vez en 1959, como órgano de difusión de la entonces Secretaría de Salubridad y Asistencia, institución rectora del Estado mexicano en el ramo de la salud. Nació con el propósito de abordar temas no solo de medicina general, sino también de epidemiología, saneamiento, administración y legislación sanitaria,

entre otros, así como de difundir notas sobre la salud pública en el ámbito nacional y el internacional.⁵ Es preciso señalar, no obstante, que la revista es producto de la transformación histórica y la amalgama de distintos órganos informativos oficiales en la materia. El antecedente primordial en ese sentido es el *Boletín del Consejo Superior de Salubridad* (que salió a la luz en 1880), considerado como el primer impreso mexicano destinado a abordar temas de salud pública.^{5,6} Más tarde le siguieron otras publicaciones, de acuerdo con la evolución que fueron mostrando las distintas instancias gubernamentales creadas para atender la salud poblacional.

A mediados de la década de 1960, ya constituida como revista, *Salud Pública de México* absorbió al *Boletín Epidemiológico*, editado por primera vez en 1937 como medio de difusión de la Oficina General de Epidemiología y Profilaxis de las Enfermedades Tropicales. Tiempo después, en 1977, hizo lo mismo con *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, a raíz de lo cual amplió su quehacer, no solo en la vigilancia epidemiológica y como órgano de difusión de las actividades de la Secretaría de Salud y Asistencia, sino que comenzó a adquirir un matiz científico.⁵

Sin embargo, son tres los hechos que terminaron por imprimir un carácter académico a *Salud Pública de México*: el primero de ellos tiene que ver con que en 1979 las notas informativas de la Secretaría de Salud y Asistencia comenzaron a publicarse en un boletín institucional específico para ello y que la difusión del informe epidemiológico anual quedó bajo la responsabilidad del *Boletín de la Dirección General de Epidemiología*. El segundo está relacionado con la creación del Centro de Investigaciones en Salud Pública, de lo cual se derivó que en 1985, la revista, entonces a cargo de la Escuela de Salud Pública de México, incluyera en su contenido una sección editada por dicho centro. El tercero tiene que ver con la constitución, en 1987, del Instituto Nacional de Salud Pública; a raíz de ello, *Salud Pública de México* dejó de cumplir su papel como órgano oficial de la Secretaría de Salud y quedó bajo la conducción del Instituto.¹ Este último acontecimiento marcó la preparación de una nueva época para la revista, definida por el fortalecimiento de su contenido científico mediante la ampliación de su comité editorial, la inclusión de un mayor número de investigaciones originales, la formalización del proceso de arbitraje y el apego a normas editoriales internacionales como los

*Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a las revistas biomédicas.*⁷

A partir de 1988, la revista se publica siguiendo las pautas de una nueva época y va extendiendo su incorporación en los índices y bases de datos de mayor presencia internacional. Estando ya inscrita en algunos de ellos, en 1993, por ejemplo, logró su aceptación en la versión Social and Behavioral Sciences de Current Contents. Al siguiente año fue certificada por el Índice de Revistas Mexicanas de Investigación Científica y Tecnológica del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) y en 1997, a invitación expresa del Centro Latinoamericano de Información en Ciencias de la Salud (BIREME) de la Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud, la revista fue incorporada a la iniciativa SciELO Salud Pública, de la cual forma parte hasta el momento (Tabla 2).

Las distinciones obtenidas por *Salud Pública de México* son diversas: en 2014, el Conacyt reconoció a sus editores por el trabajo desempeñado al frente de la revista. Un año después, este mismo organismo otorgó a la publicación un premio destacándola como una “revista mexicana multidisciplinaria con alto posicionamiento”, y en 2017 la calificó como “la mejor revista científica de México” en todas las áreas del conocimiento.⁸

El factor de impacto, creado por el Institute for Scientific Information en 1975 y actualmente publicado por la empresa Clarivate Analytics, también es motivo de atención por parte del cuerpo editorial de *Salud Pública de México*. A partir de la aceptación de la revista en el Social Sciences Citation Index, la puntuación que ha obtenido en ese indicador se ha mantenido en ascenso a lo largo de más 20 años (Figura 8).

Para permanecer vigente en el ámbito de la comunicación científica, *Salud Pública de México*, al igual que las principales revistas internacionales, da seguimiento y se actualiza conforme a las mejores prácticas editoriales: operación a través de un sistema de sometimiento y gestión en línea (Open Journal Systems, de código abierto), uso de identificadores digitales (DOI) y versiones de interoperabilidad (XML), adopción de licencias de acceso abierto Creative Commons, difusión oportuna a través de publicación *ahead of print* y la adhesión a iniciativas como la *San Francisco Declaration on Research Assessment* (DORA) y la *Initiative for Open Citations*.

En cuanto a su contenido, el cual se encuentra íntegramente digitalizado y con acceso abierto desde el primer número de 1959, *Salud Pública de México*

Tabla 2. Índices y bases de datos en los que se encuentra inscrita Salud Pública de México, 2020

Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases
Biological Abstracts
BIOSIS Previews
Current Contents/Social and Behavioral Sciences
Directory of Open Access Journals (DOAJ)
EMBASE/Excerpta Medica
Essential Science Indicators
Global Health/CAB Abstracts
Índice de Revistas de Educación Superior e Investigación Educativa (IRESIE)
Latindex
LILACS
MedicLatina
Periódica
RedALyC
SciELO Citation Index
Scientific Electronic Library Online (SciELO)
Scopus (Elsevier)
Sistema de Clasificación de Revistas Mexicanas Ciencia y Tecnología CONACYT
Social Sciences Citation Index (Web of Science Core Collection Clarivate)

prioriza los resultados de investigación que atañen a la salud poblacional en el mundo, pero a su vez fortalece el análisis de los problemas sanitarios relevantes en México:^{9,10} enfermedades crónicas, lesiones, salud mental, reforma del sistema de salud, aspectos relacionados con la sociología y la antropología médicas, la economía de la salud, la administración hospitalaria y la definición de políticas sanitarias. Se privilegian los desarrollos instrumentales más avanzados en el campo de la epidemiología, incluyendo trabajos de excelencia en las áreas de nutrición, salud reproductiva y salud ambiental. Las bases biológicas de la salud pública tienen presencia mediante el análisis de temas relacionados con la investigación experimental en los campos de la resistencia bacteriana, la inmunidad y la elaboración de vacunas, entre otros. Las tendencias de las enfermedades emergentes y reemergentes son también tema permanente en las páginas de la revista.

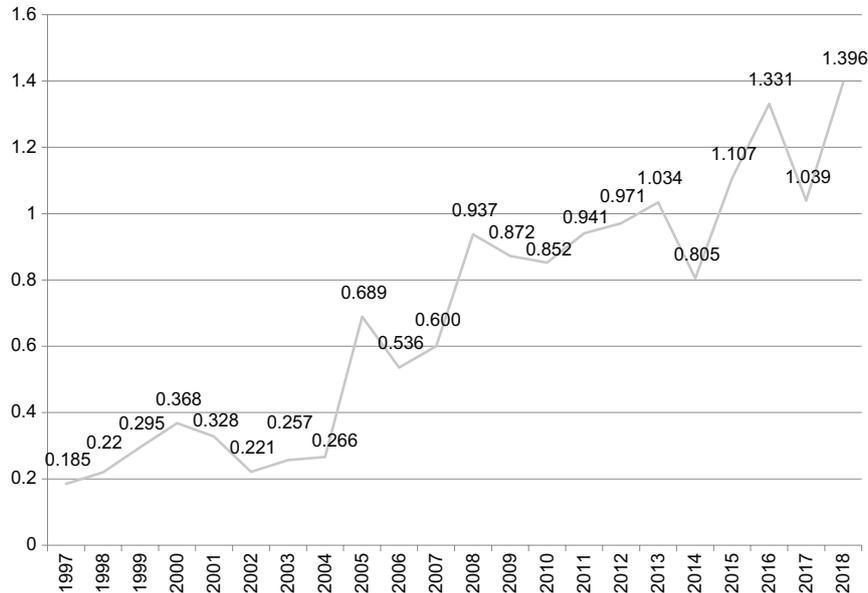


Figura 8. Factor de impacto de Salud Pública de México, 1997-2018.

La publicación y la visibilidad expedita de los resultados de investigación sobre las grandes amenazas que hoy vulneran la salud de la población en el planeta (como la pandemia de COVID-19, producida por el virus SARS-CoV-2) son aspectos de alta prioridad para *Salud Pública de México*.^{11,12} La búsqueda de nuevos caminos y paradigmas para enfrentar este tipo de coyunturas son, sin duda, uno de los grandes retos a los que deben responder todas las revistas científicas de la región.

Con independencia editorial y sin la tutela o participación de consorcios comerciales, *Salud Pública de México* ratifica que la publicación de excelencia para contribuir a mejorar las condiciones de salud de la población, el acceso abierto al conocimiento como un bien público y el apego a la ética de la comunicación científica seguirán siendo los pilares de su identidad y política editorial.

Cirugía y Cirujanos

SERGIO SOBRINO-COSSÍO Y PEDRO GUTIÉRREZ- CASTRELLÓN

La actualización médica requiere la búsqueda del conocimiento. Las estrategias de prevención, comportamiento epidemiológico de las enfermedades, diagnóstico precoz, tratamiento oportuno, manejo de complicaciones y la toma de decisiones sanitarias están sustentadas en la evidencia científica.¹³

En un mundo globalizado necesitamos tener acceso a las principales revistas médicas especializadas. Existen revistas especializadas en un área, por ejemplo, en oncología, cardiología, hematología, etcétera, y otras que abarcan muchas. Al final, el reto de todas es la generación de conocimiento (*logos*) de alta calidad, fácil comprensión, aceptación (*pathos*) y credibilidad (*ethos*).

Desde su creación en 1933, *Cirugía y Cirujanos* ha desempeñado de forma altamente eficiente su relevante misión de ser el órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía, órgano consultivo del Gobierno Federal en materia de salud y política social y asesor del Consejo de Salubridad General de México. La revista se encuentra en diversos índices bibliohemerográficos como Index Medicus, Excerpta Médica e Índice Latinoamericano de Revistas Científicas, entre otros.

El objetivo de *Cirugía y Cirujanos* es publicar trabajos originales del amplio campo de la medicina, así como proporcionar información actualizada y relevante para el área de la salud nacional. Nuestra revista es bilingüe (español/inglés), bimestral, de acceso abierto y tiene un proceso riguroso de revisión por pares. El contenido incluye editoriales, artículos originales, casos clínicos, artículos de revisión (interés general) y cartas al editor.

Cirugía y cirujanos está regida por la ética editorial que incluye un código de buenas prácticas, la protección de

personas y animales, confidencialidad, privacidad, financiación, autoría (*Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a las revistas biomédicas*) y declaración de conflicto de intereses.

La credibilidad de las revistas se debe:

- Al factor de impacto, que se refiere al número de veces que se ha citado un artículo promedio en una revista para determinado año, dividido entre el número total de artículos publicados en los dos años anteriores.
- Al proceso riguroso de revisión por pares (expertos en contenido) con el que se evalúa si un manuscrito es factible, interesante, novedoso, con metodología ética y relevante.

El proceso de revisión por pares incluye varios pasos:

1. Revisión por la oficina editorial.
2. Revisión (editor jefe).
3. Asignación de un editor responsable.
4. Invitación de revisores.
5. Revisión por pares.
6. Evaluación de resultados de las revisiones por parte de la revista
7. Comunicación de la decisión final al autor (aceptado/rechazado)
8. Doble revisión de la gramática, estilo y referencias en la versión final (empresa editorial).
9. Pruebas maquetadas del artículo antes de la publicación (autorización final del autor).^{14,15}

En la Tabla 3 se muestra el comportamiento del factor de impacto de *Cirugía y Cirujanos* en los últimos años. Un alto factor indicará que la publicación es altamente influyente en la comunidad médica; es un indicador del impacto del manuscrito de un autor concreto. Una revista con factor de impacto de tres significará, en promedio, que los artículos publicados en los últimos dos años han sido citados tres veces.

El rendimiento de una investigación y el seguimiento de las tendencias científicas pueden ser evaluados mediante un análisis cuantitativo.

Mientras mayor es el factor de impacto de una revista, menor será el porcentaje de aceptación de un manuscrito sometido para publicación (en *Lancet* solo es de 5 %). El factor de impacto fue 42.315, 39.207, 30.0, 16.3 y 16.104 para *Nature* (2014), *Lancet* (2013), *JAMA*, *British Medical Journal* (2014) y *Annals of Internal Medicine* (2014), respectivamente. Sin embargo, el número de citaciones no traduce la calidad metodológica.

Una enorme tarea de los editores ante la gran avalancha de artículos regidos por la moda es detectar el

fraude científico y la duplicación de artículos. El físico Alan Sokal, después de publicar en 1996 un sofisticado artículo (*Transgressing the boundaries toward a transformative hermeneutics of quantum gravity*), expuso la falta de rigurosidad y de evaluación del cuerpo de editores de la prestigiosa revista *Social Text*.¹⁶ Sokal quiso comprobar que una revista de humanidades “publicará un artículo plagado de sin sentidos, siempre y cuando: a) suene bien; y b) apoye los prejuicios ideológicos de los editores (contra las ciencias empíricas)”. Concluyó que la objetividad es una convención social después de denunciar su parodia.

En 2002 ocurrió otro escándalo. Los hermanos Bogdanov, para evitar la revisión por pares, publicaron teorías absurdas y sin sentido en prestigiosas revistas científicas, que después fueron calificadas como pseudociencia.¹⁷ Otro fraude científico en las revistas *Nature* y *Science* fue protagonizado en 2002 por el físico Jan Hendrik Schön.¹⁸ Uno más fue la disputa por la paternidad del aislamiento del VIH entre Montagnier, que publicó en *Science* su descubrimiento, y Gallo.¹⁹

Recientemente tenemos el gran escándalo de los datos falsos contra la hidroxiclороquina que involucró al *New England Journal of Medicine* y a *Lancet* a través de una empresa fantasma, por lo que ambas revistas se retractaron sobre los riesgos del fármaco, relacionados con problemas cardíacos graves y con un incremento del riesgo de muerte en pacientes con COVID-19.²⁰

Por todo lo anterior, nuestro cuerpo de editores ha iniciado una reingeniería de procesos en la revista, entre los que destacan la implementación de un proceso de evaluación de propuestas de publicación apegado a las necesidades actuales y la invitación a formar parte de la plantilla de revisores a expertos en metodología de la investigación, medicina basada en la evidencia y el desarrollo de revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica.

Salud Mental

HÉCTOR ESQUIVIAS- ZAVALA

Salud Mental es la publicación oficial del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, la cual se edita desde agosto de 1977. Se ha mantenido de forma ininterrumpida desde su fundación y tiene una periodicidad bimestral. De acuerdo con las buenas prácticas de la publicación científica, los manuscritos recibidos son inicialmente dictaminados por un comité

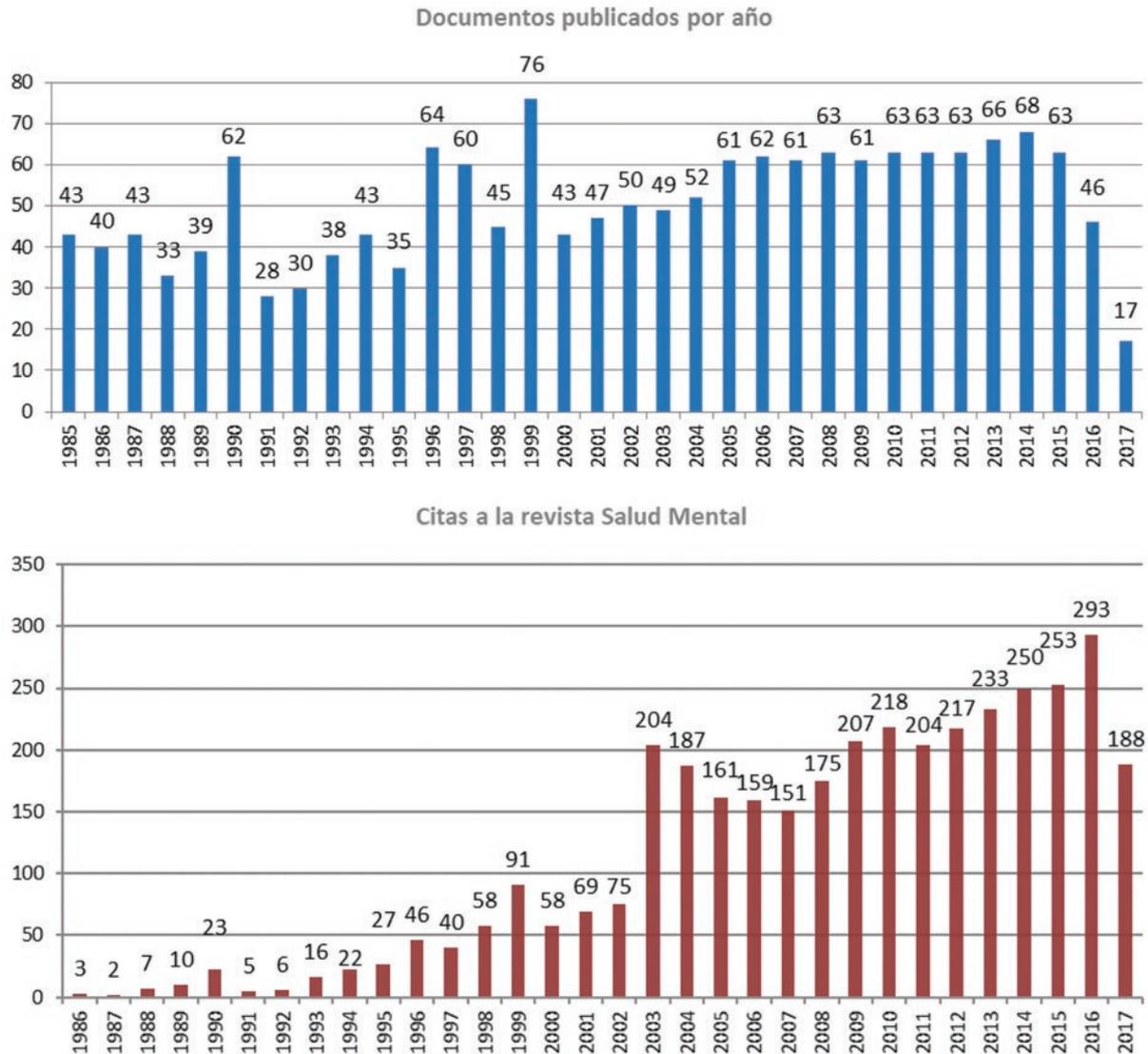


Figura 9. Análisis de producción documental 1985-2017 y número de citas 1986-2017, *Salud Mental*.

de revisión interno; los documentos aprobados posteriormente son arbitrados en un proceso doble ciego por expertos dictaminadores en los distintos temas. La revista publica números monotemáticos sobre temas relevantes para la comunidad científica como obesidad y salud mental, adicciones y próximamente publicará fascículos monotemáticos sobre el impacto de COVID-19 en la salud mental y salud mental laboral.

Salud Mental se encuentra indexada en Social Science Citation Index de Web of Science, Scopus, Academic Search Premier, Journal Citation Report, SciELO, PsycINFO, IMBIOMED, RedALyC, LILACS, BIREME, EBSCO, DIALNET, MIAR, Latindex, QUALIS y Sistema de Clasificación de Revistas Mexicanas de Ciencia y Tecnología (Conacyt).

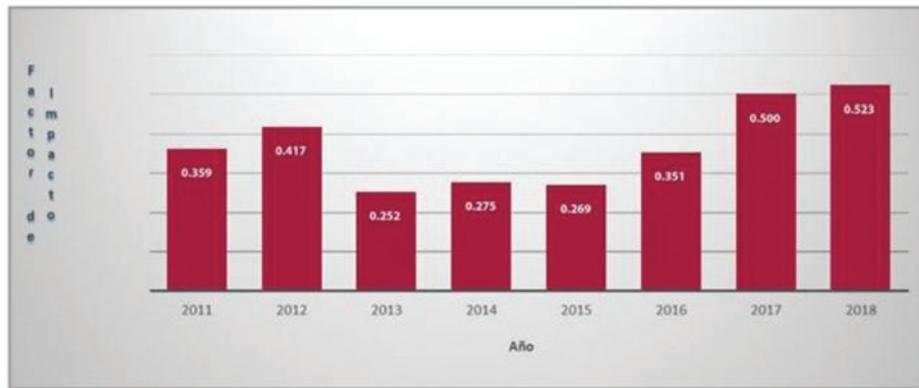
Desde 1977, *Salud Mental* ha buscado responder a las necesidades editoriales de los investigadores del área de la salud mental. Su línea de acción considera cuatro criterios fundamentales: educación continua, actualización, información y divulgación de los trabajos de los investigadores de la institución y externos con un enfoque multidisciplinario. A más de tres décadas de su fundación, se ha convertido en un foro para investigadores nacionales e internacionales de la psiquiatría, las neurociencias y la psicología (Figura 9). La revista es también un canal de comunicación científica internacional y está indexada en reconocidos índices nacionales e internacionales.

En 2012, la implementación del asistente editorial electrónico favoreció el aumento exponencial del número



Dirección de Enseñanza

Departamento de Biblioteca Digital y Difusión Científica



*FUENTE: InCites Journal Citation Reports Clarivate Analytics



Figura 10. Evolución del factor de impacto de *Salud Mental* de 2011 a 2018.

de artículos sometidos a la revista. Esto, aunado al reducido personal operativo del equipo editorial, generó la necesidad de responder a este reto sin descuidar la calidad de sus contenidos. En ese momento, el análisis situacional de *Salud Mental* condujo a la ineludible necesidad de fortalecer el equipo editorial con la integración de nuevos miembros que coordinaran el trabajo editorial y evaluaran con mayor rigor la calidad de los manuscritos recibidos. Así, se implementaron nuevos procesos para optimizar los recursos humanos y económicos disponibles. Se creó un comité de evaluación interno, que revisa exhaustivamente cada manuscrito antes de ser evaluado por pares externos. Los requisitos metodológicos evaluados por el comité garantizan el impacto de la publicación.

La tasa de rechazo actual de la publicación es de 85 a 90 % y todos los manuscritos dictaminados reciben retroalimentación. La implementación de este proceso

ha permitido disminuir el tiempo de espera de muchos manuscritos y garantizar su calidad metodológica.

Los logros obtenidos en los últimos años son:

- Instalación del gestor editorial Open Journal Systems para gestionar y publicar la revista en un sitio web propio.
- Asignación del digital object identifier (DOI), que da mayor visibilidad a nuestros artículos y facilita las búsquedas en las bases de datos.
- Incorporación de un proceso sistematizado y riguroso de revisión metodológica por el comité de evaluación interno.
- Publicación en inglés de los contenidos indexados, con la finalidad de favorecer su divulgación e incrementar su citación por la comunidad científica internacional.
- Implementación de una estrategia de divulgación de los contenidos en redes sociales y académicas.

- Participación del equipo editorial de *Salud Mental* en los proyectos para la mejora continua de la publicación convocados por el Conacyt.

El reto actual de *Salud Mental* coincide con el de otras publicaciones latinoamericanas: convertirse en una opción competitiva entre las más de 3000 revistas del Social Science Citation Index (Journal Citation Report) de Web of Science (Figura 10), lo cual requiere un proceso de actualización hacia las tendencias y estándares que exige la publicación científica contemporánea. Para este propósito se requiere una relación estrecha entre los autores y los editores.

Conclusiones generales

La descripción de las seis revistas participantes en este simposio de la Academia Nacional de Medicina de México, documenta la historia e importancia que han tenido las revistas científicas mexicanas en la investigación clínica desde el siglo XIX. Los retos que enfrentan algunas de estas revistas son principalmente financieros, que reflejan la muy baja inversión en investigación en México que se ha vivido durante décadas y que se vislumbra poco optimista.

Los recientes factores de impacto del Journal Citation Reports correspondientes a 2019 muestran un incremento para la mayoría de las revistas, que no obstante sigue siendo menor a 1.0 para la mitad de ellas. Los cambios en el factor de impacto de estas revistas son los siguientes: *Archives of Medical Research*, 2.093; *Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation*, 1.192; *Gaceta Médica de México*, 0.581; *Cirugía y Cirujanos*, 0.264; *Salud Pública de México*, 1.647; *Salud Mental*, 0.689. *Annals of Hepatology*, otra de las revistas mexicanas con factor de impacto se sitúa en 2.125.

Esperamos que la necesidad imperante de impulsar la investigación clínica y biomédica en México a raíz de la actual pandemia de COVID-19, de pie para que nuestras revistas aumenten la calidad y originalidad de sus contenidos y puedan incrementar su reconocimiento entre las comunidades científicas nacional e internacional, lo que les permita colocarse en un sitio digno de la estatura académica de sus investigadores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Financiamiento

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

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

- Somolinos-Palencia J. Contribuciones mexicanas a la investigación médica. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 1984.
- Ramírez E. Nota preliminar sobre la citología del flujo menstrual. *Rev Mex Biol.* 1922;2:199.
- Ramírez E. El ritmo sexual vaginal de la mujer. *Rev Mex Biol.* 1928;8:1.
- Papanicolaou GN. The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears. *Am J Anat.* 1933;52:519.
- Gómez-Dantés O, Retes L. Historia de Salud Pública de México. *Salud Publica Mex.* 1988;30:114-117.
- Rodríguez-de Romo AC, Rodríguez-Pérez ME. Historia de la salud pública en México: siglos XIX y XX. *Hist Cienc Saude-Manguinhos.* 1998;5:293-310.
- López-Moreno S, Oropeza-Abúndez C. Salud Pública de México: evolución de una idea. *Salud Publica Mex.* 1999;41:442-443.
- Cruz A. Nombran a Salud Pública de México como mejor revista científica del país. México: Crónica [En línea] 2017 Sep 08.
- Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Barrientos-Gutiérrez T, Bautista-Arredondo S, Romero-Martínez M, Pelcastre-Villafuerte B, Torres-Peñareda P. La salud de los mexicanos que habitan en localidades de menos de 100 000 habitantes. *Salud Publica Mex.* 2019;61:709-715.
- Lazcano-Ponce E, Oropeza-Abúndez C. Terremotos, salud y sociedad: lecciones aprendidas. *Salud Publica Mex.* 2018;60:S2-S5.
- Barrientos-Gutiérrez T, Alpuche-Aranda C, Lazcano-Ponce E, Pérez-Ferrer C, Rivera-Dommarco J. La salud pública en la primera ola: una agenda para la cooperación ante Covid-19. *Salud Publica Mex.* 2020;62.
- Vega-Vega O, Arvizu-Hernández M, Domínguez-Cherit JG, Sierra-Madero J, Correa-Rotter R. Prevención y control de la infección por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) en unidades de hemodiálisis. *Salud Publica Mex.* 2020;62:341-347.
- Gutiérrez-Castrellón P. Current challenges on the generation and dissemination of scientific evidence in health and how to translate it to health decision making. *Cir Cir.* 2020;88:247-248.
- Wolfram D, Want P, Hembree A, Park H. Open peer review: promoting transparency in open science. *Scientometrics* 2020.
- Ross-Hellauer T, Görögh E. Guidelines for open peer review implementation. *Res Integr Peer Rev.* 2019;4:1-12.
- Sokal AD. Transgressing the Boundaries: Towards a Transformative Hermeneutics of Quantum Gravity. *Social Text.* 1996;46/47:217-252.
- Bogdanov G, Bogdanov I. Topological field theory of the initial singularity of spacetime. *Class Quantum Gravity.* 2001;18:4341-4372.
- Schon JH, Kloc C, Batlogg B. Retraction note to: superconductivity in molecular crystals induced by charge injection. *Nature.* 2003;422:93.
- Gallo RC, Essex M, Gross L (editores). *Human T-cell leukemia/lymphoma virus*. EE. UU.: Cold Spring Harbor Laboratory; 1984.
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020.

Índice global del volumen 156

CONTENIDO. Vol. 156 N.º 1 Enero-Febrero 2020

Editorial

La formación del especialista en medicina crítica	1
<i>Jorge A. Castañón-González, Luis A. Gorordo-Delsol, Jessica Garduño-López, Marcos A. Amezcua-Gutiérrez y María de los Á. Espino-Ángeles</i>	
Artículo originales	
Análisis cuantitativo de la producción científica del Instituto Nacional de Cancerología	4
<i>Alí Ruiz-Coronel, José Luis Jiménez Andrade y Humberto Carrillo-Calvet</i>	
Insuficiencia renal oculta y factores asociados en pacientes con enfermedades crónicas	11
<i>Norma Alejandra Balderas-Vargas, José Legorreta-Soberanis, Sergio Paredes-Solís, Miguel Flores-Moreno, Felipe René Serrano-De los Santos y Neil Andersson</i>	
Factores de riesgo cardiovascular en Estados Unidos y México: comparación de los estudios HABLE y ENASEM	17
<i>Raúl Vintimilla, Miguel Reyes, Leigh Johnson, James Hall y Sid O'Bryant</i>	
Análisis de concordancia de tres clasificaciones de terceros molares mandibulares retenidos	22
<i>Robert Stick Rivera-Herrera, Vicente Esparza-Villalpando, Josué Roberto Bermeo-Escalona, Ricardo Martínez-Rider y Amaury Pozos-Guillén</i>	
Deseo intenso por alimentos apetecibles: validación y estandarización del Food Craving Questionnaire-Trait en México	27
<i>María Delfina Marín-Soto, Cruz Vargas-De León, Nadia Mabel Pérez-Vielma, Margarita Castillo-Ramírez, Ángel Miliar-García, María Magdalena Murillo-Tovar, Bárbara Méndez-Peña y Víctor Ricardo Aguilera-Sosa</i>	
Supervivencia de los pacientes receptores de trasplante renal	34
<i>Marco Antonio Ayala-García, Ernesto Díaz-Chávez, Joel Máximo Soel-Encalada, Abel Orozco-Mosqueda, María Haydée Balandrán-Ortiz, Silvia Rebeca Ceja-Guzmán, Saulit Garcidueñas-Garcidueñas, Gilberto Flores-Vargas y Eduardo Guani-Guerra</i>	
Predictores académicos y sociodemográficos de ansiedad y bienestar psicológico en estudiantes mexicanos de medicina. Estudio transversal	40
<i>David Luna, Diana Ivette Urquiza-Flores, Rosa Paola Figuerola-Escoto, Carolina Carreño-Morales y Fernando Meneses-González</i>	
Validez y consistencia de una escala rápida de satisfacción del paciente de consulta externa	47
<i>Arturo García-Galicia, José Francisco Díaz-Díaz, Álvaro José Montiel-Jarquín, Akihiki Mizuki González-López, Eduardo Vázquez-Cruz y Carlos Francisco Morales-Flores</i>	
Artículos de revisión	
Reflexiones sobre la ingeniería genética: a propósito del nacimiento de gemelas sometidas a edición génica	53
<i>Patricio Santillán-Doherty, Patricia Grether-González, María de Jesús Medina-Arellano, Sarah Chan, Ricardo Tapia-Ibargüengoitia, Ingrid Brena-Sesma, Raymundo Canales-De la Fuente, Jorge Linares-Salgado, Héctor Mendoza-Cárdenas, Luis Muñoz-Fernández y Rafaela Schiavon; Colegio de Bioética</i>	
Síndrome X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento	60
<i>María Jimena Salcedo-Arellano, Randi J. Hagerman y Verónica Martínez-Cerdeño</i>	
Hemofilia adquirida	67
<i>Jaime García-Chávez y Abraham Majluf-Cruz</i>	
Comunicación breve	
Experiencia clínica con el uso ambulatorio de tolvaptan. Costes y efectividad en nueve casos	78
<i>David E. Barajas-Galindo, Alfonso Vidal-Casariago, Emilia Gómez-Hoyos y María Guerra-González</i>	
Vida y noticias de la Academia	
Comentarios del libro <i>Las muertes que no deben ser</i>	82
<i>Teresita Corona-Vázquez, Alberto Lifshitz y Elizabeth Luna-Trail</i>	
In memoriam del doctor Francisco Olvera Esnaurrizar	88
<i>Alejandro Treviño-Becerra y Francisco Espinosa-Larrañaga</i>	
Agradecimiento a los revisores	90

CONTENIDO. Vol. 156 N.º 2 Marzo-Abril 2020

Editorial

Emergencia del coronavirus SARS-CoV2 en China y la respuesta en México 91

José A. Díaz-Quñonez

Artículo originales

Demanda de atención obstétrica y densidad de recursos en salud para mujeres mexicanas en edad fértil 94

Javier Valdés-Hernández, Aldelmo E. Reyes-Pablo, Eduardo Navarrete-Hernández y Sonia Canún-Serrano

Cáncer de cabeza y cuello. Su impacto en la historia de la humanidad 104

José Francisco Gallegos-Hernández

Repercusión neurológica por cambios en el flujo sanguíneo cerebral en neonatos sometidos a cirugía cardiovascular 110

Laura Carina Feria-Kaiser, Mario Enrique Rendón-Macias, Manuel Martínez-Meraz, María del Rocío Méndez-Méndez y Héctor Jaime González-Cabello

Progresión de talla y peso en niños y niñas entre 6 y 12 años y su diferencia con las tablas de Ramos Galván 40 años después 118

Aldo Ferreira-Hermosillo, Ivonne Roy-García, Rodolfo Rivas-Ruiz, Juan José Palacios-Butchard, Moisés Mercado y Juan O. Talavera

Desde el ISET al INDR. IV. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos: nueva orientación, 1990-2012 125

M. del Carmen Guzmán-Bracho, Jorge A. Ramírez-Hernández, Martha E. Rodríguez-Pérez, Carlos Viesca-Treviño y José A. Díaz-Quñonez

Artículo especial

De la atención de un brote por un patógeno desconocido en Wuhan hasta la preparación y respuesta ante la emergencia de Covid-19 en México 133

Eduardo López-Ortiz, Geovani López-Ortiz, Indira R. Mendiola-Pastrana, Juan J. Mazón-Ramírez y José A. Díaz-Quñonez

Artículos de revisión

Los comités de investigación y ética en investigación y la obligación de que operen de acuerdo con el principio de la alianza social 139

Edith Valdez-Martínez y Miguel Bedolla

Los colores del tejido adiposo 143

María E. Frigolet y Ruth Gutiérrez-Aguilar

Panorama nacional del embarazo precoz en México: lecciones aprendidas en un sexenio 151

Pablo Kuri-Morales, Rosalinda Guevara-Guzmán, Vivian Phillips-Gutiérrez, Anayeli Mota-Sánchez y Claudia Díaz-Olavarrieta

Complicaciones en embarazos logrados por reproducción asistida 157

José M. Madrazo-Cabo, Grecia A. León-Durán, Adriana Oliveros-Montiel, José A. Ledesma-Montes, Iván D. Morales-González y Virginia Sedeño-Monge

Comunicación breve

Intervención educativa sobre salud sexual en estudiantes de medicina 165

Mónica B. Aburto-Arciniega, Ricardo A. Escamilla-Santiago, Claudia A. Díaz-Olavarrieta, Germán E. Fajardo-Dolci, María E. Urrutia-Aguilar, Angélica Arce-Cedeño, Arely A. Mota-Sánchez y Rosalinda Guevara-Guzmán

Simposio

Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla 172

Silvia Giono-Cerezo, José I. Santos-Preciado, María del Rayo Morfín-Otero, Francisco J. Torres-López y María Dolores Alcántar-Curiel

CONTENIDO. Vol. 156 N.º 3 Mayo-Junio 2020

Editorial

- Donación de órganos y trasplantes en México, ¿todo está resuelto?** 181
Rubén Argüero-Sánchez, Omar Sánchez-Ramírez y Enrique M. Olivares-Durán

Artículos originales

- Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños escolares** 184
Emanuel de J. Torres-González, Rosa G. Zamarripa-Jáuregui, José M. Carrillo-Martínez, Fernando Guerrero-Romero y Gerardo Martínez-Aguilar
- Reconstitución de células *natural killer* después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en niños** 188
Israel Parra-Ortega, Noemi Nájera-Martínez, Félix Gaytán-Morales, Iván Castorena-Villa, Catalina Cortés-Flores, Briceida López-Martínez, Vianney Ortiz-Navarrete e Irlanda Olvera-Gómez
- La citometría de flujo como auxiliar en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias humerales** 195
Leopoldo Santos-Argumedo, Laura Berrón-Ruiz, Gabriela López-Herrera y Nidia Carolina Moreno-Corona
- Exactitud diagnóstica de la Escala de Depresión Posnatal de Edimburgo: consecuencias del tamizaje en mujeres mexicanas** 202
Emma del C. Macías-Cortés, Virgilio Lima-Gómez y Juan Asbun-Bojalil
- El nuevo coronavirus que llegó de Oriente: análisis de la epidemia inicial en México** 209
José M. Ornelas-Aguirre
- Factores predictivos de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en una cohorte retroprolectiva de niños supervivientes de cáncer** 218
Rodolfo Rivas-Ruiz, Kingston Ureña-Wong, Osvaldo Daniel Castellán-Martínez, Yadira Betanzos-Cabrera, César Lazo-Cárdenas, César Ramírez-Portillo y Enrique López-Aguilar

Artículo especial

- Terapia dual o triple en hipertensión arterial sistémica, ¿a quiénes, cuándo y con qué?** 225
Martín Rosas-Peralta, Gabriela Borrayo-Sánchez, Luis Alcocer, Juan L. G. Durán-Arenas y Víctor H. Borja-Aburto

Artículos de revisión

- Anticuerpos conjugados a fármaco: la nueva generación de terapias biotecnológicas contra el cáncer** 229
Guadalupe Melgarejo-Rubio, Sonia M. Pérez-Tapia, Emilio Medina-Rivero y Marco A. Velasco-Velázquez
- Del ISET al INdRE. V. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Posición estratégica global, 2012-2019** 237
José A. Díaz-Quintero, Jorge A. Ramírez-Hernández, Martha E. Rodríguez-Pérez, Carlos Viesca-Treviño y Carmen Guzmán-Bracho

Comunicaciones breves

- Recomendaciones de tratamiento para pacientes adultos graves con COVID-19** 247
Silvio A. Namendys-Silva y Guillermo Domínguez-Cherit
- Ventilación mecánica simultánea con un solo ventilador a varios pacientes** 250
Jorge Alberto Castañón-González, Sergio Camacho-Juárez, Luis Antonio Gorordo-Delsol, Jessica Garduño-López, Orlando Pérez-Nieto, Marcos Antonio Amezcua-Gutiérrez y Germán Fernández-de Alba Vejar

Cartas al editor

- Retos para la educación médica en México en los tiempos del COVID-19** 254
Aldo Barajas-Ochoa, Jorge S. Andrade-Romo y Vicente O. Ramos-Santillán
- Manifestaciones neurológicas por COVID-19** 258
Amado Jiménez-Ruiz, Miguel García-Grimshaw y José L. Ruiz-Sandoval
- La crisis por COVID-19 hará necesario el uso de cánulas de alto flujo, además de ventiladores mecánicos** 259
Edgar Santos, Francisco L. Ramírez-Cuapio, Lorena T. Remes-Díaz y Renán Sánchez-Porras

CONTENIDO. Vol. 156 N.º 4 Julio-Agosto 2020

Editoriales

Gaceta Médica de México en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2	261
<i>Alejandro Treviño-Becerra, Francisco Espinosa-Larrañaga, Miguel Cruz, Martha Eugenia Rodríguez-Pérez</i>	
Innovaciones de la medicina en la era de la informática	263
<i>Julio Sotelo</i>	
Artículos originales	
Infecciones y coinfecciones respiratorias: patrón geográfico y de circulación poblacional	265
<i>Norvell Perezbusta-Lara, Rocio Tirado-Mendoza y Javier R. Ambrosio-Hernández</i>	
Efecto de la coinfección por virus de la influenza y bacterias en el daño al hospedero	273
<i>Ana María Castro, Carlos Cabello-Gutiérrez, Evelyn Pulido-Camarillo, Alexis E. García-García y Armando Pérez-Torres</i>	
Diseño, fabricación y pruebas iniciales de una endoprótesis coronaria liberadora de fármaco	279
<i>Arturo Abundes-Velasco, Jorge Padilla-Ibarra, Gian M. Jiménez-Rodríguez, Julio I. Farjat-Pasos, Eduardo A. Arias-Sánchez, Félix Damas-de los Santos, Marco A. Martínez-Ríos, Francisco J. Molina-Méndez, Tomás E. Sánchez-Pérez, Marco M. Arai-Ito, Sebastián Aceves-Díaz González, David A. Rodríguez-Parra, Alberto Aranda-Fraustro, Felipe A. Masso-Rojas, Ramsés Galaz-Méndez y Marco A. Peña-Duque</i>	
Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo	286
<i>Zaira Romero-López, Fermín Alejandro Rojas-Cisneros, María Dolores Ochoa-Vázquez, Favio Gerardo Rico-Méndez y José Antonio Mata-Marín</i>	
Gestión integral de COVID 19 en un hospital regional en el noroeste de España	294
<i>Cristina Sardiña-González, Manuel Lorenzo López-Reboiro, Rebeca Suárez-Fuentetaja, Beatriz Ares Castro-Conde, Enrique Álvarez-Asensio y José López-Castro</i>	
Síntomas de ansiedad, depresión y conductas de autocuidado durante la pandemia de COVID-19 en la población general	298
<i>Oscar Galindo-Vázquez, Mónica Ramírez-Orozco, Rosario Costas-Muñiz, Luis A. Mendoza-Contreras, Germán Calderillo-Ruiz y Abelardo Meneses-García</i>	
El ventilador mecánico como recurso divisible ante la pandemia de COVID-19	306
<i>Gilberto F. Vázquez-de Anda, Manuel Ruíz-de Chávez, Ana I. Pérez-Castañeda, Pamela Vázquez-Moreno, Juan C. Dávila-Fernández y Ma. Guadalupe Delaye-Aguilar</i>	
Artículos de revisión	
El reto de COVID-19 respecto a la responsabilidad social de las escuelas de medicina: nuevas perspectivas profesionales y humanas	311
<i>Luis F. Abreu-Hernández, Jorge E. Valdez-García, Ramón I. Esperón-Hernández y Silvia L. Olivares-Olivares</i>	
Manifestaciones neurológicas en la enfermedad del coronavirus 2019	317
<i>Teresita Corona, Mayela Rodríguez-Violante y Guillermo Delgado-García</i>	
Oportunidades perdidas en la enseñanza de especialidades médicas, a propósito de la influenza y COVID-19	321
<i>Jesús Reyna-Figueroa, Arelly A. Bejarano-Juvera, César A. Arce-Salinas, Hilario Martínez-Arredondo y Rodolfo Lehmann-Mendoza</i>	
El gran desafío de la latencia de SARS-CoV-2: el testículo como reservorio	328
<i>Ricardo López-Romero, María de Jesús Nambo-Lucio, Emmanuel Salcedo-Carrillo, María de los Angeles Hernández-Cueto y Mauricio Salcedo-Vargas</i>	
COVID-19: implicaciones en Colombia	334
<i>Alexander Almeida-Espinosa y Jorge A. Sarmiento-Ardila</i>	
Papel del neurotropismo y neuroinvasión de SARS-CoV-2 en la gravedad de los pacientes con COVID-19	339
<i>Israel Grijalva-Otero</i>	
Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños	344
<i>David Ávila-Castro, Guadalupe Ortiz-Torres, Berenice Sánchez-Jara, Teresita Valle-Cárdenas, Efraín Aquino-Fernández, Ana I. González-Ávila y Abraham Majluf-Cruz</i>	
Comunicación breve	
Susceptibilidad cutánea a la infección por SARS-CoV-2 según la expresión de los factores de entrada viral en la piel	354
<i>Myriam Garduño-Soto y José A. Choreño-Parra</i>	
Cartas al editor	
La Conferencia de Yalta y la enfermedad cerebrovascular	358
<i>Amado Jiménez-Ruiz y Adriana Ruiz-Razura</i>	
Disminución del filtrado glomerular con la edad, un fenómeno normal	359
<i>Diego H. Ramírez-Leyva</i>	
Optimización de la terapia nutricional en el paciente crítico con COVID-19	360
<i>Francisco G. Yanowsky-Escatell e Iván A. Osuna-Padilla</i>	
COVID-19 y la nutrición clínica. ¿Por qué es importante?	363
<i>Enrique Cervantes-Pérez, Gabino Cervantes-Guevara y Martha C. Martínez-Soto-Holguín</i>	
Salud mental en tiempos de COVID-19. La tecnología como herramienta de soporte	364
<i>Dayara A. Barrios-Borjas, Valeria A. Béjar-Ramos y Vanía S. Cauchos-Mora</i>	
Manifestaciones neurológicas y COVID-19	366
<i>Viroj Wiwanitkit</i>	
¿Un solo ventilador para varios pacientes?	367
<i>José L. Sandoval-Gutiérrez</i>	
Factibilidad de la ventilación mecánica compartida	368
<i>Jorge Alberto Castañón-González, Sergio Camacho-Juárez, Luis Antonio Gorordo-Delsol, Jessica Garduño-López, Orlando Pérez-Nieto, Marco Antonio Amezcua-Gutiérrez y Germán Fernández-de Alba Vejar</i>	

Editorial

Riesgo de enfermedades transmitidas por mosquitos *Aedes* en la zona metropolitana del Valle de México y amenaza de sindemias en el país 369

José A. Díaz-Quirón

Artículos originales

Hacia una medicina de excelencia en México: el protocolo Código Infarto, una visión desde la bioética traslacional 372

Gabriela Borrayo-Sánchez, Abelardo Flores-Morales, Leonardo González-Salas-Collado y Myriam M. Altamirano-Bustamante

Características clínicas y gravedad de COVID-19 en adultos mexicanos 379

Miguel A. Pérez-Sastré, Jesús Valdés y Luis Ortiz-Hernández

El mosquito del dengue en la Ciudad de México. Invasión incipiente de *Aedes aegypti* y sus potenciales riesgos 388

María D. Mejía-Guevara, Fabián Correa-Morales, Cassandra González-Acosta, Eduardo Dávalos-Becerril, Jorge L. Peralta-Rodríguez, Andrés Martínez-Gaona, Mariela Hernández-Nava, Carlos Ramírez-Huicochea, Leopoldo Rosas-Trinidad, Mariana Carmona-Pérez, Víctor Salazar-Bueyes, Fernando Tapia-Olarte y Miguel Moreno-García

Comportamiento tomográfico de la neumonía causada por SARS-CoV-2 396

Luis A. Concha-Rebollar, Eva A. Izquierdo-Echavarrí, Luis F. Alva-López, Francisco J. Ayala-Ochoa y Vito S. Hernández-Melchor

Validación de FACIT-TS-PS en una muestra de pacientes mexicanos con cáncer 405

Jazmín E. Hernández-Marín, Oscar Galindo-Vázquez, Rosario Costas-Muñiz, Paula Cabrera-Galeana, M. del Rosario Caballero-Tinoco, José L. Aguilar-Ponce y Abel Lerma

Utilidad de los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito y linfocito/plaqueta para el pronóstico de complicaciones asociadas a COVID-19 413

Christian O. Ramos-Peñafiel, Brenda Santos-González, Eder N. Flores-López, Francisco Galván-Flores, Lucía Hernández-Vázquez, Adrián Santoyo-Sánchez, Rosaura Montes de Oca-Yemha, Mónica Bejarano-Rosales, Érika Rosas-González, Irma Olarte-Carrillo, Carlos Martínez-Murillo y Adolfo Martínez-Tovar

Estado de salud y valoración gerontológica en adultos mayores mexicanos ante la pandemia por COVID-19 420

Eduardo Guzmán-Olea, Raúl A. Agis-Juárez, Víctor H. Bermúdez-Morales, Kirvis Torres-Poveda, Vicente Madrid-Marina, David López-Romero y Eloy Maya-Pérez

Estudio del efecto citotóxico e irritativo de jabones para la limpieza cutánea 426

Juan P. Castaneda-Cázares, Juan D. Cortés-García, Mayra F. Cornejo-Guerrero, Bertha Torres-Álvarez y Diana Hernández-Blanco

Sensibilidad y especificidad de la presión de pulso ampliada como prueba diagnóstica de IRC estadio K/DOQI III-b 432

Ana I. Pérez-Castañeda, Gilberto F. Vázquez-de Anda, Patricia Cerecero-Aguirre, Rodolfo Rivas-Ruiz, María G. Delayo-Aguilar y Juan O. Talavera

Artículos de revisión

De vuelta a la clínica. Métodos II. Arquitectura de la investigación clínica. Interacción sujeto, maniobras y enfermedad a través del tiempo 438

Juan O. Talavera, Ivonne A. Roy-García, Marcela Pérez-Rodríguez, Lino Palacios-Cruz y Rodolfo Rivas-Ruiz

Tumores desmoides: consideraciones diagnóstico-terapéuticas 447

Moisés Brener-Chaoui, Oscar Cervantes-Gutiérrez, Rafael Padilla-Longoria y Karla S. Martín-Téllez

Recomendaciones de expertos para el tratamiento biológico en pacientes con psoriasis 454

Nancy Podoswa-Ozerkovsky, Mario Amaya-Guerra, José F. Barba-Gómez, Lorena Estrada-Aguilar, Minerva Gómez-Flores, Adriana L. Lopeztello-Santillán, César A. Maldonado-García, Mónica I. Rivera-Gómez, Delfina G. Villanueva-Quintero y Gladys León-Dorantes

Comunicaciones breves

Deficiencias en la labor clínica relacionada con la alimentación infantil 463

Pilar Torre

Recomendaciones para la venta y promoción en el consultorio de tratamientos dermocosméticos 467

Judith Domínguez, Emma Verástegui, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Lata, José Halabe, Sergio Islas, Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda y Julio Sotelo

Riesgo de sindemia de COVID-19 y fiebre del dengue en el sur de México 469

Juan P. Sánchez-de la Cruz, Carlos A. Tovilla-Zárate, Diana L. González-Morales y Thelma B. González-Castro

Simposio

Grandes personajes de la medicina, grandes lecciones 474

Enrique Ruelas-Barajas, Martha E. Rodríguez-Pérez y Ana C. Rodríguez de Romo

Cartas al editor

Experiencia de manejo pandémico COVID-19 en un hospital de Turquía 482

Okhan Akdur

¿La mayor susceptibilidad de los hombres a COVID-19 se puede atribuir a la proteasa transmembrana de serina 2? 484

Alejandra Mantilla-Morales

Sobrepeso y obesidad en niños: implicaciones para la salud oral 485

Pushparaja Shetty y Akshatha Shetty

Acerca del ventilador mecánico como recurso divisible ante la pandemia de COVID-19 486

Jorge A. Castañón-González, Luis A. Gorordo-Delsol, Jessica Garduño-López y Marcos A. Amezcua-Gutiérrez

De la vida de la Academia

Documento de postura: la afectación de personal médico y de la salud en la pandemia de SARS-CoV-2 487

Teresita Corona, Jorge A. Castañón-González, Patricia Clark-Peralta, Carmen García-Peña, Rosalinda Guevara-Guzmán, Guillermo Domínguez-Cherit, José Halabe-Cherem, Malaquías López-Cervantes, Alejandro Macías-Hernández, Mayela Rodríguez-Violante, Patricio Santillán-Doherty, Gilberto Vázquez-de Anda y Alberto Lifshitz-Guinzberg

CONTENIDO. Vol. 156 N.º 6 Noviembre-Diciembre 2020

Editoriales

Coagulopatía asociada con COVID y trombosis: oportunidad para cambiar	490
<i>Abraham Majul-Cruz</i>	
Retóricas de la curación	493
<i>Alberto Lifshitz</i>	
Artículos originales	
Sepsis y choque séptico en los servicios de urgencias de México: estudio multicéntrico de prevalencia puntual	495
<i>Luis A. Gorordo-Delsol, Graciela Merinos-Sánchez, Ricardo A. Estrada-Escobar, Nikolett I. Medveczky-Ordoñez, Marcos A. Amezcua-Gutiérrez, Ma. Angélica Morales-Segura y Silvia E. Uribe-Moya</i>	
Riesgo de resangrado en hemorragia digestiva alta según la escala de Glasgow-Blatchford: herramienta de triaje	502
<i>Miroslava Olivarez-Bonilla, Anaídt M. García-Montano y Armando Herrera-Arellano</i>	
Prevención de desnutrición aguda moderada con un suplemento alimenticio listo para consumir en niños preescolares de comunidades rurales	509
<i>Juan O. Talavera, Mónica J. García-Vilchis, Thanya S. Labrada-Alba, Fabián Olvera-Flores, María F. Martínez-Jaureguiberry y Brenda Salgado-Enríquez</i>	
Asociación entre los niveles séricos de vitamina D y marcadores inflamatorios en pacientes en hemodiálisis	519
<i>Hilda M. Villafuerte-Ledesma, Belén Moragrega, Elena Castellón, Marta Luzón-Alonso y Mercedes García-Mena</i>	
Factores asociados a muerte en niños con COVID-19 en México	526
<i>Rodolfo Rivas-Ruiz, Ivonne A. Roy-García, Kingston R. Ureña-Wong, Felipe Aguilar-Ituarte, Gilberto F. Vázquez-de Anda, Pedro Gutiérrez-Castrellón, Javier Mancilla-Ramírez y Sarbelio Moreno-Espinosa</i>	
La revisión por pares pospublicación: otro control de calidad del registro científico en biomedicina	533
<i>Mirna Martínez-Saucedo, Samara Téllez-Camacho, Guillermo Aquino-Jarquín, Rocío Sánchez-Urbina y Javier T. Granados-Riverón</i>	
Índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad/inflamación sistémica en pacientes con neumonía por COVID-19	537
<i>Luis del Carpio-Orantes, Sergio García-Méndez y Sara N. Hernández-Hernández</i>	
Cáncer de mama en Jalisco. Análisis espacial de la mortalidad en 2010-2017	542
<i>Igor M. Ramos-Herrera, Antonio Reyna-Sevilla, Miguel E. González Castañeda, Juan D. Robles-Pastrana, Dulce D. Herrera-Echauri y César A. González-Rivera</i>	
Asociación de factores de riesgo independientes con fracaso posextubación en pacientes desconectados de la ventilación mecánica	549
<i>Martín Santibañez-Velázquez, Gabriela Medina-García y María E. Ocharán-Hernández</i>	
Los médicos y la industria farmacéutica: impacto sobre actitudes y hábitos de prescripción	556
<i>Luis Peredo-Silva, Alberto Lifshitz, Hortensia Reyes-Morales y Dolores Mino-León</i>	
Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19	563
<i>Alejandra Albarrán-Sánchez, Ricardo D. González-Ríos, Paolo Alberti-Minutti, Maura E. Noyola-García, Carlos E. Contreras-García, Juan C. Anda-Garay, Luis E. Martínez-Ascencio, David J. Castillo-López, Luis A. Reyes-Naranjo, Luis A. Guízar-García, Guillermo Flores-Padilla y Claudia Ramírez-Rentería</i>	
Artículos de revisión	
Guía práctica interinstitucional para el tratamiento del infarto agudo de miocardio	569
<i>Gabriela Borrayo-Sánchez, Marco A. Alcocer-Gamba, Diego Araiza-Garayordobil, Alexandra Arias-Mendoza, Patricia Aubanel-Riedel, Jorge Cortés-Lawrenz, José R. González-Juanatey, Pedro Gutiérrez-Fajardo, Patricia Martín-Hernández, Leonel Martínez-Ramírez, José A. Merino-Rajme, José M. Muñoz-Carrillo, Javier López-Pais, Rodolfo Parra-Michel, Yigal Piña-Reyna, Patricio Ortiz-Fernández, Erick Ramírez-Arias, Marco A. Robles-Rangel, Martín Rosas-Peralta, Raúl Rangel-Velázquez, Diana Palami-Antúnez, Ruy López-Ridaura y Gustavo Reyes-Terán</i>	
COVID-19: enfoque básico para entender sus tratamientos	580
<i>Carla Cedillo-Alvarez, Itzell A. Gallardo-Ortiz, Luis T. López, Sergio Montes y Nayeli Páez-Martínez</i>	
Guía de manejo clínico del paciente con infección por SARS-CoV-2	586
<i>José L. García-Álvarez y José L. García-Vigil</i>	
Carl von Rokitansky, el Linneo de la anatomía patológica	595
<i>Carlos Ortiz-Hidalgo</i>	
Comunicaciones breves	
Actividad antimicrobiana de ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam contra bacilos gramnegativos clínicamente relevantes aislados en México	604
<i>Rafael Martínez-Miranda, Mariana Gastélum-Acosta, Paloma Guerrero-Estrada, Rafael I. Ayala-Figueroa y Luis E. Osuna-Álvarez</i>	
Importancia del cuadro básico de medicamentos en la prescripción médica	610
<i>Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Julio Sotelo y Emma Verástegui</i>	
Automedicación y autoprescripción	612
<i>Alberto Lifshitz, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Luis Jasso, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Emma Verástegui y Julio Sotelo</i>	
La receta médica: ¿reflejo condicionado o reflexión consciente?	615
<i>Mucio Moreno, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Emma Verástegui y Julio Sotelo</i>	
Carta al editor	
Trombólisis en niños con tromboembolia pulmonar asociada a COVID-19	618
<i>Mateo Porres-Aguilar, Adriana Torres-Machorro y Moisés Aurón</i>	
Simposio	
Las revistas científicas médicas en México	619
<i>Alfredo Ulloa-Aguirre, Ana Carolina Sepúlveda-Villdósola, Moisés Selman-Lama, Luis Oñate-Oñate, Alejandro Treviño-Becerra, Carlos Oropeza-Abúndez, Sergio Sobrino-Cossio, Pedro Gutiérrez-Castrellón y Héctor Esquivias-Zavala</i>	

Índice de secciones del volumen 156

Editoriales

La formación del especialista en medicina crítica	1
<i>Jorge A. Castañón-González, Luis A. Gorordo-Delsol, Jessica Garduño-López, Marcos A. Amezcua-Gutiérrez y María de los Á. Espino-Ángeles</i>	
Emergencia del coronavirus SARS-CoV2 en China y la respuesta en México	91
<i>José A. Díaz-Quirónez</i>	
Donación de órganos y trasplantes en México, ¿todo está resuelto?	181
<i>Rubén Argüero-Sánchez, Omar Sánchez-Ramírez y Enrique M. Olivares-Durán</i>	
Gaceta Médica de México en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2	261
<i>Alejandro Treviño-Becerra, Francisco Espinosa-Larrañaga, Miguel Cruz, Martha Eugenia Rodríguez-Pérez</i>	
Innovaciones de la medicina en la era de la informática	263
<i>Julio Sotelo</i>	
Riesgo de enfermedades transmitidas por mosquitos Aedes en la zona metropolitana del Valle de México y amenaza de sindemias en el país	369
<i>José A. Díaz-Quirónez</i>	
Coagulopatía asociada con COVID y trombosis: oportunidad para cambiar	490
<i>Abraham Majluf-Cruz</i>	
Retóricas de la curación	493
<i>Alberto Lifshitz</i>	
Artículos originales	
Análisis cuantitativo de la producción científica del Instituto Nacional de Cancerología	4
<i>Alí Ruiz-Coronel, José Luis Jiménez Andrade y Humberto Carrillo-Calvet</i>	
Insuficiencia renal oculta y factores asociados en pacientes con enfermedades crónicas	11
<i>Norma Alejandra Balderas-Vargas, José Legorreta-Soberanis, Sergio Paredes-Solis, Miguel Flores-Moreno, Felipe René Serrano-De los Santos y Neil Andersson</i>	
Factores de riesgo cardiovascular en Estados Unidos y México: comparación de los estudios HABLE y ENASEM	17
<i>Raúl Vintimilla, Miguel Reyes, Leigh Johnson, James Hall y Sid O'Bryant</i>	
Análisis de concordancia de tres clasificaciones de terceros molares mandibulares retenidos	22
<i>Robert Stíck Rivera-Herrera, Vicente Esparza-Villalpando, Josué Roberto Bermeo-Escalona, Ricardo Martínez-Rider y Amaury Pozos-Guillén</i>	
Deseo intenso por alimentos apetecibles: validación y estandarización del Food Craving Questionnaire-Trait en México	27
<i>María Dellina Marín-Soto, Cruz Vargas-De León, Nadia Mabel Pérez-Vielma, Margarita Castillo-Ramírez, Ángel Miliar-García, María Magdalena Murillo-Tovar, Bárbara Méndez-Peña y Víctor Ricardo Aguilera-Sosa</i>	
Supervivencia de los pacientes receptores de trasplante renal	34
<i>Marco Antonio Ayala-García, Ernesto Díaz-Chávez, Joel Máximo Soel-Encalada, Abel Orozco-Mosqueda, María Haydée Balandrán-Ortiz, Silvia Rebeca Ceja-Guzmán, Saulit Garcidueñas-Garcidueñas, Gilberto Flores-Vargas y Eduardo Guani-Guerra</i>	
Predictores académicos y sociodemográficos de ansiedad y bienestar psicológico en estudiantes mexicanos de medicina. Estudio transversal	40
<i>David Luna, Diana Ivette Urquiza-Flores, Rosa Paola Figuerola-Escoto, Carolina Carreño-Morales y Fernando Meneses-González</i>	
Validez y consistencia de una escala rápida de satisfacción del paciente de consulta externa	47
<i>Arturo García-Galicia, José Francisco Díaz-Díaz, Álvaro José Montiel-Jarquín, Akihiki Mizuki González-López, Eduardo Vázquez-Cruz y Carlos Francisco Morales-Flores</i>	
Demanda de atención obstétrica y densidad de recursos en salud para mujeres mexicanas en edad fértil	94
<i>Javier Valdés-Hernández, Aldelmo E. Reyes-Pablo, Eduardo Navarrete-Hernández y Sonia Canún-Serrano</i>	
Cáncer de cabeza y cuello. Su impacto en la historia de la humanidad	104
<i>José Francisco Gallegos-Hernández</i>	
Repercusión neurológica por cambios en el flujo sanguíneo cerebral en neonatos sometidos a cirugía cardiovascular	110
<i>Laura Carina Feria-Kaiser, Mario Enrique Rendón-Macías, Manuel Martínez-Meraz, María del Rocío Méndez-Méndez y Héctor Jaime González-Cabello</i>	
Progresión de talla y peso en niños y niñas entre 6 y 12 años y su diferencia con las tablas de Ramos Galván 40 años después	118
<i>Aldo Ferreira-Hermosillo, Ivonne Roy-García, Rodolfo Rivas-Ruiz, Juan José Palacios-Butchard, Moisés Mercado y Juan O. Talavera</i>	
Desde el ISET al IndRE. IV. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos: nueva orientación, 1990-2012	125
<i>M. del Carmen Guzmán-Bracho, Jorge A. Ramírez-Hernández, Martha E. Rodríguez-Pérez, Carlos Viesca-Treviño y José A. Díaz-Quirónez</i>	
Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños escolares	184
<i>Emanuel de J. Torres-González, Rosa G. Zamarripa-Jáuregui, José M. Carrillo-Martínez, Fernando Guerrero-Romero y Gerardo Martínez-Aguilar</i>	
Reconstitución de células natural killer después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en niños	188
<i>Israel Parra-Ortega, Noemí Nájera-Martínez, Félix Gaytán-Morales, Iván Castorena-Villa, Catalina Cortés-Flores, Briceida López-Martínez, Vianney Ortiz-Navarrete e Irlanda Olvera-Gómez</i>	
La citometría de flujo como auxiliar en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias humerales	195
<i>Leopoldo Santos-Argumedo, Laura Berrón-Ruiz, Gabriela López-Herrera y Nidia Carolina Moreno-Corona</i>	
Exactitud diagnóstica de la Escala de Depresión Posnatal de Edimburgo: consecuencias del tamizaje en mujeres mexicanas	202
<i>Emma del C. Macías-Cortés, Virgilio Lima-Gómez y Juan Asbun-Bojalil</i>	
El nuevo coronavirus que llegó de Oriente: análisis de la epidemia inicial en México	209
<i>José M. Ornelas-Aguirre</i>	
Factores predictivos de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en una cohorte retroprolectiva de niños supervivientes de cáncer	218
<i>Rodolfo Rivas-Ruiz, Kingston Ureña-Wong, Osvaldo Daniel Castelán-Martínez, Yadira Betanzos-Cabrera, César Lazo-Cárdenas, César Ramírez-Portillo y Enrique López-Aguilar</i>	
Infecciones y coinfecciones respiratorias: patrón geográfico y de circulación poblacional	265
<i>Norvell Perezbusta-Lara, Rocío Tirado-Mendoza y Javier R. Ambrosio-Hernández</i>	
Efecto de la coinfección por virus de la influenza y bacterias en el daño al hospedero	273
<i>Ana María Castro, Carlos Cabello-Gutiérrez, Evelyn Pulido-Camarillo, Alexis E. García-García y Armando Pérez-Torres</i>	

Diseño, fabricación y pruebas iniciales de una endoprótesis coronaria liberadora de fármaco	279
<i>Arturo Abundes-Velasco, Jorge Padilla-Ibarra, Gian M. Jiménez-Rodríguez, Julio I. Farjat-Pasos, Eduardo A. Arias-Sánchez, Félix Damas-de los Santos, Marco A. Martínez-Ríos, Francisco J. Molina-Méndez, Tomás E. Sánchez-Pérez, Marco M. Arai-Ito, Sebastián Aceves-Díaz González, David A. Rodríguez-Parra, Alberto Aranda-Fraustro, Felipe A. Masso-Rojas, Ramsés Galaz-Méndez y Marco A. Peña-Duque</i>	
Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo	286
<i>Zaira Romero-López, Fermín Alejandro Rojas-Cisneros, María Dolores Ochoa-Vázquez, Favio Gerardo Rico-Méndez y José Antonio Mata-Marín</i>	
Gestión integral de COVID-19 en un hospital regional en el noroeste de España	294
<i>Cristina Sardiña-González, Manuel Lorenzo López-Reboiro, Rebeca Suárez-Fuentetaja, Beatriz Ares Castro-Conde, Enrique Álvarez-Asensio y José López-Castro</i>	
Síntomas de ansiedad, depresión y conductas de autocuidado durante la pandemia de COVID-19 en la población general	298
<i>Oscar Galindo-Vázquez, Mónica Ramírez-Orozco, Rosario Costas-Muñiz, Luis A. Mendoza-Conterras, Germán Calderillo-Ruiz y Abelardo Meneses-García</i>	
El ventilador mecánico como recurso divisible ante la pandemia de COVID-19	306
<i>Gilberto F. Vázquez-de Anda, Manuel Ruiz-de Chávez, Ana I. Pérez-Castañeda, Pamela Vázquez-Moreno, Juan C. Dávila-Fernández y Ma. Guadalupe Delave-Aguilar</i>	
Hacia una medicina de excelencia en México: el protocolo Código Infarto, una visión desde la bioética traslacional	372
<i>Gabriela Borraro-Sánchez, Abelardo Flores-Morales, Leonardo Salas-Collado y Myriam M. Altamirano-Bustamante</i>	
Características clínicas y gravedad de COVID-19 en adultos mexicanos	379
<i>Miguel A. Pérez-Sastré, Jesús Valdés y Luis Ortiz-Hernández</i>	
El mosquito del dengue en la Ciudad de México. Invasión incipiente de <i>Aedes aegypti</i> y sus potenciales riesgos	388
<i>María D. Mejía-Guevara, Fabián Correa-Morales, Cassandra González-Acosta, Eduardo Dávalos-Becerril, Jorge L. Peralta-Rodríguez, Andrés Martínez-Gaona, Mariela Hernández-Nava, Carlos Ramírez-Huicochea, Leopoldo Rosas-Trinidad, Mariana Carmona-Pérez, Víctor Salazar-Buyes, Fernando Tapia-Olarte y Miguel Moreno-García</i>	
Comportamiento tomográfico de la neumonía causada por SARS-CoV-2	396
<i>Luis A. Concha-Rebollar, Eva A. Izquierdo-Echavarrí, Luis F. Alva-López, Francisco J. Ayala-Ochoa y Vito S. Hernández-Melchor</i>	
Validación de FACIT-TS-PS en una muestra de pacientes mexicanos con cáncer	405
<i>Jazmin E. Hernández-Marín, Oscar Galindo-Vázquez, Rosario Costas-Muñiz, Paula Cabrera-Galeana, M. del Rosario Caballero-Tinoco, José L. Aguilar-Ponce y Abel Lerma</i>	
Utilidad de los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito y linfocito/plaqueta para el pronóstico de complicaciones asociadas a COVID-19	413
<i>Christian O. Ramos-Peñañiel, Brenda Santos-González, Eder N. Flores-López, Francisco Galván-Flores, Lucía Hernández-Vázquez, Adrián Santoyo-Sánchez, Rosaura Montes de Oca-Yemha, Mónica Bejarano-Rosales, Érika Rosas-González, Irma Olarte-Carrillo, Carlos Martínez-Murillo y Adolfo Martínez-Tovar</i>	
Estado de salud y valoración gerontológica en adultos mayores mexicanos ante la pandemia por COVID-19	420
<i>Eduardo Guzmán-Olea, Raúl A. Agis-Juárez, Victor H. Bermúdez-Morales, Kirvis Torres-Poveda, Vicente Madrid-Marina, David López-Romero y Eloy Maya-Pérez</i>	
Estudio del efecto citotóxico e irritativo de jabones para la limpieza cutánea	426
<i>Juan P. Castanedo-Cázares, Juan D. Cortés-García, Mayra F. Cornejo-Guerrero, Bertha Torres-Álvarez y Diana Hernández-Blanco</i>	
Sensibilidad y especificidad de la presión de pulso ampliada como prueba diagnóstica de IRC estadio K/DOQI III-b	432
<i>Ana I. Pérez-Castañeda, Gilberto F. Vázquez-de Anda, Patricia Cerecero-Aguirre, Rodolfo Rivas-Ruiz, María G. Delave-Aguilar y Juan O. Talavera</i>	
Sepsis y choque séptico en los servicios de urgencias de México: estudio multicéntrico de prevalencia puntual	495
<i>Luis A. Gorordo-Delsol, Graciela Merinos-Sánchez, Ricardo A. Estrada-Escobar, Nikolett I. Medveczky-Ordoñez, Marcos A. Amezcua-Gutiérrez, Ma. Angélica Morales-Segura y Silvia E. Uribe-Moya</i>	
Riesgo de resangrado en hemorragia digestiva alta según la escala de Glasgow-Blatchford: herramienta de triaje	502
<i>Miroslava Olivarec-Bonilla, Anaid M. García-Montano y Armando Herrera-Arellano</i>	
Prevención de desnutrición aguda moderada con un suplemento alimenticio listo para consumir en niños preescolares de comunidades rurales	509
<i>Juan O. Talavera, Mónica J. García-Vilchis, Thanya S. Labrada-Alba, Fabián Olvera-Flores, María F. Martínez-Jaureguiberry y Brenda Salgado-Enriquez</i>	
Asociación entre los niveles séricos de vitamina D y marcadores inflamatorios en pacientes en hemodiálisis	519
<i>Hilda M. Villafuerte-Ledesma, Belén Moragrega, Elena Castillón, Marta Luzón-Alonso y Mercedes García-Mena</i>	
Factores asociados a muerte en niños con COVID-19 en México	526
<i>Rodolfo Rivas-Ruiz, Ivonne A. Roy-García, Kingston R. Ureña-Wong, Felipe Aguilar-Ituarte, Gilberto F. Vázquez-de Anda, Pedro Gutiérrez-Castrellón, Javier Mancilla-Ramírez y Sarbelio Moreno-Espinosa</i>	
La revisión por pares pospublicación: otro control de calidad del registro científico en biomedicina	533
<i>Mirna Martínez-Saucedo, Samara Téllez-Camacho, Guillermo Aquino-Jarquín, Rocío Sánchez-Urbina y Javier T. Granados-Riverón</i>	
Índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad/inflamación sistémica en pacientes con neumonía por COVID-19	537
<i>Luis del Carpio-Orantes, Sergio García-Méndez y Sara N. Hernández-Hernández</i>	
Cáncer de mama en Jalisco. Análisis espacial de la mortalidad en 2010-2017	542
<i>Igor M. Ramos-Herrera, Antonio Reyna-Sevilla, Miguel E. González Castañeda, Juan D. Robles-Pastrana, Dulce D. Herrera-Echauri y César A. González-Rivera</i>	
Asociación de factores de riesgo independientes con fracaso posextubación en pacientes desconectados de la ventilación mecánica	549
<i>Martín Santibañez-Velázquez, Gabriela Medina-García y María E. Ocharán-Hernández</i>	
Los médicos y la industria farmacéutica: impacto sobre actitudes y hábitos de prescripción	556
<i>Luis Peredo-Silva, Alberto Lifshitz, Hortensia Reyes-Morales y Dolores Mino-León</i>	
Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19	563
<i>Alejandra Albarrán-Sánchez, Ricardo D. González-Ríos, Paolo Alberti-Minutti, Maura E. Noyola-García, Carlos E. Contreras-García, Juan C. Anda-Garay, Luis E. Martínez-Ascencio, David J. Castillo-López, Luis A. Reyes-Naranjo, Luis A. Guizar-García, Guillermo Flores-Padilla y Claudia Ramírez-Rentería</i>	
Artículos especiales	
De la atención de un brote por un patógeno desconocido en Wuhan hasta la preparación y respuesta ante la emergencia de Covid-19 en México	133
<i>Eduardo López-Ortiz, Geovani López-Ortiz, Indira R. Mendiola-Pastrana, Juan J. Mazón-Ramírez y José A. Díaz-Quironez</i>	
Terapia dual o triple en hipertensión arterial sistémica, ¿a quiénes, cuándo y con qué?	225
<i>Martín Rosas-Peralta, Gabriela Borraro-Sánchez, Luis Alcocer, Juan L. G. Durán-Arenas y Víctor H. Borja-Aburto</i>	
Artículos de revisión	
Reflexiones sobre la ingeniería genética: a propósito del nacimiento de gemelas sometidas a edición génica	53
<i>Patricio Santillán-Doherty, Patricia Grether-González, María de Jesús Medina-Arellano, Sarah Chan, Ricardo Tapia-Ibargüengoitia, Ingrid Brena-Sesma, Raymundo Canales-De la Fuente, Jorge Linares-Salgado, Héctor Mendoza-Cárdenas, Luis Muñoz-Fernández y Rafaela Schiavon; Colegio de Bioética</i>	

Síndrome X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento	60
<i>María Jimena Salcedo-Arellano, Randi J. Hagerman y Verónica Martínez-Cerdeño</i>	
Hemofilia adquirida	67
<i>Jaime García-Chávez y Abraham Majluf-Cruz</i>	
Los comités de investigación y ética en investigación y la obligación de que operen de acuerdo con el principio de la alianza social	139
<i>Edith Valdez-Martínez y Miguel Bedolla</i>	
Los colores del tejido adiposo	143
<i>María E. Frigolet y Ruth Gutiérrez-Aguilar</i>	
Panorama nacional del embarazo precoz en México: lecciones aprendidas en un sexenio	151
<i>Pablo Kuri-Morales, Rosalinda Guevara-Guzmán, Vivian Phillips-Gutiérrez, Anayeli Mota-Sánchez y Claudia Díaz-Olavarrieta</i>	
Complicaciones en embarazos logrados por reproducción asistida	157
<i>José M. Madrazo-Cabo, Grecia A. León-Durán, Adriana Oliveros-Montiel, José A. Ledesma-Montes, Iván D. Morales-González y Virginia Sedeño-Monge</i>	
Anticuerpos conjugados a fármaco: la nueva generación de terapias biotecnológicas contra el cáncer	229
<i>Guadalupe Melgarejo-Rubio, Sonia M. Pérez-Tapia, Emilio Medina-Rivero y Marco A. Velasco-Velázquez</i>	
Del ISET al InDRE. V. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Posición estratégica global, 2012-2019	237
<i>José A. Díaz-Quintero, Jorge A. Ramírez-Hernández, Martha E. Rodríguez-Pérez, Carlos Viesca-Treviño y Carmen Guzmán-Bracho</i>	
El reto de COVID-19 respecto a la responsabilidad social de las escuelas de medicina: nuevas perspectivas profesionales y humanas	311
<i>Luis F. Abreu-Hernández, Jorge E. Valdez-García, Ramón I. Esperón-Hernández y Silvia L. Olivares-Olivares</i>	
Manifestaciones neurológicas en la enfermedad del coronavirus 2019	317
<i>Teresita Corona, Mayela Rodríguez-Violante y Guillermo Delgado-García</i>	
Oportunidades perdidas en la enseñanza de especialidades médicas, a propósito de la influenza y COVID-19	321
<i>Jesús Reyna-Figueroa, Arely A. Bejarano-Juvera, César A. Arce-Salinas, Hilario Martínez-Arredondo y Rodolfo Lehmann-Mendoza</i>	
El gran desafío de la latencia de SARS-CoV-2: el testículo como reservorio	328
<i>Ricardo López-Romero, María de Jesús Nambu-Lucio, Emmanuel Salcedo-Carrillo, María de los Angeles Hernández-Cueto y Mauricio Salcedo-Vargas</i>	
COVID-19: implicaciones en Colombia	334
<i>Alexander Almeida-Espinosa y Jorge A. Sarmiento-Ardila</i>	
Papel del neurotropismo y neuroinvasión de SARS-CoV-2 en la gravedad de los pacientes con COVID-19	339
<i>Israel Grijalva-Otero</i>	
Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños	344
<i>David Ávila-Castro, Guadalupe Ortiz-Torres, Berenice Sánchez-Jara, Teresita Valle-Cárdenas, Efraín Aquino-Fernández, Ana I. González-Ávila y Abraham Majluf-Cruz</i>	
De vuelta a la clínica. Métodos II. Arquitectura de la investigación clínica. Interacción sujeto, maniobras y enfermedad a través del tiempo	438
<i>Juan O. Talavera, Ivonne A. Roy-García, Marcela Pérez-Rodríguez, Lino Palacios-Cruz y Rodolfo Rivas-Ruiz</i>	
Tumores desmoides: consideraciones diagnóstico-terapéuticas	447
<i>Moisés Brenner-Chaoul, Óscar Cervantes-Gutiérrez, Rafael Padilla-Longoria y Karla S. Martín-Téllez</i>	
Recomendaciones de expertos para el tratamiento biológico en pacientes con psoriasis	454
<i>Nancy Podoswa-Ozerkovsky, Mario Amaya-Guerra, José F. Barba-Gómez, Lorena Estrada-Aguilar, Minerva Gómez-Flores, Adriana L. Lopez-tello-Santillán, César A. Maldonado-García, Mónica I. Rivera-Gómez, Delfina G. Villanueva-Quintero y Gladys León-Dorantes</i>	
Guía práctica interinstitucional para el tratamiento del infarto agudo de miocardio	569
<i>Gabriela Borrayo-Sánchez, Marco A. Alcocer-Gamba, Diego Araiza-Garaygordobil, Alexandra Arias-Mendoza, Patricia Aubanel-Riedel, Jorge Cortés-Lawrenz, José R. González-Juanatey, Pedro Gutiérrez-Fajardo, Patricia Martín-Hernández, Leonel Martínez-Ramírez, José A. Merino-Rajme, José M. Muñoz-Carrillo, Javier López-Pais, Rodolfo Parra-Michel, Yigal Piña-Reyna, Patricio Ortiz-Fernández, Erick Ramírez-Arias, Marco A. Robles-Rangel, Martín Rosas-Peralta, Raúl Rangel-Velázquez, Diana Palami-Antúnez, Ruy López-Ridaura y Gustavo Reyes-Terán</i>	
COVID-19: enfoque básico para entender sus tratamientos	580
<i>Carla Cedillo-Alvarez, Itzell A. Gallardo-Ortiz, Luis T. López, Sergio Montes y Nayeli Páez-Martínez</i>	
Guía de manejo clínico del paciente con infección por SARS-CoV-2	586
<i>José L. García-Álvarez y José L. García-Vigil</i>	
Carl von Rokitansky, el Linneo de la anatomía patológica	595
<i>Carlos Ortiz-Hidalgo</i>	
Comunicaciones breves	
Experiencia clínica con el uso ambulatorio de tolvaptan. Costes y efectividad en nueve casos	78
<i>David E. Barajas-Galindo, Alfonso Vidal-Casariago, Emilia Gómez-Hoyos y María Guerra-González</i>	
Intervención educativa sobre salud sexual en estudiantes de medicina	165
<i>Mónica B. Aburto-Arciniega, Ricardo A. Escamilla-Santiago, Claudia A. Díaz-Olavarrieta, Germán E. Fajardo-Dolci, María E. Urrutia-Aguilar, Angélica Arce-Cedeño, Arely A. Mota-Sánchez y Rosalinda Guevara-Guzmán</i>	
Recomendaciones de tratamiento para pacientes adultos graves con COVID-19	247
<i>Silvio A. Namendys-Silva y Guillermo Domínguez-Cherit</i>	
Ventilación mecánica simultánea con un solo ventilador a varios pacientes	250
<i>Jorge Alberto Castañón-González, Sergio Camacho-Juárez, Luis Antonio Gorordo-Delsol, Jessica Garduño-López, Orlando Pérez-Nieto, Marcos Antonio Amezcua-Gutiérrez y Germán Fernández-de Alba Vejar</i>	
Susceptibilidad cutánea a la infección por SARS-CoV-2 según la expresión de los factores de entrada viral en la piel	354
<i>Myriam Garduño-Soto y José A. Choreño-Parra</i>	
Deficiencias en la labor clínica relacionada con la alimentación infantil	463
<i>Pilar Torre</i>	
Recomendaciones para la venta y promoción en el consultorio de tratamientos dermocosméticos	467
<i>Judith Domínguez, Emma Verástegui, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, José Halabe, Sergio Islas, Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda y Julio Sotelo</i>	
Riesgo de sindemia de COVID-19 y fiebre del dengue en el sur de México	469
<i>Juan P. Sánchez-de la Cruz, Carlos A. Tovilla-Zárate, Diana L. González-Morales y Thelma B. González-Castro</i>	
Actividad antimicrobiana de ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam contra bacilos gramnegativos clínicamente relevantes aislados en México	604
<i>Rafael Martínez-Miranda, Mariana Gastélum-Acosta, Paloma Guerrero-Estrada, Rafael I. Ayala-Figueroa y Luis E. Osuna-Álvarez</i>	

Importancia del cuadro básico de medicamentos en la prescripción médica	610
<i>Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Julio Sotelo y Emma Verástegui</i>	
Automedicación y autoprescripción	612
<i>Alberto Lifshitz, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Luis Jasso, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Emma Verástegui y Julio Sotelo</i>	
La receta médica: ¿reflejo condicionado o reflexión consciente?	615
<i>Mucio Moreno, Oscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Á. Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, José Halabe, Sergio Islas, Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes-Sánchez, Guillermo Ruiz-Argüelles, Antonio Soda, Emma Verástegui y Julio Sotelo</i>	
Simposio	
Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla	172
<i>Silvia Giono-Cerezo, José I. Santos-Preciado, María del Rayo Morfín-Otero, Francisco J. Torres-López y María Dolores Alcántar-Curiel</i>	
Grandes personajes de la medicina, grandes lecciones	474
<i>Enrique Ruelas-Barajas, Martha E. Rodríguez-Pérez y Ana C. Rodríguez de Romo</i>	
Las revistas científicas médicas en México	619
<i>Alfredo Ulloa-Aguirre, Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola, Moisés Selman-Lama, Luis Oñate-Oñate, Alejandro Treviño-Becerra, Carlos Oropeza-Abúndez, Sergio Sobrino-Cossio, Pedro Gutiérrez-Castrellón y Héctor Esquivias-Zavala</i>	
Cartas al editor	
Retos para la educación médica en México en los tiempos del COVID-19	254
<i>Aldo Barajas-Ochoa, Jorge S. Andrade-Romo y Vicente O. Ramos-Santillán</i>	
Manifestaciones neurológicas por COVID-19	258
<i>Amado Jiménez-Ruiz, Miguel García-Grimshaw y José L. Ruiz-Sandoval</i>	
La crisis por COVID-19 hará necesario el uso de cánulas de alto flujo, además de ventiladores mecánicos	259
<i>Edgar Santos, Francisco L. Ramírez-Cuapio, Lorena T. Remes-Díaz y Renán Sánchez-Porras</i>	
La Conferencia de Yalta y la enfermedad cerebrovascular	358
<i>Amado Jiménez-Ruiz y Adriana Ruiz-Razura</i>	
Disminución del filtrado glomerular con la edad, un fenómeno normal	359
<i>Diego H. Ramírez-Leyva</i>	
Optimización de la terapia nutricional en el paciente crítico con COVID-19	360
<i>Francisco G. Yanowsky-Escatell e Iván A. Osuna-Padilla</i>	
COVID-19 y la nutrición clínica. ¿Por qué es importante?	363
<i>Enrique Cervantes-Pérez, Gabino Cervantes-Guevara y Martha C. Martínez-Soto-Holguín</i>	
Salud mental en tiempos de COVID-19. La tecnología como herramienta de soporte	364
<i>Dayara A. Barrios-Borjas, Valeria A. Béjar-Ramos y Vania S. Cauchos-Mora</i>	
Manifestaciones neurológicas y COVID-19	366
<i>Viroj Wiwanitkit</i>	
¿Un solo ventilador para varios pacientes?	367
<i>José L. Sandoval-Gutiérrez</i>	
Factibilidad de la ventilación mecánica compartida	368
<i>Jorge Alberto Castañón-González, Sergio Camacho-Juárez, Luis Antonio Gorordo-Delsol, Jessica Garduño-López, Orlando Pérez-Nieto, Marco Antonio Amezcua-Gutiérrez y Germán Fernández-de Alba Vejar</i>	
Experiencia de manejo pandémico COVID-19 en un hospital de Turquía	482
<i>Okhan Akdur</i>	
¿La mayor susceptibilidad de los hombres a COVID-19 se puede atribuir a la proteasa transmembrana de serina 2?	484
<i>Alejandra Mantilla-Morales</i>	
Sobrepeso y obesidad en niños: implicaciones para la salud oral	485
<i>Pushparaja Shetty y Akshatha Shetty</i>	
Acerca del ventilador mecánico como recurso divisible ante la pandemia de COVID-19	486
<i>Jorge A. Castañón-González, Luis A. Gorordo-Delsol, Jessica Garduño-López y Marcos A. Amezcua-Gutiérrez</i>	
Trombósis en niños con tromboembolia pulmonar asociada a COVID-19	618
<i>Mateo Porres-Aguilar, Adriana Torres-Machorro y Moisés Aurón</i>	
Vida y noticias de la Academia	
Comentarios del libro <i>Las muertes que no deben ser</i>	82
<i>Teresita Corona-Vázquez, Alberto Lifshitz y Elizabeth Luna-Traill</i>	
In memoriam del doctor Francisco Olvera Esnaurrizar	88
<i>Alejandro Treviño-Becerra y Francisco Espinosa-Larrañaga</i>	
Agradecimiento a los revisores	90
Documento de postura: la afectación de personal médico y de la salud en la pandemia de SARS-CoV-2	487
<i>Teresita Corona, Jorge A. Castañón-González, Patricia Clark-Peralta, Carmen García-Peña, Rosalinda Guevara-Guzmán, Guillermo Domínguez-Cherit, José Halabe-Cherem, Malaquías López-Cervantes, Alejandro Macías-Hernández, Mayela Rodríguez-Violante, Patricio Santillán-Doherty, Gilberto Vázquez-de Anda y Alberto Lifshitz-Guinzberg</i>	

Índice de autores del volumen 156

A		Carreño-Morales C	40	G	
Abreu-Hernández LF	311	Carrillo-Calvet H	4	Galaz-Méndez R	279
Abundes-Velasco A	279	Carrillo-Martínez JM	184	Galindo-Vázquez O	298, 405
Aburto-Arciniega MB	165	Castanedo-Cázares JP	426	Gallardo-Ortiz IA	580
Aceves-Díaz González S	279	Castañón-González JA	1, 250, 368, 486, 487	Gallegos-Hernández JF	104
Agis-Juárez RA	420	Castelán-Martínez OD	218	Galván-Flores F	413
Aguilar-Ituarte F	526	Castillo-López DJ	563	García-Álvarez JL	586
Aguilar-Ponce JL	405	Castillón E	519	García-Chávez J	67
Aguilera-Sosa VR	27	Castillo-Ramírez M	27	García-Galicia A	47
Akdur O	482	Castorena-Villa I	188	García-García AE	273
Albarrán-Sánchez A	563	Castro AM	273	García-Grimshaw M	258
Alberti-Minutti P	563	Castro-Conde BA	294	García-Mena M	519
Alcántar-Curiel MD	172	Cauchos-Mora VS	364	García-Méndez S	537
Alcocer-Gamba MA	569	Cedillo-Álvarez C	580	García-Montano AM	502
Alcocer L	225	Ceja-Guzmán SR	34	García-Peña C	487
Almeida-Espinosa A	334	Celis MA	467, 610, 612, 615	García-Vigil JL	586
Altamirano-Bustamante MM	372	Cerecero-Aguirre P	432	García-Vilchis MJ	509
Alva-López LF	396	Cervantes-Guevara G	363	Garcidueñas-Garcidueñas S	34
Álvarez-Asensio E	294	Cervantes-Gutiérrez O	447	Guardiño-López J	1, 250, 368, 486
Amaya-Guerra M	454	Cervantes-Pérez E	363	Guardiño-Soto M	354
Ambrosio-Hernández JR	265	Chan S	53	Gastélum-Acosta M	604
Amezcu-Gutiérrez MA	1, 250, 368, 486, 495	Choreño-Parra JA	354	Gaytán-Morales F	188
Anda-Garay JC	563	Clark-Peralta P	487	Giono-Cerezo S	172
Andersson N	11	Colegio de Bioética	53	Gómez-Flores M	454
Andrade-Romo JS	254	Concha-Rebollar LA	396	Gómez-Hoyos E	78
Aquino-Fernández E	344	Contreras-García CE	563	González-Acosta C	388
Aquino-Jarquín G	533	Cornejo-Guerrero MF	426	González-Ávila AI	344
Arai-Ito MM	279	Corona T	82, 317, 487	González-Cabello HJ	110
Araiza-Garaygordobil D	569	Correa-Morales F	388	González Castañeda ME	542
Aranda-Fraustro A	279	Cortés-Flores C	188	González-Castro TB	469
Arce-Cedeño A	165	Cortés-García JD	426	González-Juanatey JR	569
Arce-Salinas CA	321	Cortés-Lawrenz J	569	González-López AM	47
Argüero-Sánchez R	181	Costas-Muñiz R	298, 405	González-Morales DL	469
Arias-Mendoza A	569	Cruz M	261	González-Ríos RD	563
Arias-Sánchez EA	279			González-Rivera CA	542
Arrieta O	467, 610, 612, 615	D		Gorordo-Delsol LA	1, 250, 368, 486, 495
Asbun-Bojalil J	202	Damas-de los Santos F	279	Granados-Riverón JT	533
Aubanel-Riedel P	569	Dávalos-Becerril E	388	Grether-González P	53
Aurón M	618	Dávila-Fernández JC	306	Grijalva-Otero I	339
Ávila-Castro D	344	de la Llata M	467, 610, 612, 615	Guaní-Guerra E	34
Ayala-Figueroa RI	604	Delays-Aguilar MG	306, 432	Guerra-González M	78
Ayala-García MA	34	del Carpio-Orantes L	537	Guerrero-Estrada P	604
Ayala-Ochoa FJ	396	Delgado-García G	317	Guerrero-Romero F	184
B		de Oca-Yemha RM	413	Guevara-Guzmán R	151, 165, 487
Balandrán-Ortiz MH	34	Díaz-Chávez E	34	Guízar-García LA	563
Balderas-Vargas NA	11	Díaz-Díaz JF	47	Gutiérrez-Aguilar R	143
Barajas-Galindo DE	78	Díaz-Olavarieta CA	151, 165	Gutiérrez-Castrellón P	526, 619
Barajas-Ochoa A	254	Díaz-Quiñonez JA	91, 125, 133, 237, 369	Gutiérrez-Fajardo P	569
Barba-Gómez JF	454	Domínguez-Cherit G	247, 487	Guzmán-Bracho MC	125, 237
Barrios-Borjas DA	364	Domínguez J	467, 610, 612, 615	Guzmán-Olea E	420
Bedolla M	139	Durán-Arenas JLG	225		
Bejarano-Juvera AA	321			H	
Bejarano-Rosaes M	413	E		Hagerman RJ	60
Béjar-Ramos VA	364	Escamilla-Santiago RA	165	Halabe J	467, 487, 610, 612, 615
Bermeo-Escalona JR	22	Esparza-Villalpando V	22	Hall J	17
Bermúdez-Morales VH	420	Esperón-Hernández RI	311	Hernández-Blanco D	426
Berrón-Ruiz L	195	Espino-Ángeles MA	1	Hernández-Cueto MA	328
Betanzos-Cabrera Y	218	Espinosa-Larrañaga F	88, 261	Hernández-Hernández SN	537
Borja-Aburto VH	225	Esquivias-Zavala H	619	Hernández-Marín JE	405
Borrayo-Sánchez G	225, 372, 569	Estrada-Aguilar L	454	Hernández-Melchor VS	396
Brena-Sesma I	53	Estrada-Escobar RA	495	Hernández-Nava M	388
Brener-Chaoul M	447			Hernández-Vázquez L	413
Burgos R	467, 610, 612, 615	F		Herrera-Arellano A	502
C		Fajardo-Dolci GE	165	Herrera-Echauri DD	542
Caballero-Tinoco MR	405	Farjat-Pasos JI	279		
Cabello-Gutiérrez C	273	Feria-Kaiser LC	110	I	
Cabrera-Galeana P	405	Fernández-de Alba Vejar G	250, 368	Islas S	467, 610, 612, 615
Calderillo-Ruiz G	298	Ferreira-Hermosillo A	118	Izquierdo-Echavarrí EA	396
Camacho-Juárez S	250, 368	Figuerola-Escoto RP	40		
Campillo C	467, 610, 612, 615	Flores-López EN	413	J	
Canales-De la Fuente R	53	Flores-Morales A	372	Jasso L	467, 610, 612, 615
Canún-Serrano S	94	Flores-Moreno M	11	Jiménez Andrade JL	4
Carmona-Pérez M	388	Flores-Padilla G	563	Jiménez-Rodríguez GM	279
		Flores-Vargas G	34	Jiménez-Ruiz A	258, 358
		Frigolet María E	143	Johnson L	17

	K		Merino-Rajme JA	569	Podoswa-Ozerkovsky N	454
Kuri-Morales P		151	Merinos-Sánchez G	495	Porres-Aguilar M	618
	L		Miliar-García A	27	Pozos-Guillén A	22
Labrada-Alba TS		509	Mino-León D	556	Pulido-Camarillo E	273
Lazo-Cárdenas C		218	Molina-Méndez FJ	279		
Ledesma-Montes JA		157	Montes S	580	R	
Legorreta-Soberanis J		11	Montiel-Jarquín AJ	47	Ramírez-Arias E	569
Lehmann-Mendoza R		321	Moragrega B	519	Ramírez-Cuapio FL	259
León-Dorantes G		454	Morales-Flores CF	47	Ramírez-Hernández JA	125, 237
León-Durán GA		157	Morales-González ID	157	Ramírez-Huicochea C	388
Lerma A		405	Morales-Segura MA	495	Ramírez-Leyva DH	359
Lifshitz A	82, 467, 487, 493, 556, 610, 612,	615	Moreno-Corona NC	195	Ramírez-Orozco M	298
Lima-Gómez V		202	Moreno-Espinosa S	526	Ramírez-Portillo C	218
Linares-Salgado J		53	Moreno-García M	388	Ramírez-Rentería C	563
López-Aguilar E		218	Moreno M	467, 610, 612, 615	Ramos-Herrera IM	542
López-Castro J		294	Morfin-Otero MR	172	Ramos-Peñafoel CO	413
López-Cervantes M		487	Mota-Sánchez A	151	Ramos-Santillán VO	254
López-Herrera G		195	Mota-Sánchez AA	165	Rangel-Velázquez R	569
López LT		580	Muñoz-Carrillo JM	569	Remes-Díaz Lorena T	259
López-Martínez B		188	Muñoz-Fernández L	53	Rendón-Macías ME	110
López-Ortiz E		133	Murillo-Tovar MM	27	Reyes M	17
López-Ortiz G		133			Reyes-Morales H	556
López-Pais J		569	N		Reyes-Naranjo LA	563
López-Reboiro ML		294	Nájera-Martínez N	188	Reyes-Pablo AE	94
López-Ridaura R		569	Nambo-Lucio MJ	328	Reyes-Sánchez A	467, 610, 612, 615
López-Romero D		420	Navarrete-Hernández E	94	Reyes-Terán G	569
López-Romero R		328	Noyola-García ME	563	Reyna-Figueroa J	321
Lopeztello-Santillán AL		454			Reyna-Sevilla A	542
Luna D		40	Ñ		Rico-Méndez FG	286
Luna-Traill E		82	Ñamendys-Silva SA	247	Rivas-Ruiz R	118, 218, 432, 438, 526
Luzón-Alonso M		519			Rivera-Gómez MI	454
	M		O		Rivera-Herrera RS	22
Macías-Cortés EC		202	O'Bryant S	17	Robles-Pastrana JD	542
Macías-Hernández A		487	Ocharán-Hernández ME	549	Robles-Rangel MA	569
Madrazo-Cabo JM		157	Ochoa-Vázquez MD	286	Rodríguez de Romo AC	474
Madrid-Marina V		420	Olarte-Carrillo I	413	Rodríguez-Parra DA	279
Majluf-Cruz A	67, 344,	490	Olivarec-Bonilla M	502	Rodríguez-Pérez ME	125, 237, 261, 474
Maldonado-García CA		454	Olivares-Durán EM	181	Rodríguez-Violante M	317, 487
Mancilla-Ramírez J		526	Olivares-Olivares SL	311	Rojas-Cisneros FA	286
Mantilla-Morales A		484	Oliveros-Montiel A	157	Romero-López Z	286
Marín-Soto MD		27	Olvera-Flores F	509	Rosas-González E	413
Martínez-Aguilar G		184	Olvera-Gómez I	188	Rosas-Peralta M	225, 569
Martínez-Arredondo H		321	Oñate-Oñate L	619	Rosas-Trinidad L	388
Martínez-Ascencio LE		563	Ornelas-Aguirre JM	209	Roy-García IA	118, 438, 526
Martínez-Cerdeño V		60	Oropeza-Abúndez C	619	Ruelas-Barajas E	474
Martínez-Gaona A		388	Orozco-Mosqueda A	34	Ruiz-Argüelles G	467, 610, 612, 615
Martínez-Jaureguiberry MF		509	Ortiz-Fernández P	569	Ruiz-Coronel A	4
Martínez-Meraz M		110	Ortiz-Hernández L	379	Ruiz-de Chávez M	306
Martínez-Miranda R		604	Ortiz-Hidalgo C	595	Ruiz-Razura A	358
Martínez-Murillo C		413	Ortiz-Navarrete V	188	Ruiz-Sandoval JL	258
Martínez-Ramírez L		569	Ortiz-Torres G	344	Salas-Collado L	372
Martínez-Rider R		22	Osuna-Álvarez LE	604		
Martínez-Ríos MA		279	Osuna-Padilla IA	360	S	
Martínez-Saucedo M		533			Salazar-Bueyes V	388
Martínez-Soto-Holguín MC		363	P		Salcedo-Arellano MJ	60
Martínez-Tovar A		413	Padilla-Ibarra J	279	Salcedo-Carrillo E	328
Martin-Hernández P		569	Padilla-Longoria R	447	Salcedo-Vargas M	328
Martin-Téllez KS		447	Páez-Martínez N	580	Salgado-Enríquez B	509
Masso-Rojas FA		279	Palacios-Butchard JJ	118	Sánchez-de la Cruz JP	469
Mata-Marín JA		286	Palacios-Cruz L	438	Sánchez-Jara B	344
Maya-Pérez E		420	Palami-Antúnez D	569	Sánchez-Pérez TE	279
Mazón-Ramírez JJ		133	Paredes-Solis S	11	Sánchez-Porras R	259
Medina-Arellano MJ		53	Parra-Michel R	569	Sánchez-Ramírez O	181
Medina-García G		549	Parra-Ortega I	188	Sánchez-Urbina R	533
Medina-Rivero E		229	Peña-Duque MA	279	Sandoval-Gutiérrez JL	367
Medveczky-Ordoñez NI		495	Peralta-Rodríguez JL	388	Santibañez-Velázquez P	549
Mejía-Guevara MD		388	Peredo-Silva L	556	Santillán-Doherty P	53, 487
Melgarejo-Rubio G		229	Perezbusta-Lara N	265	Santos-Argumedo L	195
Méndez-Méndez MR		110	Pérez-Castañeda AI	306, 432	Santos E	259
Méndez-Peña B		27	Pérez-Nieto O	250, 368	Santos-González B	413
Mendiola-Pastrana IR		133	Pérez-Rodríguez M	438	Santos-Preciado JI	172
Mendoza-Cárdenas H		53	Pérez-Sastré MA	379	Santoyo-Sánchez A	413
Mendoza-Contreras LA		298	Pérez-Tapia SM	229	Sardiña-González C	294
Meneses-García A		298	Pérez-Torres A	273	Sarmiento-Ardila JA	334
Meneses-González F		40	Pérez-Vielma NM	27	Schiavon R	53
Mercado M		118	Phillips-Gutiérrez V	151	Sedeño-Monge V	157
			Piña-Reyna Y	569	Selman-Lama M	619
			Plancarte R	467, 610, 612, 615	Sepúlveda-Vildósola AC	619

Serrano-De los Santos FR	11	Torres-Machorro A	618	Vázquez-Cruz E	47
Shetty A	485	Torres-Poveda K	420	Vázquez-de Anda GF	306, 432, 487, 526
Shetty P	485	Tovilla-Zárate CA	469	Vázquez-Moreno P	306
Sobrino-Cossío S	619	Treviño-Becerra A	88, 261, 619	Velasco-Velázquez MA	229
Soda A	467, 610, 612, 615			Verástegui E	467, 610, 612, 615
Soel-Encalada JM	34			Vidal-Casariago A	78
Sotelo J	263, 467, 610, 612, 615	Ulloa-Aguirre A	619	Viesca-Treviño C	125, 237
Suárez-Fuentetaja R	294	Ureña-Wong KR	218, 526	Villafuerte-Ledesma HM	519
		Uribe-Moya SE	495	Villanueva-Quintero DG	454
		Urquiza-Flores DI	40	Vintimilla R	17
Talavera JO	118, 432, 438, 509	Urrutia-Aguilar ME	165		
Tapia-Ibargüengoitia R	53				
Tapia-Olarte F	388				
Téllez-Camacho S	533	Valdés-Hernández J	94	Wiwanitkit V	366
Tirado-Mendoza R	265	Valdés J	379		
Torre P	463	Valdez-García JE	311	Yanowsky-Escatell FG	360
Torres-Álvarez B	426	Valdez-Martínez E	139		
Torres-González EJ	184	Valle-Cárdenas T	344		
Torres-López FJ	172	Vargas-De León C	27	Zamarripa-Jáuregui RG	184