FUNDADA EN 1864

Gaceta Médica de México

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

Volumen 152 - N.º 6 | Noviembre - Diciembre 2016 | ISSN: 0016-3813 | www.anmm.org.mx

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

EDITOR / *EDITOR IN CHIEF*

Alberto Lifshitz

COEDITORS / *ASSOCIATE EDITORS*

José Halabe
Manuel Ramiro H.

EDITORES EMÉRITOS / *HONORARY EDITORS*

Luis Benítez Bribiesca†
Silvestre Frenk

ASISTENTE EDITORIAL / *EDITORIAL ASSISTANT*

Ma. Carmen Porragas de la C.

CONSEJO EDITORIAL / *EDITORIAL BOARD*

Juan Ramón de la Fuente
Víctor Espinosa de los Reyes
Enrique Graue Wiechers
Pablo A. Kuri Morales
Juan Pedro Laclette
Marco A. Martínez Ríos
Alejandro Mohar Betancourt
José Narro Robles
Enrique Ruelas
Manuel H. Ruiz Chávez
Julio Sotelo
Misael Uribe

COMITÉ EDITORIAL / *EDITORIAL COMMITTEE*

Juan Miguel Abdo Francis
Sara Gloria Aguilar Navarro
Carlos A. Aguilar Salinas
Carlos Alva Espinosa
María del Carmen Amigo
Lourdes Arellanes
Raúl Ariza Andraca
Oscar Arrieta Rodríguez
José Alberto Ávila Funes
Héctor A. Baptista González
Fernando Barinagarrementeria Aldatz
Verónica Barois Boullard
José Luis Barrera Franco
Hugo Barrera Saldaña
Gerardo Barroso Villa
Carlos Beyer Flores
Paulina Bezauri
Rubén Burgos Vargas
Carlos A. Campillo Serrano
Alessandra Carnevale Cantoni
Sebastián Carranza Lira
Raúl Carrillo Esper
Edmundo Chávez Cosio
Teresa Corona Vázquez
Ricardo Correa Rotter
Camilo de la Fuente Sandoval
José Guillermo Domínguez Cherit
Judith Domínguez Cherit
Alfonso Dueñas González
M.ª Teresa Facha García
Luis Felipe Abreu
Luis Alberto Fernández Carrocera
Fernando Gabilondo Navarro
Gerardo Gamba Ayala
Jaime García Chávez
Ignacio García de la Torre
Raquel Gerson Cwilich
Diana Gómez Martín
Roberto González Amaro
Clara Gorodezky
Alicia Graef Sánchez
Rosalinda Guevara
Gerardo Guinto Balanzar
Luis Miguel Gutiérrez Robledo
Mauricio Hernández Ávila
Miguel Herrera Hernández
Marcia Hiriart Urdanivia
José Clemente Ibarra Ponce de León
Luis Jasso Gutiérrez
Fiacro Jiménez Ponce
Helgi Helene Jung Cook
Susana Koffman
Eduardo Lazcano Ponce
Ana Elena Lemus
Israel Lerman
Luis Llorente Peters
Mardia López Alarcón
Juan Carlos López Alvarenga
Lizbeth López Carrillo
Malaquías López Cervantes
Xavier López Karpovitch
Yolanda López Vidal
Alejandro Macías Hernández
Abraham Majluf Cruz
Armando Mansilla Olivares
Manlio Fabio Márquez Murillo
Jaime Mas Oliva
Héctor Mayani
Jorge Meléndez Zajgla
Estela Melman
Nahúm Méndez Sánchez
Moisés Mercado Atri
Miguel Ángel Mercado
Mucio Moreno Portillo
Onofre Muñoz Hernández
Osvaldo M. Mutchinick B.
Humberto Nicolini
Carlos Ortiz Hidalgo
Mario Peláez
José Rogelio Pérez Padilla
Carlos Pineda Villaseñor
Samuel Ponce de León
José Luis Ramírez Arias
Ana Cecilia Rodríguez de Romo
Martha Eugenia Rodríguez Pérez
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Martín Rosas Peralta
Horacio Rubio Monteverde
Guillermo Ruiz Argüelles
Eduardo Sada Díaz
Fabio Salamanca Gómez
Melchor Sánchez Mendiola
Raúl Sansores Martínez
Patricio Santillán Doherty
Moisés Selman
José Sifuentes Osornio
Xavier Soberón
Antonio Soda Merhi
Miguel Stoopen
Lizbeth Tejero
Armando Tovar Palacio
Fermín Valenzuela
Mario Humberto Vargas Becerra
Juan Carlos Vázquez
Eduardo Vázquez-Vela Sánchez
Leopoldo Vega Franco
Ma. Elisa Vega Memije
Juan Verdejo
Cynthia Villarreal
Leonardo Viniegra Velázquez
Niels Wacher Rodarte
Patricia Volkow
Enrique Wolpert Barraza

EDITORES DE SECCIÓN / *SECTION EDITORS*

Salud y Derecho
José Ramón Cossío Díaz
Lorena Goslinga Remírez
Rodrigo Montes de Oca Arboleya

Biología Molecular y Medicina
Fabio Salamanca Gómez

Ejercicios Clínico-Patológicos
Jesús Aguirre-García
Manuel de la Llata-Romero
Juan Urrusti-Sanz

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C. / *NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF MEXICO*
MESA DIRECTIVA 2014-2015 / *BOARD OF DIRECTORS 2014-2015*

PRESIDENTE / *PRESIDENT*
Enrique Graue Wichers

VICEPRESIDENTE / *VICE-PRESIDENT*
Armando Mansilla Olivares

SECRETARIO GENERAL / *GENERAL SECRETARY*
Fabio Salamanca Gómez

TESORERO / *TREASURER*
Germán Fajardo Dolci

SECRETARIA ADJUNTA / *ASSISTANT SECRETARY*
Gloria Soberón

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. Gaceta Médica de México no es responsable de la información y opiniones de los autores. Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Alberto Lifshitz, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc N.º 330, México, D.F., C.P. 06725, México.
Precio de suscripción (6 números) $ 450.00; US $ 100.00 extranjeros particulares; US $ 150.00 instituciones extranjeras. Estudiantes con credencial escolar actualizada, 50% de descuento. Las remesas deberán hacerse a nombre de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C. y enviadas a la Oficina Editorial. Toda correspondencia con asuntos editoriales deberá ser dirigida a la Oficina Editorial. Certificado de Licitud de Título N.º 864; Certificado de Licitud de Contenido N.º 509, expedidos por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Tiraje de 2,000 ejemplares. Publicación autorizada como correspondencia de 2.ª clase por la Dirección General de Correos, con fecha de 6 de febrero de 1981. Registro DGC 0010181. Características 228421122. Tel. 5578 2044, Fax. 5578 4271.

© 2016 GACETA MÉDICA DE MÉXICO
© 2016 de la presente edición P. Permanyer

Publicación bimestral elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México.

Gaceta Médica de México is the official journal of the Academia Nacional de Medicina de México, A.C. (National Academy of Medicine of Mexico). The scientific material published in Gaceta is protected by copyright. Gaceta Médica de México does not hold itself responsability for any statements made by its contributors. Mail should be sent to the Editor, Dr. Alberto Lifshitz, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc No. 330, México, D.F., C.P. 06725, México.
Yearly subscriptions (six numbers): Mex. Cy. $450.00; foreign suscribers U.S. Cy. $ 100.00; foreign institutions U.S. Cy. $ 150.00. Subscription fees (checks only) should be payable to Academia Nacional de Medicina A.C. and sent to the Editorial Office. Degree Legality Certification Number 864 Certification Legality Contents Number 509, Issued by the Evaluating Commission of Publications and Illustrated Journals. Edition of 2,000 copies. Authorized as a second class mail by the Dirección General de Correos (General Post Office) in February 6, 1981. Register DGC 00101, Characteristics 228421122. Tel. 5578 2044, Fax 5578 4271.

© 2016 GACETA MÉDICA DE MÉXICO
© 2016 current edition P. Permanyer

Bimonthly publication edited by the editorial office of Gaceta Médica de México.

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

http://publisher.gacetamedicademexico.permanyer.com

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

© 2016 Permanyer México

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

www.permanyer.com

TCF Impreso en papel totalmente libre de cloro

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

Edición impresa en México

ISSN: 0016-3813
Ref.: 2873AX166

Reservados todos los derechos
Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.
La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevasen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

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

FUNDADA EN 1864

Gaceta Médica de México

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

Volumen 152 - N.º 6 | Noviembre - Diciembre 2016 | ISSN: 0016-3813 | www.anmm.org.mx

Contenido

Editoriales

Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI); recomendaciones a la industria para el apoyo de los médicos 725
Carlos Campillo, Judith Domínguez, José Halabe, Ricardo Plancarte, Antonio Soda, Emma Verástegui, Óscar Arrieta, Rubén Burgos, Miguel Ángel Celis, Manuel de la Llata, Sergio Islas, Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Mucio Moreno, Alejandro Reyes y Julio Sotelo

La Comisión Nacional de Arbitraje Médico: 20 años 726
Juan Ramón de la Fuente

Artículos Originales

Osteorradionecrosis (ORN) mandibular como efecto colateral del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello: factores que la inducen 730
José Francisco Gallegos-Hernández, Alejandro Reyes-Vivanco, Héctor Arias-Ceballos, Gerardo Gabriel Minauro-Muñoz, Alma Lilia Ortiz-Maldonado, Daniel Israel García-Ruiz y Martín Hernández-Sanjuán

Comparación del consumo de oxígeno pico y la pendiente VE/VCO_2 entre niños con y sin insuficiencia cardiaca (IC) 734
Hermes Ilarraza-Lomelí, Irma Miranda Chávez, Javier Castañeda-López, Rafael Chávez-Domínguez, Carlos Felipe Barrera-Ramírez, Marianna García-Saldivia, María Dolores Rius-Suárez y Alfonso Buendía-Hernández

La actividad funcional de los transportadores ABCB1 (P-gp) y ABCG2 (BCRP1) en pacientes con artritis reumatoide (AR) está determinada por la actividad de la enfermedad (AE) 741
Virginia Pascual-Ramos, Yemil Atisha-Fregoso, Guadalupe Lima, Hilda Fragoso-Loyo, Juan Jákez-Ocampo, Irazú Contreras-Yáñez y Luis Llorente

Costo directo de la atención primaria del traumatismo craneoencefálico (TCE) leve en adultos mediante grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) en el tercer nivel de atención médica 755
Rodolfo Barragán-Hervella, Álvaro Montiel-Jarquín, Iván Limón-Serrano, Víctor Escobedo Sosa y Jorge Loría-Castellanos

Revisión sistemática con metaanálisis. Coadministración de insulina glargina en el manejo de la cetoacidosis diabética (CAD) 761
Carlos Alberto Andrade-Castellanos y Luis Enrique Colunga-Lozano

Mucormicosis rinoorbitaria. Estudio de cohorte de su tratamiento de acuerdo a la extensión de la enfermedad y reversión de su fisiopatología 770
Héctor Manuel Prado-Calleros, Germán Fajardo-Dolci, Olga Plowes-Hernández y Carlos Jiménez-Gutiérrez

Trasplante combinado de corazón-riñón en México 783
Guillermo Careaga-Reyna, Hugo Jesús Zetina-Tun, Carlos Alberto Lezama-Urtecho, José Mariano Hernández-Domínguez y Marlene Santos-Caballero

Complicaciones y causa de muerte en niños mexicanos con fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) 789
Miguel Ángel Martínez-Medina y Adela Rascón-Alcantar

Artículos de Revisión

Una revisión sistemática del maltrato en el estudiante de medicina 796
Antonio Chávez-Rivera, Luciana Ramos-Lira y Luis Felipe Abreu-Hernández

Las relaciones de género y el maltrato en las escuelas de medicina: una agenda pendiente en México y el mundo 812
Luz María Ángela Moreno-Tetlacuilo, Harumi Quezada-Yamamoto, Elsa Susana Guevara-Ruiseñor, Nora Ibarra-Araujo, Nora Liliana Martínez-Gatica y Roberto Pedraza-Moreno

Información Epidemiológica

Análisis de la mortalidad por VIH/SIDA en México en el periodo 1990-2013: ¿se cumplirá la meta establecida en los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) para el año 2015? 819
Enrique Bravo-García e Hilda Ortiz-Pérez

Biología Molecular y Medicina

Presencia de lactoferrina (LF) en la esporotricosis linfocutánea. Péptido antimicrobiano unido a levaduras 831
Alejandro Palma-Ramos, Laura E. Castrillón-Rivera, María Elisa Vega-Mémije, Roberto Arenas-Guzmán y Lucía Rangel-Gamboa

Imágenes de Medicina

Síndrome de Bloom. Manifestaciones clínicas y estudio cromosómico en una niña mexicana 836
Gloria María Rosales-Solis, César Adrián Martínez-Longoria, Guillermo Antonio Guerrero-González, Jorge Ocampo-Garza y Jorge Ocampo-Candiani

Historia y Filosofía de la Medicina

Sobre el filonio romano 838
Guillermo Delgado-García, Carolina Rodríguez-Návarez y Bruno Estañol

El neumotórax de Alejandro Magno: una apreciación crítica 843
Guillermo Delgado-García, Miguel Ángel Villarreal-Alarcón y Bruno Estañol-Vidal

Instrucciones para los Autores 850

Índice global del Volumen 152 852

SINCE 1864

Gaceta Médica de México

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

Volume 152 - No. 6 | November - December 2016 | ISSN: 0016-3813 | www.anmm.org.mx

Content

Editorials

Ethics and transparency committee of physicians in their relationship with the pharmaceutics: Industry recommendations for physician support 725
Carlos Campillo, Judith Domínguez, José Halabe, Ricardo Plancarte, Antonio Soda, Emma Verástegui, Óscar Arrieta, Rubén Burgos, Miguel Ángel Celis, Manuel de la Llata, Sergio Islas, Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Mucio Moreno, Alejandro Reyes and Julio Sotelo

The National Medical Arbitration Commission: 20 years 726
Juan Ramón de la Fuente

Original Articles

Mandibular osteoradionecrosis (ORN) as a side effect of head and neck cancer treatment: Factors that induce it 730
José Francisco Gallegos-Hernández, Alejandro Reyes-Vivanco, Héctor Arias-Ceballos, Gerardo Gabriel Minauro-Muñoz, Alma Lilia Ortiz-Maldonado, Daniel Israel García-Ruiz and Martín Hernández-Sanjuán

Comparison of peak oxygen uptake and VE/VCO_2 slope, between children with and without heart failure 734
Hermes Ilarraza-Lomelí, Irma Miranda Chávez, Javier Castañeda-López, Rafael Chávez-Domínguez, Carlos Felipe Barrera-Ramírez, Marianna García-Saldivia, María Dolores Rius-Suárez and Alfonso Buendía-Hernández

Rheumatoid arthritis (RA) disease activity predicts function of ABCB1 (P-gp) and ABCG2 (BCRP1) drug-efflux transporters 741
Virginia Pascual-Ramos, Yemil Atisha-Fregoso, Guadalupe Lima, Hilda Fragoso-Loyo, Juan Jákez-Ocampo, Irazú Contreras-Yáñez and Luis Llorente

Direct cost of primary care of mild traumatic brain injury in adults by GRD in third level of care 755
Rodolfo Barragán-Hervella, Álvaro Montiel-Jarquín, Iván Limón-Serrano, Víctor Escobedo Sosa and Jorge Loría-Castellanos

Systematic review with meta-analysis: Subcutaneous insulin glargine coadministration for diabetic ketoacidosis 761
Carlos Alberto Andrade-Castellanos and Luis Enrique Colunga-Lozano

Rhino-Orbital Mucormycosis. Cohort study of its treatment according disease extent and reversion of its pathophysiology 770
Héctor Manuel Prado-Calleros, Germán Fajardo-Dolci, Olga Plowes-Hernández and Carlos Jiménez-Gutiérrez

Combined heart-kidney transplantation in Mexic 783
Guillermo Careaga-Reyna, Hugo Jesús Zetina-Tun, Carlos Alberto Lezama-Urtecho, José Mariano Hernández-Domínguez and Marlene Santos-Caballero

Complications and cause of death in mexican children with rocky mountain spotted fever 789
Miguel Ángel Martínez-Medina and Adela Rascón-Alcantar

Review Articles

A systematic review of mistreatmen in medical students 796
Antonio Chávez-Rivera, Luciana Ramos-Lira and Luis Felipe Abreu-Hernández

Gender-based relations and mistreatment in medical schools: A pending agenda in Mexico and the world 812
Luz María Ángela Moreno-Tetlacuilo, Harumi Quezada-Yamamoto, Elsa Susana Guevara-Ruiseñor, Nora Ibarra-Araujo, Nora Liliana Martínez-Gatica and Roberto Pedraza-Moreno

Epidemiological Information

Analysis of HIV/AIDS mortality in Mexico from 1990 to 2013: An assessment of the feasibility of millennium development goals by 2015 819
Enrique Bravo-García and Hilda Ortiz-Pérez

Molecular Biology and Medicine

Presence of lactoferrin (LF) in lymphocutaneous sporotrichosis. Yeast-bound antimicrobial peptide 831
Alejandro Palma-Ramos, Laura E. Castrillón-Rivera, María Elisa Vega-Mémije, Roberto Arenas-Guzmán and Lucía Rangel-Gamboa

Medical Images

Bloom syndrome. Clinical manifestations and cromosomal study in a Mexican child 836
Gloria María Rosales-Solis, César Adrián Martínez-Longoria, Guillermo Antonio Guerrero-González, Jorge Ocampo-Garza and Jorge Ocampo-Candiani

History and Philosophy of Medicine

On roman *philonium* 838
Guillermo Delgado-García, Carolina Rodríguez-Návarez and Bruno Estañol

On Alexander's pneumothorax: A critical appraisal 843
Guillermo Delgado-García, Miguel Ángel Villarreal-Alarcón and Bruno Estañol-Vidal

Instructions to Authors 850

Global Index for Volume 152 852

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:725

Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI); recomendaciones a la industria para el apoyo de los médicos

Carlos Campillo, Judith Domínguez, José Halabe, Ricardo Plancarte, Antonio Soda, Emma Verástegui, Óscar Arrieta, Rubén Burgos, Miguel Ángel Celis, Manuel de la Llata, Sergio Islas, Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Mucio Moreno, Alejandro Reyes y Julio Sotelo*

CETREMI, Academia Nacional de Medicina de México

Las siguientes recomendaciones a la industria farmacéutica se fundamentan en los principios éticos del CETREMI:

- El paciente es lo primero:
  - Que la atención sea óptima para todos los pacientes. Que las compañías farmacéuticas apoyen las decisiones del médico que garanticen el tratamiento más eficaz, seguro, accesible y adecuado.
  - Que las compañías farmacéuticas colaboren para que los pacientes tengan acceso fácil y oportuno a los medicamentos.
  - Que las compañías farmacéuticas colaboren para que la información sobre los tratamientos beneficie a los pacientes en todos los rubros, incluyendo el económico.
- Apoyar la investigación ética y la innovación:
  - Que la industria farmacéutica fomente la investigación para generar nuevos conocimientos que permitan el uso eficaz y apropiado de los tratamientos.
  - Este apoyo se podría otorgar a universidades, academias e instancias médicas gubernamentales, a través de iniciativas del investigador, que involucren no sólo medicamentos propiedad de la compañía farmacéutica, sino también procedimientos diagnósticos o datos epidemiológicos que puedan ser de interés para la industria farmacéutica.
  - En caso de estudios independientes originados por el investigador, los resultados de dichas investigaciones no deben ser objeto de escrutinio por la compañía farmacéutica.
  - Que la investigación clínica de la industria farmacéutica en seres humanos tenga un objetivo científico:
    - Que busque mejorar los resultados de salud.
    - Que se realice de manera ética y apegada a las buenas prácticas clínicas.
    - Que cuente con el consentimiento informado apropiado.
  - Que la industria farmacéutica se asegure de que la compensación por la investigación sea adecuada y no interfiera en sus resultados.
  - En caso de protocolos de investigación o de participación de programas de uso extendido, la industria farmacéutica debe comprometerse a continuar suministrando el medicamento investigado hasta que el médico determine la falta de eficacia o a su criterio tenga efectos que requieran su suspensión.
- Enfatizar la independencia y la conducta ética:
  - Que los obsequios que las compañías farmacéuticas otorguen no influyan de manera inapropiada en la prescripción del médico.
  - La industria farmacéutica no debe ofrecer beneficio financiero alguno ni prestación en especie a cambio de prescribir o recomendar un medicamento.
  - Que la industria farmacéutica, al patrocinar un evento educativo o congreso, sea objetiva y que la información cumpla con el rigor científico:
    - Que el principal objetivo sea proporcionar conocimientos.
    - Que los contenidos y el material sean equilibrados y objetivos.
    - Que los eventos se realicen en lugares apropiados.
    - A los participantes al evento se les puede proporcionar comida y bebida sin alcohol en los horarios intermedios a las actividades académicas.
    - Los acuerdos y las relaciones de negocio con los médicos deben ser transparentes y respetar su integridad profesional. Estos acuerdos deben estar enmarcados en un contrato de colaboración.

Correspondencia:
*Carlos Campillo
CETREMI
Academia Nacional de Medicina de México
E-mail: ccs1944@gmail.com

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:726-9

La Comisión Nacional de Arbitraje Médico: 20 años

*Juan Ramón de la Fuente**
Académico honorario, profesor de la Facultad de Medicina de la UNAM, Ciudad de México, México

Cuando la Secretaría de Salud todavía tenía el logotipo azul que decía SSA, corrían tiempos difíciles porque no había dinero y la idea de crear nuevas instituciones era recibida con reservas, no sólo por el Presidente Zedillo, siempre generoso y atento a las necesidades de salud de la población, sino también, como ya es costumbre, por el secretario de Hacienda, responsable de cuidar el erario público. Y es que la idea de hacer crecer el gasto corriente del gobierno se percibía, no sin razón, como un acto que podía infligir el riesgo de fomentar estructuras administrativas ineficaces y obesas. No ha sido el caso de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), pues sus aproximadamente 200 trabajadores siguen realizando una labor inmensa con una estructura ligera.

En estos 20 años, han cambiado muchas cosas, entre ellas el entorno alrededor del cual se lleva a cabo el ejercicio del médico. El cambio fundamental que yo percibo ha sido el de los derechos de los enfermos y de sus familiares. También ha cambiado sensiblemente la relación del médico con el enfermo: el soberano dejó de ser el médico. En la relación médico-paciente la soberanía gravita hoy más sobre el paciente. La alianza histórica entre el médico y el enfermo, que ha sido el componente terapéutico más antiguo que existe en la práctica de la medicina, ha sufrido transformaciones importantes que influyen seriamente en el ejercicio de nuestra profesión. La ciencia llegó a la práctica médica hace relativamente poco tiempo, a finales del siglo XIX, pero antes los médicos también curaban y, en buena medida, lo hacían con base en el poder de una relación que era, en sí misma, terapéutica. Hoy las fuerzas de esa alianza han cambiado y los derechos de los enfermos van por delante. En ese sentido, la creación de la CONAMED fue una respuesta oportuna a los cambios que se anticipaban y que demandaban crear un órgano de esta naturaleza.

Basta recordar que, en aquel entonces, las denuncias contra los médicos proliferaban y dentro de algunos despachos de abogados comenzaban a surgir áreas especializadas para promover demandas de diversa índole contra actos médicos. Al igual que a muchos colegas, a mí no me parecía que ése fuera el mejor camino. La experiencia en EE.UU. había dejado saldos muy negativos. El costo del ejercicio médico se encarecía y los seguros, siempre lucrativos, estaban listos para incursionar en el mercado, «en defensa» de las demandas que tuvieran que enfrentar los médicos. Con la CONAMED no se trataba de ocultar los errores o la negligencia que ocurre en la práctica médica y que debe sancionarse, sino de generar equilibrios y entender la falibilidad de un trabajo profesional como el nuestro. Y es que la medicina no es como la ciencia física o la matemática; sus objetivos y métodos son fundamentalmente los de las ciencias biológicas, pero con importantes componentes psicosociales que la hacen más compleja. Los médicos nos equivocamos y si nos equivocamos debemos estar preparados para asumir las consecuencias de nuestros errores, pero hay errores impredecibles, inevitables, y ocurren además incidentes y accidentes en el trabajo con los pacientes que no son errores necesariamente

Correspondencia:
*Juan Ramón de la Fuente
Facultad de Medicina
UNAM
Av. Ciudad Universitaria, 298
Col. Jardines del Pedregal
C.P. 01900, Ciudad de México, México
E-mail: jrfuente1@gmail.com

Conferencia «Héctor Fernández Varela»,
Simposio CONAMED, Ciudad de México, 6 de junio de 2016

atribuibles a alguien. Son circunstancias que forman parte del ejercicio médico. Esa diferencia, sutil pero trascendente, fue parte fundamental de la razón de ser de una instancia como la CONAMED. La medicina, hay que insistir, no es infalible, no es una ciencia exacta; los médicos no somos astrónomos, no podemos calcular con precisión qué va a pasar dentro de 200 millones de años en alguna constelación lejana a nuestro planeta. Nosotros lidiamos con seres humanos, organismos que se rigen por sus propias leyes, muchas de ellas aún insuficientemente entendidas.

Así pues, la medicina es una ciencia humana que oscila entre las ciencias biológicas y las ciencias sociales, con un componente subjetivo ineludible. Por eso hay que reconocer las diferencias entre los márgenes de error de la ciencia médica cuando hay que lidiar con factores inesperados, que a veces actúan a favor y a veces actúan en contra de una decisión clínica. Cuando el médico se halla frente a un problema complejo con algún paciente que se considera «complicado», con un diagnóstico incierto, aun la mejor decisión puede fallar. Por el contrario, pensemos también por un momento en cuántas cosas buenas se han descubierto en medicina por serendipia, cuando no se anticipaba que fuera a existir una asociación de eventos aparentemente desconectados entre sí, y de pronto un médico sagaz logra conectarlos y genera un nuevo conocimiento, descubre algo que ayuda al enfermo sin que de antemano se esperara que esto ocurriera.

Conviene, asimismo, reparar en el valor de las estadísticas. Si bien éstas no explican toda la realidad, sí reflejan una parte importante de ella. Por ejemplo: ¿cuál es el porcentaje de complicaciones esperado de una cirugía en pacientes con cardiopatías congénitas? Lo menciono porque recientemente, en el marco de un congreso internacional de cardiología, tuve oportunidad de conversar con algunos cirujanos reconocidos de grandes instituciones, como la *Johns Hopkins*, la *Mayo Clinic* y otras. Pregunté sobre sus estadísticas, sobre sus márgenes de error, porque aun en dichos institutos ocurren accidentes. Cierto, en proporciones menores, ya que concentran una mayor experiencia, cuentan con mejor tecnología y ofrecen adiestramientos más completos. Pero la cirugía de congénitos es una operación de alto riesgo en cualquier sitio, convinieron los expertos mundiales. Entonces, ¿hasta dónde podemos hablar de errores médicos cuando se está realizando un procedimiento de tan alta complejidad? ¿Se pueden considerar realmente errores? En el mismo sentido podría argumentarse: ¿acaso no ocurren reacciones farmacológicas no reportadas previamente? La iatrogenia es una cosa, los errores inevitables, los accidentes son otra. La iatrogenia es negligencia, es ignorancia, es evitable y puede llegar a ser criminal. Si ya se sabe que en ciertas condiciones algunos medicamentos no son compatibles y aun así se prescriben, estamos hablando de iatrogenia pura. Nada que ver, en mi opinión, con el error que puede cometer un cirujano en determinado momento, a pesar de su destreza, cuando enfrenta una complicación en el quirófano debido al alto grado de dificultad del problema que está tratando de resolver. ¿Quién juzga ese incidente? ¿Cómo debe evaluarse ante los ojos de la sociedad? ¿Hasta dónde hay responsabilidades?

La CONAMED ha avanzado en la tarea de entender estos asuntos, y qué bueno que así sea. Ésa es su misión. Ése fue el sustento de su decreto hace 20 años, después de aquella larga ruta en la que fuimos primero a la Academia Nacional de Medicina, la presentamos ahí, y luego publicamos una nota en la *Gaceta Médica de México* para darla a conocer[1]. Obviamente, lo que queríamos era generar una instancia que pudiera atender los problemas propios del ejercicio de la medicina, que fuera un apoyo para los médicos, pero que no encubriera la negligencia ni solapara la irresponsabilidad, menos aún la ignorancia; buscábamos un espacio que apoyara también a los enfermos pero capaz de impedir que prosperaran aquellas demandas o enjuiciamientos que no tenían un verdadero sustento. Esa instancia tendría que moverse en esa línea de prioridades. Hubo cierta inquietud por parte de un sector importante de la comunidad. Surgieron algunos debates interesantes que fueron bienvenidos. Éstos nos ayudaron a aclarar las bondades de un proyecto que no era «un tribunal diseñado para juzgar al gremio», como algunos insistían. Cuidado. Es así como se encienden las falsas alarmas, con argumentos que pueden parecer ciertos, sin serlo. Por fortuna, no prosperaron.

El nombre mismo tampoco fue fácil de concebir. Luego de darle vueltas al asunto, la visión de Jorge Carpizo (quien fue el gran impulsor del tema de los derechos humanos en el país, primero desde la UNAM y luego en la CNDH) nos ayudó mucho para saber cómo podíamos generar un organismo que no fuera percibido como una amenaza, que fuera aceptado por los médicos, los enfermos, las ONG, y que además ganara espacios en el terreno académico y social. El término *comisión* venía a modo mucho mejor que la palabra *tribunal*; la idea del *arbitraje* tuvo buena aceptación por ser

un término neutro. Todos esos matices se discutieron con vehemencia, con la participación de muchos, médicos y no médicos.

Rescaté la presentación que hice aquella vez en la Academia de Medicina (con diapositivas porque en aquel 1996 no había *PowerPoint*). Las comento ahora tal cual se presentaron. En una de ellas puede notarse que los objetivos de la CONAMED eran muy claros: «Robustecer el sistema de justicia social. Se trata fundamentalmente de un tema de justicia que busca mejorar la calidad de los servicios médicos, resolver de manera oportuna los conflictos, garantizar la imparcialidad». De ahí que en el decreto de creación se hiciera énfasis en la autonomía técnica. La CONAMED es autónoma, y debe seguir siendo autónoma, y las comisiones estatales también, más allá de que se trabaje en conjunto, como se ha venido haciendo, con academias, colegios, universidades, etc.

Otra diapositiva advertía que «el escrutinio social iba a ser de gran exigencia». En realidad luego nos percatamos de que no era un asunto de exigencia, sino de derechos, de derechos que debían atenderse, pues el proyecto rebasaba su componente de demanda social e incursionaba en otro de mayor complejidad con profundas consideraciones éticas. El ambiente que se vivía en ese momento era de acusaciones, de litigios y de abusos en un sentido y en otro, de demandas y contrademandas. Era, por tanto, necesario encontrar un espacio que diera lugar a los derechos del enfermo y también a los del médico. Aunque el contexto ha cambiado, todos estos propósitos siguen estando vigentes.

Otro de los elementos mencionados en el decreto de creación de la CONAMED es el referido a la cultura de la salud, pues desde entonces se insistía en que ésta debía estar orientada a la prevención, y no tanto al tratamiento. A mi juicio, en esta materia seguimos fallando, porque no hemos podido hacer de la cultura de la salud un elemento eficaz para evitar la enfermedad hasta donde sea posible y cuando sea factible. Una muestra inobjetable de ese fracaso en México (aunque no es exclusivo de nosotros) es el caso de la obesidad, el sobrepeso y los trastornos metabólicos. Si hubiéramos sido efectivos en eso, quizá el problema o sus dimensiones serían diferentes. En todo caso, es buen momento para retomar el asunto.

Dentro de las acciones decisivas de la CONAMED estuvo el nombramiento del Comisionado Presidente, fundamental porque le daba un sentido de jerarquía y de autoridad, junto con el de los 10 consejeros que incluía a los presidentes de las academias de medicina y cirugía. Cuando aquello empezó, la estructura administrativa, sencilla, estaba bien remunerada, al igual que los salarios de los médicos (que en esos tiempos se homologaron en todo el país). Hoy hay de nueva cuenta un gran rezago salarial. Para exigir un servicio de calidad debe haber una remuneración digna. Es un principio ineludible.

Desde su origen, la CONAMED ha contemplado el fortalecimiento de la alianza histórica entre médicos y pacientes como una meta con miras a mantenerse, incluso en medio de un escenario social cambiante y complejo. Ojalá se pudiera, además, recuperar la confianza en nuestras instituciones. Porque este país no se concibe sin la Seguridad Social. ¿Cómo ayudar a que el Seguro Social genere de nuevo ese gran ambiente de cariño, respeto y solidaridad, que ha menguado con los años? Lo mismo diría del ISSSTE y de la propia Secretaría de Salud, de todas las instituciones del sector, federales y estatales. No excluyo de la lista a los establecimientos privados, muchos de ellos sin los controles de calidad necesarios. Los únicos que podemos restaurar la confianza en las instituciones de salud (con la ayuda inconmensurable de nuestras compañeras de equipo, señaladamente las enfermeras, pero también los trabajadores sociales y los trabajadores administrativos), los únicos que podemos resarcir esa confianza en nuestra profesión, en nuestra competencia y en nuestras organizaciones, somos los médicos.

México requiere una buena dosis de confianza institucional. Y eso puede generarse a través de estímulos para quienes mejor se desempeñan: deberíamos premiar a los buenos, y no sólo sancionar a los no tan buenos o a los que fallan. Los seres humanos respondemos a estímulos, y eso ocurre en los ámbitos que van desde nuestra vida personal y familiar hasta nuestra vida institucional, pública o privada. Habría que estimular más el buen trabajo, y ésa también es tarea de la CONAMED, junto con la de seguir atendiendo quejas y buscar la conciliación, elemento esencial para dirimir conflictos. Y es que los seres humanos queremos resolver nuestros problemas. El principio básico es ése: si a alguien lo atendieron mal, o se siente mal atendido, en ocasiones basta con una buena explicación para que pueda quedar satisfecho el quejoso. Alguien tiene que dar esa buena explicación, y es ahí donde la CONAMED ejerce un papel crucial. Conciliar cuando se pueda, sancionar cuando se deba y eximir cada vez que las circunstancias lo ameriten.

Nuestra profesión ha tenido etapas formidables y en nuestro país hay ejemplos de grandes maestros

en diversas ramas de la medicina. El común denominador de los grandes arquitectos de la salud de este país ha sido su postura ética ante la vida. Mientras preservemos esto, mientras no se pierda de vista que el médico tiene que ser ante todo un ente social ético, con principios y en congruencia con los valores que son propios a la profesión, esa alianza con sus enfermos, aun en entornos cambiantes, seguirá siendo efectiva en el ejercicio profesional. Cuando un médico defiende los derechos de sus enfermos, está defendiendo sus propios derechos.

Comento una diapositiva más de aquellos tiempos. Ignoro cómo ha avanzado el fortalecimiento de las comisiones estatales. Las comisiones estatales las empezamos también en 1996, pero ya no teníamos suficientes recursos, y había que generar un sistema de estímulos para que a la CONAMED llegarán no sólo las quejas sino también los comentarios positivos del trabajo realizado. Creo que ésta sigue siendo una asignatura pendiente, no hay que olvidarla.

Si bien aún hay mucho por alcanzar y resolver, al hacer un balance objetivo no puedo más que sentirme satisfecho al atestiguar que esta tarea sensible y delicada ha dado resultados. Estoy cierto que el nuevo Comisionado, el Dr. Onofre Muñoz Hernández, miembro titular de la Academia Nacional de Medicina, profesor de la UNAM, intachable funcionario del IMSS, tiene los atributos para conducir los destinos de la CONAMED: experiencia, conocimiento amplio, temperamento para conciliar y tomar decisiones, actitud ética, perspectiva académica. Quienes se han mantenido en la CONAMED durante estos 20 años deben ser los primeros en recibir un amplio reconocimiento. Su labor ha sido fundamental para preservarla. Y es que en México hacen falta más instituciones que no sean efímeras, como si fueran modas que pasan o que desaparecen, no porque no funcionen, sino porque concluyó el sexenio en el que se crearon. Por fortuna hay proyectos que están por encima de esas mezquindades y asumen que no todo debe depender de una agenda o un calendario partidista. En materia de salud, se requieren instituciones sólidas que perduren, que se perfeccionen con una visión de largo aliento para servir mejor al país. Hacer las cosas lo mejor posible es la clave de la calidad, tratar de hacerlas cada vez mejor es el secreto de la excelencia. Tal es el reto que la CONAMED tiene por delante.

Bibliografía

1. Ramón-de la Fuente J. [Presentation of the National Commission of Medical Arbitration]. Gac Med Mex. 1996;132(4):357-8.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:730-3

Osteoradionecrosis (ORN) mandibular como efecto colateral del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello: factores que la inducen

José Francisco Gallegos-Hernández, Alejandro Reyes-Vivanco, Héctor Arias-Ceballos, Gerardo Gabriel Minauro-Muñoz, Alma Lilia Ortiz-Maldonado, Daniel Israel García-Ruiz y Martín Hernández-Sanjuán*

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI), IMSS, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: *La ORN de la mandíbula es una complicación relativamente frecuente en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a tratamiento con radioterapia o con quimio-radioterapia concomitante. Se caracteriza por la exposición del hueso mandibular, ya sea en la boca o en la piel facial, sin que haya mejoría con tratamiento conservador durante 6 meses. Los factores desencadenantes son la extracción dental posterior a la radioterapia de cabeza y cuello, y la falta de profilaxis dental antes del tratamiento.* **Material y métodos:** *Estudio retrospectivo observacional que analiza la incidencia y los factores etiológicos de la ORN en 250 pacientes sometidos a radioterapia o tratamiento combinado del área cervicofacial entre 2002 y 2010.* **Resultados:** *Se incluyeron 25 pacientes (10%). La rama horizontal fue el área mas afectada, seguida por el arco anterior. Los factores asociados fueron: etapa (T4a y T4b), localización del tumor (cavidad oral), extracción dental antes o tras la radioterapia y el momento de la radioterapia (preoperatoria o postoperatoria). El 50% tuvieron asociación a extracción dental. Solo cinco pacientes tuvieron control con medidas conservadoras, 20 requirieron algún tipo de mandibulectomía y tres fueron candidatos a reconstrucción, que se efectuó con trasplante libre de peroné; ninguno recibió tratamiento en cámara hiperbárica.* **Conclusiones:** *Los datos sugieren que la ORN tiene un origen multifactorial. La prevención es la mejor alternativa e incluye profilaxis dental pretratamiento y evitar extracciones dentarias. El seguimiento estrecho y la vigilancia son importantes para identificar la ORN tempranamente. La mayoría de los pacientes requieren la resección mandibular como tratamiento definitivo.*

PALABRAS CLAVE: *Osteoradionecrosis. Cancer oral. Cáncer de cabeza y cuello.*

Abstract

Introduction: *Osteoradionecrosis of the mandible is a relatively common complication in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy or concomitant chemoradiotherapy, characterized by exposure of the mandibular bone either in the mouth or in the facial skin, with no improvement with conservative treatment for six months. The risk factors are radiotherapy*

Correspondencia:
*José Francisco Gallegos-Hernández
Servicio de Tumores de Cabeza y Cuello
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Av. Cuauhtémoc, 330
Col. Doctores
C.P. 06725, Ciudad de México, México
E-mail: gal61@prodigy.net.mx

Fecha de recepción: 12-08-2015
Fecha de aceptación: 07-11-2015

in head and neck region, lack of dental prophylaxis before treatment and dental extraction. **Material and methods:** *Retrospective observational study analyzing incidence and etiologic factors of osteoradionecrosis in 250 patients undergoing radiotherapy or combined treatment of cervicofacial area between 2002 and 2010.* **Results:** *25 patients were included; the horizontal branch was the most affected area, followed by the anterior arch. Associated factors were: stage (T4a and T4b), tumor location (oral cavity), dental extraction pre or post-radiotherapy, and radiotherapy time (pre-or postoperative); 72% had association with tooth extraction. Only five patients had control with conservative measures, and 20 required some type of mandibulectomy, only three of them were candidates for reconstruction with fibular free flap; none received treatment in a hyperbaric chamber.* **Conclusions:** *The data suggest that osteoradionecrosis has a multifactorial origin, and prevention is the best alternative and includes pretreatment dental prophylaxis to avoid tooth extractions and close monitoring and surveillance in order to identify early osteoradionecrosis. Most patients require mandible resection as definitive treatment.* (Gac Med Mex. 2016;152:730-3)

Corresponding author: *José Francisco Gallegos-Hernández, gal61@prodigy.net.mx*

KEY WORDS: *Osteoradionecrosis. Oral cancer. Head and neck cancer.*

Introducción

La ORN es una de las complicaciones del tratamiento del cáncer cervicofacial más graves; es una lesión grave causada en forma retardada por el tratamiento con radioterapia o por la asociación de quimioterapia y radioterapia, caracterizada por necrosis ósea prácticamente irreversible. Puede haber exposición de la mandíbula, ya sea en la boca, en el cuello o en la piel facial, o en ambos sitios, y existir comunicación entre la cavidad oral y el exterior[1,2]. La evolución se caracteriza por estabilización por mucho tiempo de la lesión o bien por progresión y complicaciones mas graves aún, como formación de abscesos profundos en el cuello y sepsis. Causa un importante deterioro de la calidad de vida y es potencialmente letal.

En general, la ORN se caracteriza por la secuencia radiación-trauma-exposición ósea[3], y es más frecuente a partir de una dosis de 55Gy[4].

El tratamiento clásicamente recomendado ha sido agresivo y suele ser mutilante para el paciente[5], antibioticoterapia, oxígeno hiperbárico y mandibulectomía. Sin embargo, la meta en el tratamiento de esta complicación debe ser evitarla, y para ello el factor más importante son los cuidados dentales periterapéuticos y la profilaxis dental[6,7].

La prevalencia de la ORN varía entre menos del 1% y hasta el 56%, y diversos factores han sido asociados a su aparición[4]. Existen factores sistémicos, como el estado nutricional, la diabetes mellitus y el déficit nutricional; factores locales, como la etapa del tumor, la cercanía de este a la mandíbula y la higiene oral deficiente; y factores quirúrgicos, como la resección parcial mandibular durante la resección neoplásica, de desvascularización mandibular durante la disección del cuello y la ligadura de la arteria facial durante cirugía de rescate. Sin embargo, probablemente los factores que mayor importancia tienen son la extracción dentaria posterior a la radioterapia y el traumatismo óseo constante en pacientes previamente radiados, sobre todo cuando recibieron más de 55 Gy. La mandíbula es el hueso más afectado del macizo centrofacial debido al daño endotelial de las arterias que la irrigan en forma intraósea y difusa; su irrigación es relativamente escasa y fácilmente lesionada. La maxila, por el contrario, tiene una irrigación mayor, por lo que la ORN es menos frecuente[4,5].

En torno a un tercio de las ORN se producen espontáneamente y no tienen un factor desencadenante.

El objetivo del presente es conocer la evolución de un grupo de pacientes con ORN asociada a tratamiento con radiación o quimioterapia asociada con radiación por carcinoma epidermoide originado en las mucosas de cabeza y cuello.

Material y métodos

Estudio retrospectivo y observacional que evalúa clínicamente la evolución de un grupo de pacientes que, habiendo sido tratados con radioterapia o con asociación de quimioterapia y radioterapia por carcinoma epidermoide del área de cabeza y cuello, presentaron ORN.

Se identificaron 250 pacientes sometidos a radioterapia radical al área cervicofacial por neoplasias originadas en las mucosas de la vía aérea-digestiva superior; de ese grupo se seleccionaron aquellos que durante su seguimiento presentaron algún grado de ORN.

Se evaluó la dosis media de radioterapia recibida, el grado de ORN, la media de tiempo en que la presentaron,

el tratamiento recibido y la evolución que tuvieron con una media de seguimiento de 3 años.

Resultados

Un total de 250 pacientes que recibieron radioterapia al área cervicofacial, asociada o no a quimioterapia, pudieron ser evaluados en un período de 8 años, entre 2002 y 2010. De ellos, 25 (10%) presentaron algún grado de ORN. Todos los pacientes tuvieron como diagnóstico oncológico un carcinoma epidermoide del área de cabeza y cuello, y ninguno recibió en forma rutinaria profilaxis dental pretratamiento. Fueron 15 mujeres y 10 hombres, con una media de edad de 57 años.

El promedio de tiempo entre la radioterapia y el diagnóstico de ORN fue de 2 años, con un rango de 4 meses a 4 años.

Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. La gran mayoría de ellos presentaron ORN de la rama horizontal mandibular (60%) y en forma bicortical (64%), grados 2 y 3 de la clasificación de Epstein[8]. Ocho (32%) presentaron fístula orocutánea en algún momento de la evolución. El 60% de los pacientes recibieron la radioterapia en forma postoperatoria y en el 28% el tratamiento se asoció a quimioterapia.

Los factores que se asociaron a la aparición de ORN fueron la extracción dentaria (72%), seguida del curetaje óseo (12%). En el 16% de los pacientes, el diagnóstico no pudo ser asociado a ningún factor desencadenante (Tabla 2).

El primer tratamiento en todos los pacientes fue con intento conservador y recibieron antiinflamatorios, tratamiento tópico bucal y antibioticoterapia en diversos esquemas, además de curetaje quirúrgico y drenaje cuando esto fue necesario. Ninguno recibió terapia en cámara hiperbárica.

Finalmente, solo cinco pacientes pudieron conservar la continuidad mandibular, todos ellos con ORN limitada (unicortical).

En 20 pacientes el tratamiento conservador no fue exitoso y tuvieron que ser sometidos a algún tipo de resección mandibular: 16 a hemimandibulectomía y cuatro a mandibulectomía segmentaria y reconstrucción con colgajo libre de peroné. De ellos, dos fueron exitosos y uno presentó necrosis del colgajo (este paciente no pudo ya ser reconstruido por segunda ocasión).

En una paciente, la ORN inicial fue unilateral y se sometió a hemimandibulectomía, pero 8 meses después presentó progresión de la ORN a la mandíbula remanente y requirió completar la mandibulectomía total, con reconstrucción de partes blandas con colgajo pediculado de pectoral.

Cuatro pacientes de los 20 operados requirieron un colgajo de gran pectoral para la oclusión del déficit de mucosa oral o de piel facial.

Tabla 1. Características clínicas de 25 pacientes con ORN. El cuadro fue más frecuente en pacientes que habían recibido más de 65Gy

Características	Pacientes n (%)
Rama horizontal	15 (60%)
Sínfisis	7 (28)
Ángulo y rama ascendente	3 (12)
Dosis < 65 Gy	20 (80)
Dosis > 65 Gy	5 (20)
T2	4 (16)
T3	5 (20)
T4A	9 (36)
T4B	7 (28)
Tumor originado en cavidad oral	19 (76)
Tumor originado en orofaringe	6 (24)
Lesión unicortical	3 (12)
Lesión bicortical	16 (64)
Lesión córtico-medular	6 (24)
Radioterapia preoperatoria	2 (8)
Radioterapia postoperatoria	15 (60)
Radio-quimioterapia	7 (28)
Epstein 2	10 (40)
Epstein 3	15 (60)

Tabla 2. El factor desencadenante más frecuente de la ORN es la extracción dental posterior a la radioterapia

Factor desencadenante	Pacientes n (%)
Extracción dentaria	18 (72)
Tratamiento quirúrgico (curetaje)	3 (12)
Sin factor desencadenante	4 (16)

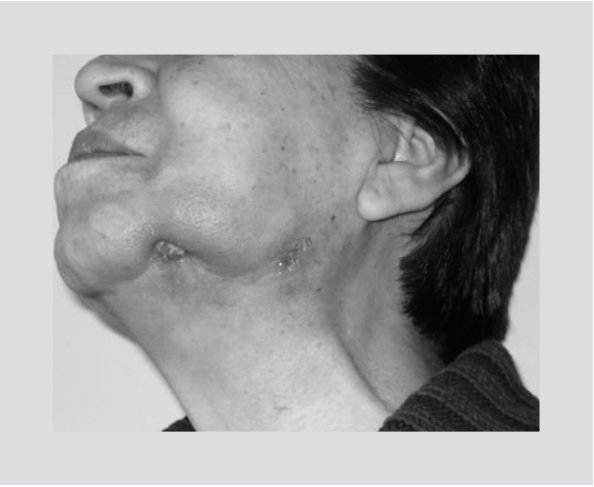


Figura 1. *ORN de la rama horizontal y el arco anterior en una paciente con antecedente de carcinoma epidermoide del piso de la boca, cT4b (corresponde a una clasificación Epstein 3).*

No hubo mortalidad perioperatoria y ningún paciente presentó absceso en el cuello ni sepsis secundaria a la ORN.

Discusión

La ORN es una complicación grave, afortunadamente poco frecuente, que se presenta en pacientes que han recibido mas de 55 Gy de radiación al área de cabeza y cuello. Hasta un 30% de las ORN se presentan en forma espontánea[4], aunque existen factores desencadenantes, como la extracción dental (el mas importante), la mala higiene bucal y el traumatismo local.

Puede presentarse meses o años después de finalizado el tratamiento de radiaciones; en la presente serie, la media de presentación fue de 2 años. No obstante, un paciente sometido a tratamiento con radioterapia en esta área tiene riesgo elevado de por vida para presentar ORN.

Lo más importante en el tratamiento de la ORN es su prevención primaria[6] (profilaxis dental previa al tratamiento con radiaciones, higiene bucal adecuada, cuidados dentales posteriores al tratamiento y evitar extracciones dentales), ya que la terapéutica posterior es compleja, difícil y en ocasiones decepcionante. El tratamiento antibiótico, tanto sistémico como local, así como las desbridaciones, los lavados quirúrgicos y la secuestrectomía, solo son útiles en las fases iniciales; en etapas avanzadas, la mayoría de los pacientes requiere resección ósea mandibular. En la presente serie, solo cinco pacientes pudieron preservar la continuidad mandibular con funcionalidad adecuada.

Se debe evitar cualquier tipo de curetaje o resección parcial ósea de la mandíbula cuando no es estrictamente necesario, ya que puede ser un factor desencadenante de ORN.

En pacientes con antecedentes de radiación al área de cabeza y cuello es importante el seguimiento y la vigilancia estrechos para identificar datos incipientes de ORN, con el objeto de disminuir la posibilidad de cirugía mutilante.

Recientemente, el grupo del Hospital de Saint Louis, en París, reportó resultados muy alentadores con respuestas objetivas en todos los pacientes tratados con el protocolo PENTOCLO[9], que incluye pentoxifilina, tocoferol, ciprofloxacino y clodronato. Todos los pacientes tuvieron mejoría evidente con tratamiento a largo plazo (9 meses). Nosotros hemos iniciado dicho tratamiento en al menos tres pacientes con ORN Epstein 2, obteniendo hasta el momento solo estabilidad del proceso, aunque con un seguimiento corto.

Con el advenimiento de esta terapéutica probablemente el pronóstico en estos pacientes sea mejor combinando desbridación, secuestrectomía y la asociación medicamentosa. De todos modos, hasta el momento la mejor alternativa es la prevención, la instrucción al paciente en relación a cuidados de la cavidad oral, el seguimiento estrecho y la educación para la salud en profesionales de primer contacto en el cuidado dental (odontólogos), para evitar al extremo las extracciones dentarias en áreas con antecedentes de radioterapia[9,10].

Bibliografía

1. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer thedrapy; from cancer treatment to survivorship. CA Cancer J Clin. 2012;62:400-22.
2. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis - a review of current concepts in refining the extent of the disease and a new classification proposal. Br J Oral Maxilofac Surg. 2014;52:392-5.
3. Perrier M, Moeller P. Osteoradionecrosis. A review of the literature. Schweiz Monatschr Zahnmed.1994;104:271-7.
4. Shah JP. Oncologic dentistry, maxillofacial prosthetics and implants En: Shah JP, Patel SG, Singh B, editores. Head and neck surgery and oncology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby. p. 752-71.
5. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. J Oral Maxilofac Surg. 1983;41:351-7.
6. Moore, Burke MC, Fenlon MR, Banerjee A. The role of general dental practitioner in managing the oral care of head and neck oncology patients. Dent Update. 2012;39:694-6.
7. Márquez-Santana TG, Díaz-Aguirre CM, Echeverría y Pérez E, Malpica-Sánchez EB. Osteoradionecrosis: experiencia en el Hospital General de México. GAMO 2011;10:269-277.
8. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80:832-9.
9. Chon JK, Jang JY, Lee GJ, Jeong HS, Son YI, Bek C-H. Comprehensive management of osteoradionecrosis after radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. 5th International Conference on Head and Neck Cancer. IFHNOS. New York; 2014. Poster 0845.
10. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis alter head and neck radiation: systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;113:54-69.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:734-40

GACETA MÉDICA DE MÉXICO **ARTÍCULO ORIGINAL**

Comparación del consumo de oxígeno pico y la pendiente VE/VCO_2 entre niños con y sin insuficiencia cardiaca (IC)

Hermes Ilarraza-Lomelí[1], Irma Miranda Chávez[2], Javier Castañeda-López[1], Rafael Chávez-Domínguez[3], Carlos Felipe Barrera-Ramírez[4], Marianna García-Saldivia[1], María Dolores Rius-Suárez[1] y Alfonso Buendía-Hernández[2]*

[1]Servicio de Rehabilitación Cardiaca y Medicina Física; [2]Departamento de Cardiología Pediátrica; [3]Departamento de Epidemiología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; [4]Departamento de Cardiología, Hospital La Concepción, Saltillo, Coah. México

Resumen

La IC es un problema de salud, asociada a discapacidad y mortalidad. El médico puede estratificar el riesgo en estos casos al utilizar la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP). En los niños, esto ha sido muy poco estudiado. El propósito de este estudio fue comparar el consumo máximo de oxígeno (VO_2) pico y la pendiente de ventilación-producción de dióxido de carbono (VE/VCO_2) entre niños con IC y niños sin cardiopatía (CTRL). **Material y métodos:** *Treinta y ocho niños con IC se compararon con 194 niños sin cardiopatía. Todos realizaron una PECP, limitadas por síntomas y con protocolo en rampa. Las diferencias entre grupos se compararon mediante la prueba de ji al cuadrado, t de Student y ANOVA. Todo valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.* **Resultados:** *Los niños con IC tuvieron mayor edad, talla y prevalencia del género masculino. Los niños con IC tuvieron un menor VO_2 pico (27 ± 10 mlO_2/kg/min) en comparación con el grupo CTRL (37 ± 10 mlO_2/kg/min); $p < 0.001$. La VE/VCO_2m fue mayor en el grupo con IC (31 ± 4) que en el control (28 ± 6); $p < 0.001$.* **Conclusión:** *Los niños con IC mostraron un VO_2 pico menor y una pendiente VE/VCO_2 más elevada que su contraparte sin cardiopatía.*

PALABRAS CLAVE: *Prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Insuficiencia cardiaca. Niños. Consumo de oxígeno. VE/VCO_2.*

Abstract

Heart failure is a health problem associated with disability and mortality. Physicians may stratify the risk of adult patients with heart failure using a cardiopulmonary exercise testing. Until now, in childhood this evaluation has been poorly used. The purpose of this study is to compare the peak oxygen uptake and minute ventilation/carbon dioxide production slope among children with heart failure versus children without heart disease (control). **Methods:** *Thirty-eight children with heart failure were compared with 194 children without heart disease. All of them performed cardiopulmonary exercise testing using a symptom-limited ramp protocol. Differences between groups were compared using Chi-squared test, Student's t test, or ANOVA. Any value of $p < 0.05$ was considered significant.* **Results:** *Children with heart failure were older, taller, and with a higher prevalence of male gender. This group had also a lower peak oxygen uptake (27 ± 10 ml O_2/kg/min) compared to the*

Correspondencia:
*Hermes Ilarraza-Lomelí
Servicio de Rehabilitación Cardiaca y Medicina Física
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Juan Badiano, 1
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan
C.P. 14080, Ciudad de México, México
E-mail: hermes_ilarraza@yahoo.com

Fecha de recepción: 02-09-2015
Fecha de aceptación: 17-09-2015

control group (37 ± 10 ml O_2/kg/min); p < 0.001. The minute ventilation/carbon dioxide production was higher in the heart failure group (31 ± 4) than in controls (28 ± 6); p < 0.001. **Conclusion:** *Children with heart failure showed lower peak oxygen uptake and higher minute ventilation/carbon dioxide production slope than the control group.* (Gac Med Mex. 2016;152:734-40)
Corresponding author: *Hermes Ilarraza-Lomelí, hermes_ilarraza@yahoo.com*

KEY WORDS: *Cardiopulmonary exercise testing. Children. Heart failure. Oxygen uptake. VE/VCO_2.*

Introducción

La IC es un síndrome clínico que se acompaña de disfunción ventricular izquierda, usualmente progresiva, y es la etapa final de la mayoría de las cardiopatías. La IC tiene una elevada mortalidad a mediano y corto plazo, y se asocia estrechamente con una baja calidad de vida[1]. La presentación clínica de la IC suele variar con relación al grupo de edad y es el resultado de alteraciones fisiopatológicas entre fenómenos circulatorios, neurohormonales y moleculares[2]. Todo esto culmina en la incapacidad del corazón para satisfacer la demanda metabólica de oxígeno en los tejidos[3].

En la actualidad, los pacientes pueden beneficiarse de diversas opciones de tratamiento, que pueden incluir dispositivos de terapia eléctrica, asistencia ventricular o trasplante cardiaco[4]. El número limitado de donadores de corazón hace que la estratificación del riesgo en los probables receptores del injerto sea imperativa[5]. Para tal efecto se han generado nuevas herramientas que pueden evaluar estos pacientes desde un punto de vista anatómico-funcional por métodos de imagen, o bien desde una perspectiva bioquímica-metabólica mediante el uso de diversas técnicas, como la PECP[6]. En los adultos, esta prueba es ampliamente utilizada para la estratificación del riesgo en IC, y las variables con mayor poder pronóstico[7-9] son el bajo VO_2 pico y una elevada VE/VCO_2.

El estudio de niños con IC ha quedado, desde sus orígenes, a la zaga del realizado en la población de adultos. Si bien la primera descripción clínica de la IC fue publicada por Francesco Ippolito Albertini en su obra *Affectionibus cordis*[10], en 1726, no fue hasta 100 años después cuando se describieron los síntomas de IC en los niños[4]. Las guías de práctica clínica orientadas al diagnóstico y manejo del niño con IC mencionan que, a diferencia de los adultos, la PECP es una herramienta subutilizada. Esto es debido, en parte, a que su aplicación en este grupo de edad es relativamente reciente y la evidencia sobre su capacidad pronóstica es aún reducida[4-6,11]. En la literatura no encontramos ningún estudio que compare las PECP de niños con IC con las de niños sin cardiopatía.

El propósito de este estudio fue comparar el desempeño cardiopulmonar, concretamente manifiesto en los valores de VO_2 pico y VE/VCO_2, de niños con IC y de niños sin cardiopatía (CTRL).

Material y métodos

Un grupo de niños con IC y baja fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI < 50%) fue enviado del servicio de cardiología pediátrica al servicio de rehabilitación cardiaca para la realización de una PECP. En cada caso se obtuvo el consentimiento informado por parte de los padres o tutores de cada uno de los niños, que estuvieron presentes durante las pruebas.

Se utilizó un equipo Schiller CS200® y una banda sin fin (Trackmaster®) con un protocolo de esfuerzo de carga incremental en rampa, cuyas características en detalle ya han sido previamente publicadas[10]. Antes de realizar la prueba se adquirió un electrocardiograma convencional de 12 derivaciones y se realizó una espirometría en reposo. Los electrodos para el registro electrocardiográfico se colocaron acorde al esquema de Mason Likar y la piel se preparó inicialmente frotándola con una torunda alcoholada, para posteriormente realizar una fina descamación de la capa superficial de la piel mediante un papel abrasivo. Se corroboró que la impedancia eléctrica de la piel fuera menor a 5,000 Ω antes de realizar cada prueba. La frecuencia cardiaca (FC) y la presión arterial se registraron en reposo, cada minuto durante el esfuerzo y a 1, 3, 5 y 8 minutos de la recuperación. Se utilizó un baumanómetro aneroide calibrado y el tamaño del brazalete fue adecuado a la circunferencia del brazo del niño[12]. Se registró la presencia de arritmias, anormalidades del segmento ST o alteraciones en la conducción.

Para la PECP se utilizó un equipo automatizado de análisis de gases (PowerCube®) que midió el volumen, el flujo de aire espirado y la concentración fraccionada de oxígeno y dióxido de carbono. El equipo se calibró

antes de cada prueba según las especificaciones del fabricante. La medición de gases se realizó ventilación a ventilación y se registró un promedio cada 30 segundos. Se utilizó una máscara facial para la recolección del aire espirado, del tamaño adecuado para cada paciente, cuidando que no se presentaran fugas durante la prueba. La PECP comenzó con un periodo de 3 minutos de reposo, momento en que se registraron las mediciones basales de las variables cardiopulmonares. Posteriormente todos los niños realizaron el mismo protocolo de esfuerzo, con un incremento estimado de 1 MET por minuto[7,10,13]. A los padres se les pidió que entusiasmaran a sus hijos para que realizaran en mayor esfuerzo físico posible. Una vez que se alcanzó el máximo esfuerzo, los niños continuaron caminando durante 3 minutos a una velocidad de 2 km/h y sin inclinación. Después de esto, todos descansaron en posición supina durante 5 minutos más. En todos los casos se contó dentro de la sala con un desfibrilador y un equipo completo para reanimación cardiopulmonar.

La FC se obtuvo directamente de la señal electrocardiográfica y su valor en reposo se registró después de que el niño permaneció sentado 3 minutos. La FC pico fue el valor más alto observado durante el ejercicio. La FC de reserva se calculó al restar la FC de reposo de la FC pico. La recuperación de la FC se obtuvo al sustraer la FC durante el primer minuto de la recuperación a la FC pico. La FC máxima predicha (teórica) se calculó conforme a la fórmula adecuada a la población pediátrica[10]. El índice de presión arterial sistólica en ejercicio se calculó al dividir la presión arterial sistólica (PAS) durante el máximo esfuerzo entre la PAS de reposo. La recuperación de la PAS se obtuvo al dividir la PAS del tercer minuto entre la PAS al primer minuto de la recuperación. El consumo miocárdico de oxígeno se calculó indirectamente a partir del doble producto (FC × PAS).

En la PECP se registraron las siguientes variables: volumen minuto (VE), cociente respiratorio, VO_2pico, umbral aeróbico-anaeróbico, VE/VCO_2, tiempo de recuperación del VO_2 y poder cardiaco durante el ejercicio[14].

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en los casos con IC fueron comparados con los correspondientes al grupo control de niños sin cardiopatía[10]. Las variables nominales y categóricas fueron presentadas como frecuencias y porcentajes, y comparadas utilizando la prueba de ji al cuadrado o la prueba exacta de Fischer. Las variables continuas con distribución normal se presentaron como media y desviación estándar. Se utilizó la prueba *t* para muestras independientes y la de ANOVA de una sola vía para comparar aquellas variables continuas con distribución gaussiana (prueba de Kolmogorov-Smirnov), mientras que aquellas sin distribución normal se compararon con la prueba de U de Mann-Whitney. Las variables fueron estudiadas mediante gráficos de dispersión y se realizó el análisis bivariado. Los valores de r y p se obtuvieron mediante la prueba de Pearson. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Un total de 38 pacientes con IC fueron comparados con un grupo de 194 niños sin cardiopatía. Las características demográficas de ambos grupos se presentan en la tabla 1. Los niños con IC, estadísticamente, tuvieron mayor edad, talla y prevalencia del género masculino. La FEVI fue significativamente menor en los niños con IC. En la tabla 2 se muestran las cardiopatías prevalentes en el grupo de pacientes con IC y la medicación que recibían. La cardiopatía subyacente más frecuentemente observada fue la miocardiopatía dilatada idiopática (68%), seguida de las cardiopatías congénitas acianógenas (21%) y las cianógenas (11%).

Al evaluar el comportamiento cardiovascular de los niños durante la PECP (tabla 3) se observó que los pacientes con IC presentaron un deterioro significativo del tiempo de ejercicio (23%), la FC pico (12%), la FC de reserva (17%), la recuperación de la FC (23%), la respuesta de la PAS (24%) y las puntuaciones de Veteranos y Duke, en comparación con el grupo CTRL. Los pacientes con IC también mostraron una disminución estocásticamente significativa en el VO_2, tanto en el umbral aeróbico-anaeróbico (20%) como al máximo esfuerzo (27%), así como una VE/VCO_2 más elevada (11%) y una recuperación postesfuerzo del VO_2 más prolongada (43%) (Figs. 1 y 2).

Discusión

La IC en niños es un problema de salud. Algunos estudios muestran que las enfermedades del corazón constituyen el 61% de los egresos hospitalarios en la población pediátrica, y que el 82% de ellos tuvieron el diagnóstico de IC[15]. Además, los niños con IC crónica tienen un alto riesgo de mortalidad a mediano plazo y

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con IC y de los niños sin cardiopatía

Variables	Todos	IC	Sin cardiopatía	p
Pacientes (n)	232	38	194	-
Edad (años)	11.7 ± 4	13.7 ± 4	11.3 ± 4	< 0.01
Masculino (n, %)	135 (58%)	15 (40%)	120 (62%)	< 0.05
Peso (kg)	45 ± 20	46.8 ± 18	44.7 ± 20	ns
Talla (m)	1.47 ± 0.22	1.54 ± 0.2	1.46 ± 0.22	< 0.05
IMC (kg/m^2)	19.7 ± 4	18.8 ± 4	19.8 ± 4	NS
FEVI (%)	53 ± 17	35 ± 12	64 ± 6	< 0.001

Las variables se expresan como media ± desviación estándar o en frecuencia y porcentaje, según corresponda.
El valor de p corresponde a la comparación entre los pacientes con insuficiencia cardiaca y los niños sin cardiopatía.
IC: insuficiencia cardiaca; IMC: índice de masa corporal; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; NS: no significativo.

Tabla 2. Pacientes con IC: cardiopatías asociadas y tratamiento

Variables	n (%)
Pacientes	38 (100%)
Patologías asociadas	
Miocardiopatía dilatada idiopática	26 (68%)
Cardiopatía congénita acianógena	8 (21%)
Cardiopatía congénita cianógena	4 (11%)
Medicación	
IECA	26 (68%)
Espironolactona	24 (63%)
Beta-bloqueador	19 (50%)
Diuréticos del asa	16 (42%)
Digoxina	16 (42%)
Antiagregante plaquetario	13 (34%)
Antiarrítmicos	5 (13%)
Nitratos	2 (5%)
Hipolipidemiantes	1 (3%)

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

la PECP es una herramienta sumamente útil para su estratificación. Este es el primer estudio que compara los resultados de la PECP en pacientes con IC y en niños sin cardiopatía.

Inicialmente demostramos que se pueden realizar PECP máximas y limitadas por síntomas de manera segura y efectiva en niños, incluso hasta de 4 años de edad. Además, pudimos observar que existe un evidente deterioro en el comportamiento cardiopulmonar durante el ejercicio en los niños con IC en comparación con sus contrapartes sin cardiopatía.

Existen dos estudios publicados que evalúan la utilidad de la PECP en niños con IC. El primero fue un estudio realizado por Guimarães, et al.[16] en el que se evaluó un grupo de niños con IC mediante PECP, y se agruparon con relación a la incidencia o no de algún desenlace clínico combinado (muerte o trasplante cardiaco). El segundo estudio fue llevado a cabo por Giardini, et al.[5], quienes estudiaron la asociación de las variables de la PECP con el pronóstico a largo plazo (32 meses). Ninguno de estos autores comparó sus resultados con un grupo control.

En nuestra población estudiada, los pacientes con IC realizaron una menor carga de trabajo (tiempo de ejercicio en banda) que los niños del grupo control, la cual también fue menor que lo publicado por Guimarães, et al.[16], ya que ellos reportaron hasta 19 minutos de ejercicio, en contraste con los 8 minutos que observamos en nuestros pacientes. Este fenómeno puede obedecer a que tanto el protocolo de esfuerzo como la edad de los pacientes fueron diferentes. En tanto, Giardini, et al.[5] reportaron que la carga de trabajo en cicloergómetro fue de alrededor de 115 watts, lo que es difícilmente comparable con lo realizado en las pruebas con tapete deslizante.

Hablando sobre el comportamiento de la FC, los pacientes que estudiamos tuvieron una inapropiada respuesta cronotrópica, alcanzando una FC pico de 159 lpm, valores que mediaron los reportados por Guimarães, et al.[16] (152 lpm) y Giardini, et al.[5] (163 lpm). En ninguna de las investigaciones previas se reporta el comportamiento de la recuperación de la FC, una variable que expresa tanto la regulación del sistema nervioso autónomo como los cambios observados en el débito de oxígeno. En este estudio observamos una franca disminución

Tabla 3. Comparación del comportamiento cardiopulmonar entre los niños con IC y los controles sin cardiopatía. Las diferencias observadas entre ambos grupos son estadísticamente significativas en la mayoría de los resultados, particularmente en aquellas variables pronósticas de supervivencia, como el tiempo de ejercicio, el VO_2 pico, la VE/VCO_2 y las puntuaciones ergométricas de Duke y Veteranos

Grupos	IC	Sin cardiopatía	p
Tiempo de ejercicio (min)	8 ± 3	10.5 ± 2	< 0.001
FC reposo (lpm)	85 ± 15	90 ± 17	NS
FC pico (lpm)	159 ± 24	179 ± 16	< 0.001
PAS reposo (mmHg)	92 ± 11	97 ± 16	< 0.01
PAS pico (mmHg)	114 ± 25	128 ± 25	< 0.01
PAD reposo (mmHg)	62 ± 8	62 ± 13	NS
PAD pico (mmHg)	73 ± 13	73 ± 14	NS
DP reposo (lpm*mmHg*1000)	7.8 ± 1.7	8.7 ± 1.9	< 0.01
DP pico (lpm*mmHg*1000)	18.4 ± 5.5	23.2 ± 5.3	< 0.01
FC reserva (lpm)	74 ± 24	89 ± 22	< 0.001
Recuperación FC (lpm)	24 ± 14	31 ± 13	< 0.01
Respuesta PAS	1.25 ± 0.2	1.33 ± 0.2	< 0.05
Recuperación PAS	0.98 ± 0.1	0.92 ± 0.1	< 0.01
Puntuación VA	–1.45 ± 4.2	–10.2 ± 4	< 0.001
Puntuación Duke	7.6 ± 4	10.4 ± 3	< 0.001
RQ pico	1.11 ± 0.1	1.12 ± 0.1	NS
VO_2 UAA (ml/kg/min)	21.1 ± 9	26.4 ± 8	< 0.001
VO_2 pico (ml/kg/min)	27 ± 10	37 ± 10	< 0.001
VE/VCO_2	31 ± 4	28 ± 6	< 0.01
MVO_2 (mlO_2/kg/100 g)	19.5 ± 8	26.1 ± 7	< 0.001
RVO_2 (s)	201 ± 86	140 ± 94	< 0.001

IC: insuficiencia cardiaca; FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; NS: no significativo; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; DP: doble producto; VA: Veteranos; RQ: cociente respiratorio; VO_2: consumo máximo de oxígeno; UAA: umbral aeróbico-anaeróbico; VE/VCO_2: pendiente de ventilación-producción de dióxido de carbono; MVO_2: consumo miocárdico de oxígeno; RVO_2: recuperación del consumo de oxígeno.

de la recuperación de la frecuencia cardiaca (RFC) en los pacientes con IC, en comparación con los controles.

Al analizar la tolerancia máxima al ejercicio, pudimos observar que en los pacientes con IC se presentó un franco deterioro del VO_2 pico (27 mlO_2/kg/min) en comparación con los controles (37 mlO_2/kg/min), valores semejantes a los publicados por Giardini, et al.[5] (28 mlO_2/kg/min) y muy superiores a los publicados por Guimarães, et al.[16] (19 mlO_2/kg/min).

En relación con el valor pronóstico de las variables obtenidas de la PECP, existe una discrepancia entre estos dos equipos de investigadores antes citados. Por un lado, Guimarães, et al.[16] mostraron que las variables predictivas de desenlaces a largo plazo son la carga de trabajo realizada (tiempo de ejercicio en banda) y la fracción de expulsión. En contraparte, Giardini, et al.[5] observaron que fue el VO_2 pico la variable asociada a mortalidad. En nuestro estudio se observó una significativa diferencia de estas tres variables entre el grupo con IC y el control.

Así, en este estudio observamos que las variables de la PECP reconocidas con mayor capacidad pronóstica fueron estadísticamente diferentes entre los niños con IC y los niños sin cardiopatía. Aunque variables como el tiempo de ejercicio y el VO_2 pico se han asociado con una mayor mortalidad en este grupo de pacientes, los reportes aún son escasos y con un reducido número de casos.

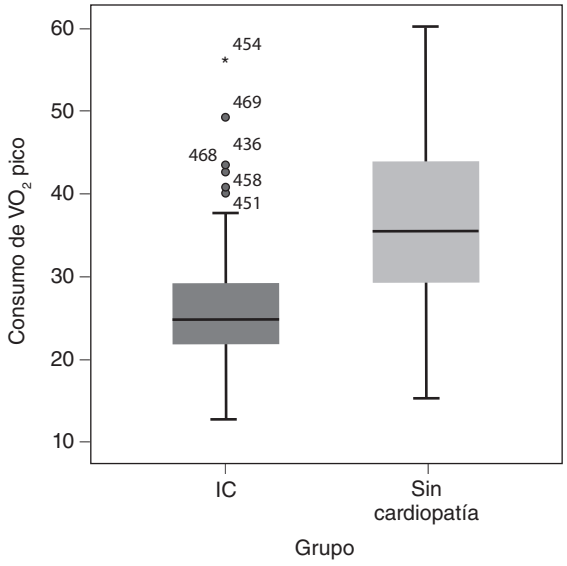


Figura 1. *Comparación del VO_2 pico entre niños con IC y niños sin cardiopatía. Los pacientes con IC mostraron valores estadísticamente menores de VO_2 pico en comparación con el grupo control p < 0.001.*

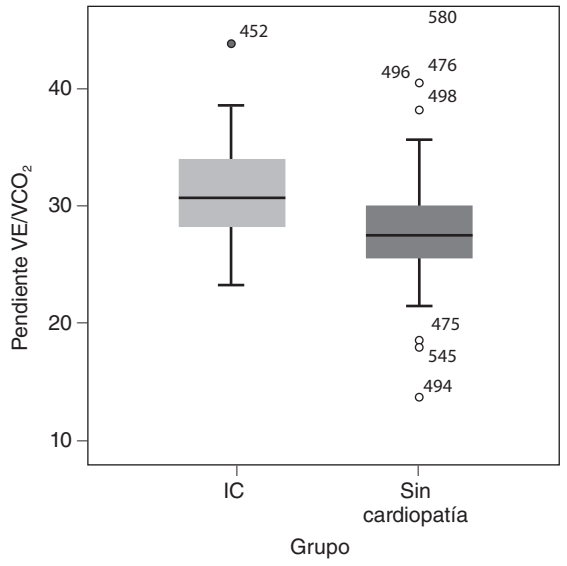


Figura 2. *Comparación de la VE/VCO_2 entre niños con IC y niños sin cardiopatía. Los pacientes con IC presentaron mayores elevaciones de la VE/VCO_2 que los niños sin cardiopatía (p < 0.01). Esta variable también suele llamarse eficiencia ventilatoria.*

Dentro de las limitaciones del estudio está su carácter transversal. Es necesario incluir un mayor número de pacientes y continuar su seguimiento a mediano y largo plazo para observar el efecto de los resultados observados en la mortalidad.

Agradecimientos

El grupo de investigadores agradecemos la participación de cada una de las personas que conforman los servicios de rehabilitación cardiaca y de cardiología pediátrica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Bibliografía

1. Puigbó JJ. La fragua de la medicina clínica y de la cardiología. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Fundación Polar. Caracas, Venezuela; 2002.
2. Braunwald E. The management of heart failure: the past, the present, and the future. Circ Heart Fail. 2008;1:58-62.
3. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2012;33:1787-847.
4. Hsu D, Pearson G. Heart failure in children. Part I: History, etiology, and pathophysiology. Circ Heart Fail. 2009;2:63-70.
5. Giardini A, Fenton M, Andrews R, Derrick G, Burch M. Peak oxygen uptake correlates with survival without clinical deterioration in ambulatory children with dilated cardiomyopathy. Circulation.2011;124:1713-8.
6. Hsu D, Pearson G. Heart failure in children: Part II: Diagnosis, treatment, and future directions. Circ Heart Fail. 2009;2:490-8.
7. Froelicher V, Myers J. Exercise and the heart. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2006.
8. Weisman I, Marciniuk D, Martinez F, Sciurba F, Sue D, Myers J. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. II. Indications for cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167:211-77.
9. Guazzi M. Abnormalities in cardiopulmonary exercise testing ventilatory parameters in heart failure: pathophysiology and clinical usefulness. Curr Heart Fail Rep. 2014;11:80-7.
10. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. Circulation. 2005;111:2837-49.
11. Ilarraza-Lomelí H, Castañeda-López J, Myers J, et al. Cardiopulmonary exercise testing in healthy children and adolescents at moderately high altitude. Arch Cardiol Mex. 2013;83:176-82.
12. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, et al. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. Circulation. 2006;113: 1905-20.
13. Barbosa O, Ribeiro L, Sobral D. Treadmill stress test in children and adolescents: higher tolerance on exertion with ramp protocol. Arq Bras Cardiol. 2007;89:354-9.
14. Ilarraza-Lomelí H. Prueba de ejercicio con análisis de gases espirados. Arch Cardiol Mex. 2012;82:160-9.
15. Webster G, Zhang J, Rosenthal D. Comparison of the epidemiology and co-morbidities of heart failure in the pediatric and adult populations: a retrospective, cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disord. 2006;6:23.
16. Guimarães GV, d'Avila VM, Camargo PR, Moreira LF, Lanz JR, Bocchi EA. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in children with heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy in a non-beta-blocker therapy setting. Eur J Heart Fail. 2008;10:560-5

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:741-54

La actividad funcional de los transportadores ABCB1 (P-gp) y ABCG2 (BCRP1) en pacientes con artritis reumatoide (AR) está determinada por la actividad de la enfermedad (AE)

Virginia Pascual-Ramos[1], Yemil Atisha-Fregoso[2], Guadalupe Lima[1], Hilda Fragoso-Loyo[1], Juan Jákez-Ocampo[1], Irazú Contreras-Yáñez[1] y Luis Llorente[1]*

[1]Departamento de Inmunología y Reumatología; [2]Dirección de Medicina. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: *La P-gp y el BCRP1 son transportadores cuya actividad se asocia a resistencia a fármacos.* **Objetivo:** *Comparar la actividad de ambos en pacientes con AR activos e inactivos y definir la relación con la AE.* **Métodos:** *Se incluyeron 17 pacientes activos pareados (edad, sexo y seguimiento) con 17 inactivos, con evaluaciones en el momento del ingreso; 27 tenían evaluación a los seis meses. La actividad de P-gp y BCRP1 se midió en mononucleares de sangre periférica por citometría de flujo y se expresó como el porcentaje de linfocitos que expulsó el sustrato en presencia/ausencia de inhibidores. Se solicitó consentimiento informado. Se aplicó estadística descriptiva y modelos de regresión lineal.* **Resultados:** *Los pacientes activos tuvieron mayor actividad de ambos transportadores que aquéllos inactivos: mediana (Q25-Q75) para P-gp de 7.1% (1.4-29.3) versus 1.6% (0.7-3.5); y para BCRP1, de 6.2% (1.3-22.4) versus 1.3% (0.7-2); ($p \leq 0.02$). En el momento del ingreso, la AE determinó la actividad de ambos transportadores. A los seis meses, los cambios en la AE se correlacionaron con los cambios en la actividad de P-gp ($r = 0.35$; $p = 0.07$) y BCRP1 ($r = 0.33$; $p = 0.09$).* **Conclusiones:** *Los pacientes activos tuvieron mayor actividad de P-gp y BCRP1 que los inactivos. La AE pareciera determinar la actividad de ambos transportadores.*

PALABRAS CLAVE: *Transportadores. Actividad. Artritis reumatoide.*

Abstract

Background: *P-gp and BCRP1 are transporter proteins that may confer drug resistance.* **Objective:** *To compare P-gp and BCRP1 function in rheumatoid arthritis patients with active and inactive disease and to define their relation with disease activity.* **Methods:** *We included 17 active patients paired (age, gender, disease duration) to 17 inactive patients. All had baseline evaluations and 27 had additional six-month follow-up. P-gp and BCRP1 functional activity was measured in peripheral mononuclear cells by flow cytometry. Percentage of lymphocytes able to extrude substrates for P-gp and BCRP1 were recorded in the presence/absence of selective inhibitors. Informed consent was obtained. Descriptive statistics and*

Correspondencia:
*Virginia Pascual-Ramos
Departamento de Inmunología y Reumatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan
C.P. 14080, Ciudad de México, México
E-mail: virtichu@gmail.com

Fecha de recepción: 04-09-2015
Fecha de aceptación: 05-10-2015

linear regression model were applied. **Results:** *Active patients had higher efflux function of both transporters than inactive patients: median (25-75 IQR) P-gp of 7.1% (1.4-29.3) vs. 1.6% (0.7-3.5), p = 0.02 and BCRP1 of 6.2% (1.3-22.4) vs. 1.3% (0.7-2), p = 0.007. At baseline, disease activity was the only predictor of both transporter functions. At follow-up, changes in disease activity correlated with shift in P-gp (r = 0.35, p = 0.07) and BCRP1 (r = 0.33, p=0.09) function.* **Conclusions:** *Patients with active rheumatoid arthritis had a higher efflux function of P-gp and BCRP1 compared to inactive patients. The behavior of P-gp and BCRP1 appeared to be conditioned by disease activity.* (Gac Med Mex. 2016;152:741-54)
Corresponding author: *Virginia Pascual-Ramos, virtichu@gmail.com*

KEY WORDS: *Disease activity. Rheumatoid arthritis. Transporters.*

Introducción

El fenómeno de resistencia múltiple a fármacos fue descrito por primera vez en el cáncer. Se caracteriza por la extrusión de sustancias (contextualmente fármacos) desde el interior de la célula al espacio extracelular mediante transportadores, los cuales ejercen su acción a través de canales dependientes de energía; como consecuencia, el fármaco disminuye su concentración intracelular y, por ende, su eficacia[1]. El primer transportador descrito fue la glicoproteína de permeabilidad (P-gp), codificada por el gen *MDR1*[2]; en la actualidad, se la identifica con el nombre genérico de *ATP-binding casette* (ABC) *B1* (ABCB1). Otro de los transportadores más estudiados ha sido el ABCG2 o *breast cancer resistant protein 1* (BCRP1)[3]. Ambos funcionan como bombas dependientes de energía, con especificidad variable y relacionada fisiológicamente con la secreción de hormonas y la expulsión de toxinas bacterianas fuera de las células. El aumento en la función de ambos transportadores tiene como consecuencia la resistencia a fármacos; éstos, al igual que las toxinas, pueden ser sustratos de los transportadores, lo que impide que los niveles intracelulares alcancen a ser suficientes para que ejerzan su acción terapéutica. En años recientes, el conocimiento generado sobre su papel en la respuesta a la terapia oncológica se ha expandido a otros fármacos como los antivirales[4] y los inmunosupresores[5].

La AR es una enfermedad autoinmune y crónica caracterizada por la inflamación de la membrana sinovial de las articulaciones, con una localización preferente en las articulaciones de las manos y los pies[6]. Tiene una distribución mundial, preferencia por el sexo femenino y una amplia variedad de manifestaciones extraarticulares. El tratamiento temprano, agresivo y dirigido a alcanzar la remisión con fármacos modificadores de la enfermedad (FMDE) impacta favorablemente en los desenlaces de los pacientes[7-9]. Cabe destacar que, en población latinoamericana, la enfermedad tiene características distintivas de prevalencia[10], demográficas, de presentación clínica y de respuesta al tratamiento[11].

El concepto de artritis temprana (o de reciente inicio) surge hace aproximadamente dos décadas y engloba términos que corresponden a diferentes entidades, como la artritis indiferenciada (que puede progresar o no a AR), las fases tempranas de la AR e inclusive otras entidades[12]. La diferenciación de cada una de ellas es fundamental por las implicaciones funcionales en los pacientes. En el contexto clínico de la AR, se ha visto que se alcanza más frecuentemente la remisión en quienes se inicia tratamiento con FMDE con menos de cuatro meses de duración de los síntomas que en quienes se les inicia el tratamiento más tardíamente[13]. De igual manera, se ha demostrado que se retrasa más efectivamente la progresión radiográfica de la enfermedad en quienes se instaura tratamiento adecuado antes de los tres meses que en quienes se inicia después de 12 meses[14]. Dado que la tasa de erosiones es mayor en los dos primeros años del diagnóstico[15,16], en la actualidad es más que una recomendación, una necesidad de salud establecer de manera temprana un diagnóstico y un tratamiento adecuados. Lo anterior ha sido posible gracias a herramientas diagnósticas novedosas, entre las cuales destacan los criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea en Contra del Reumatismo en el año 2010[17]. Además, el marco clínico donde se optimiza el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes son las «clínicas de artritis (reumatoide) temprana».

El impacto económico de la AR es considerable[18], pues la enfermedad afecta a adultos en la cuarta década de la vida y produce incapacidad laboral[19], el tratamiento con FMDE es prolongado y los pacientes requieren frecuentes modificaciones de los tratamientos empleados. En la más reciente actualización de la Guía Mexicana para manejo de la AR[20] se incluyen más de 15 FMDE; dado que habitualmente se usan en

forma combinada, las opciones de tratamiento son numerosas; a pesar de ello, más del 50% de los pacientes no responde adecuadamente al tratamiento convencional[21], lo que implica peores desenlaces clínicos, uso de combinaciones potencialmente más tóxicas y costos incrementados. Por tanto, existe la necesidad de brindar a los pacientes un tratamiento eficaz y racional (y temprano), para lo cual es necesario profundizar en la falta de respuesta al tratamiento. Una hipótesis atractiva es la de que los pacientes con AR activa tengan o adquieran resistencia a FMDE.

En el contexto clínico de la AR son pocos los estudios que han analizado la relación entre la actividad de los transportadores y la respuesta al tratamiento con FMDE y/o corticosteroides, y los resultados han sido ambiguos. En estudios de diseño transversal, se ha evidenciado un aumento en la actividad de la P-gp en los linfocitos de sangre periférica de pacientes con AR activa[22], de pacientes con AR activa previamente tratados con prednisolona[23] y en linfocitos de tejido sinovial de pacientes previamente tratados con FMDE[24]. Sin embargo, otro grupo de estudio mostró en linfocitos de sangre periférica de pacientes multitratados un incremento en la extrusión de los fármacos y, no obstante, una respuesta *(in vitro)* a los corticosteroides íntegra[25]. Con respecto a metotrexato, los estudios han sido igualmente contradictorios[26,27], si bien en uno de los escasos estudios con diseño longitudinal se demostró que la expresión de la proteína de resistencia múltiple a fármacos (MRP1) involucrada en la extrusión del metotrexato se encontraba inesperadamente regulada a la baja a los seis meses de haber iniciado el tratamiento con dicho fármaco[27]. Finalmente, se ha descrito actividad inversa de dos transportadores en pacientes con AR y resistencia adquirida a sulfasalazina, de tal manera que la respuesta a los diferentes FMDE puede estar incrementada y disminuida en un mismo paciente en función del tratamiento empleado[28-30].

Dado que un porcentaje considerable de pacientes con AR tratados persiste con actividad importante, el concepto de resistencia como consecuencia de la extrusión de los FMDE por un incremento en la función de ciertos transportadores es una hipótesis estimulante de trabajo en el marco de una clínica de AR temprana, en la cual se realiza un seguimiento riguroso de los pacientes.

Los objetivos del presente trabajo fueron:

- Determinar y comparar la actividad de los transportadores P-gp y BCRP1 en pacientes con AR activos y pacientes con AR inactivos (o en remisión).
- Investigar asociaciones entre las dosis de corticosteroides y/o FMDE y la actividad de los transportadores P-gp y BCRP1.
- Investigar el impacto de la AE en la actividad funcional de los transportadores P-gp y BCRP1.

Material y métodos

Población de estudio: Clínica de Artritis Temprana

Los pacientes fueron seleccionados de la Clínica de Artritis Temprana del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). Brevemente, la clínica inició en febrero del año 2004 con la finalidad de identificar y tratar tempranamente a pacientes con sospecha de AR y síntomas de menos de 12 meses de duración. Está constituida por un equipo multidisciplinario (reumatólogo, enfermera y trabajadora social) que realiza un seguimiento exhaustivo de los pacientes, el cual incluye evaluación de la AE (cuenta de articulaciones inflamadas y dolorosas, reactantes de fase aguda, evaluación del médico y desenlaces reportados por el paciente), de la progresión radiográfica (toma de radiografías de manos y pies con periodicidad anual), de la respuesta y apego al tratamiento, de la presencia de comorbilidades y de eventuales complicaciones y/o eventos adversos. El seguimiento de los pacientes es cada seis u ocho semanas durante los dos primeros años y posteriormente cada dos, cuatro o seis meses en función del estado clínico de cada paciente. El tratamiento incluye el uso de FMDE y va dirigido a alcanzar la remisión. Aunado a la labor asistencial, la clínica se diseñó para el desarrollo de investigación en AR en nuestro país, y cuenta con bases de datos actualizadas con información relativa a desenlaces clínicos, serológicos, radiológicos y funcionales de los pacientes a lo largo del seguimiento, así como con un banco de sangre, de material genético y biológico.

Hasta la fecha se han reclutado 187 pacientes, de los cuales 160 tienen seguimiento activo, dos han fallecido, siete tienen un diagnóstico diferente al de AR y 18 se han perdido en el seguimiento (más de un año sin acudir a la consulta). La clínica tiene más de 10 años de experiencia y, por ende, el 4% de los pacientes tiene menos de un año de evolución (ingreso reciente), el 30% de uno a cinco años de evolución y el 66% más de cinco años de evolución[31-40].

Diseño del estudio y definición de las variables

Se trata de un estudio de casos y controles anidado en la cohorte de pacientes con AR temprana.

Se consideró caso a todo paciente con AR de acuerdo a dos grupos de criterios internacionales de clasificación[17,41], quien tuvo un índice de actividad de la enfermedad 28 (DAS28) ≥ 3.2 en el momento de la inclusión al estudio[42] a pesar de recibir dosis terapéuticas y estables (cuando menos dos meses) de FMDE.

Se consideró control a todo paciente con AR con los mismos criterios arriba mencionados salvo el relativo a la actividad en el momento de la inclusión al estudio; el control se definió como en remisión, es decir, DAS28 < 2.6.

Cada caso fue pareado con su respectivo control (1:1) de acuerdo a las siguientes variables: edad (± 10 años), sexo y tiempo de evolución de la enfermedad o de seguimiento en la clínica (± 5 años).

El nivel de AE se definió de acuerdo al valor del DAS28 en cuatro categorías: alta, media, baja y remisión[42].

Evaluación de los pacientes y obtención de las muestras

Las evaluaciones que a continuación se detallan se realizaron en el momento de la inclusión de los pacientes al estudio y a los seis meses de seguimiento. La estrategia de inclusión de pacientes fue primero identificando a los casos y en un tiempo no superior a una semana se incluyeron los controles adecuadamente pareados.

La evaluación clínica incluyó:

- Una breve entrevista para corroborar datos sociodemográficos, investigar síntomas de AE, confirmar el tratamiento y apego al mismo y definir la presencia de comorbilidades.
- Identificación y cuenta de articulaciones inflamadas y dolorosas (28 posibles localizaciones)[42].
- Determinación de reactantes de fase aguda en suero (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva [PCR]).
- Aplicación al paciente de escala visual análoga de dolor y del estado general de la enfermedad, y de cuestionarios de autoevaluación, validados al español, para definir actividad, fatiga, dolor, discapacidad y calidad de vida[35].
- Cálculo del DAS28.
- Toma de 5 ml de sangre periférica para la medición por citometría de flujo de la actividad funcional de los transportadores P-gp y BCRP1.

Procesamiento de las muestras

Todas las muestras fueron procesadas en un lapso no superior a 1 h tras la toma de las mismas.

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (anticoagulada con 2% de ácido etilendiaminotetraacético [EDTA]) por gradiente de centrifugación con Lymphoprep (Axis-Shield PoC AS, Oslo, Noruega). Después de dos lavados, las células mononucleares se contaron, ajustaron a 3 x 10^6/ml y se hicieron tres alícuotas de 1 x 10^6. La actividad de P-gp se midió incubando las células en presencia de 60 µl de 400 µM de daunorubicina (Sigma-Aldrich, San Louis, MO), sustrato fluorescente de P-gp, por 1 h en las siguientes condiciones: 1 x 10^6 a 4 °C (como control negativo de extrusión), 1 x 10^6 a 37 °C (para permitir la extrusión) y 1 x 10^6 a 37 °C con 5 µl de verapamilo (Sigma-Aldrich, San Louis, MO) de 50 mM (inhibidor de P-gp). Para medir la actividad de BCRP1 se agregaron 20 µl de mitoxantrona (Sigma-Aldrich, San Louis, MO) 500 µM (sustrato fluorescente de BCRP1) a 3 x 10^6 células y como inhibidor se utilizaron 75 µl de KO143 (Sigma-Aldrich, San Louis, MO) de 10 µM (inhibidor específico de BCRP1), incubando en las mismas condiciones previamente descritas. Posteriormente, se lavaron las muestras con *Phosphate Buffered Saline* (PBS) frío, centrifugando 10 min a 1,600 rpm. Se descartó el sobrenadante y las células se resuspendieron en *phosphate buffered saline* (PBS) frío conservándose en hielo hasta su análisis. La citometría de flujo se realizó en un equipo FACS Canto II (BD Biosciences, San José, CA). La fluorescencia de daunorubicina se analizó con un láser de helio neón a 488 nm y la de mitoxantrona utilizando un láser de argón a 633 nm. En todos los casos se adquirieron 20,000 eventos y se usó el programa de análisis BD FACSDiva (Figs. 1 y 2).

La actividad funcional de cada transportador se expresó como el porcentaje de linfocitos que expulsaron el sustrato (daunorubicina para P-gp y mitoxantrona para BCRP1). Se definió resistencia de los transportadores P-gp y BCRP1 cuando el porcentaje de extrusión fue mayor de 1.67% de los linfocitos. Dicho punto de corte se estableció con base en la actividad de ambos transportadores determinada en 25 sujetos sanos (media + 2 desviaciones estándar [DE]).

Consideraciones éticas

La clínica fue aprobada por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del INCMNSZ,

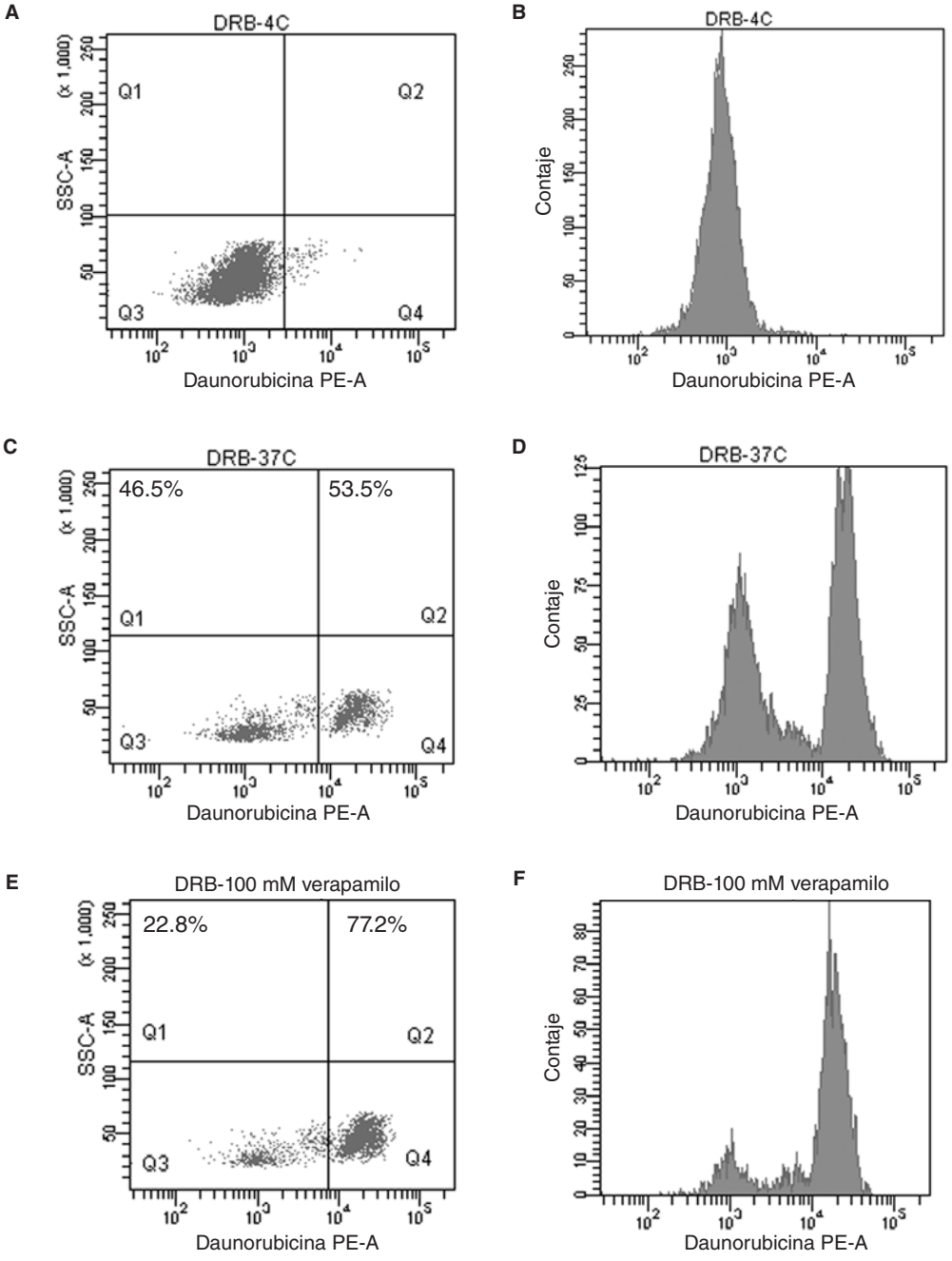


Figura 1. *Actividad funcional de la P-gp en linfocitos de pacientes con AR. La figura muestra un experimento representativo de linfocitos expulsores de daunorubicina en un paciente con AR y enfermedad activa.* ***A*** *y* ***B****: citograma e histograma de linfocitos incubados a 4 °C en presencia de daunorubicina.* ***C*** *y* ***D****: citograma e histograma de linfocitos incubados a 37 °C en presencia de daunorubicina. Tanto los linfocitos no expulsores (mayor intensidad de fluorescencia a la derecha [53.5%]) como los expulsores (menor intensidad de fluorescencia a la izquierda [46.5%]) son claramente evidentes.* ***E*** *y* ***F****: citograma e histograma de linfocitos incubados a 37 °C en presencia de daunorubicina y verapamilo (inhibidor competitivo de sustratos de la P-gp). La inhibición in vitro se aprecia claramente al comparar los histogramas en* ***D*** *y* ***F****. La línea de corte de positividad se estableció como 2 DE por encima de la media del grupo de control (1.67% de linfocitos expulsores de daunorubicina).*

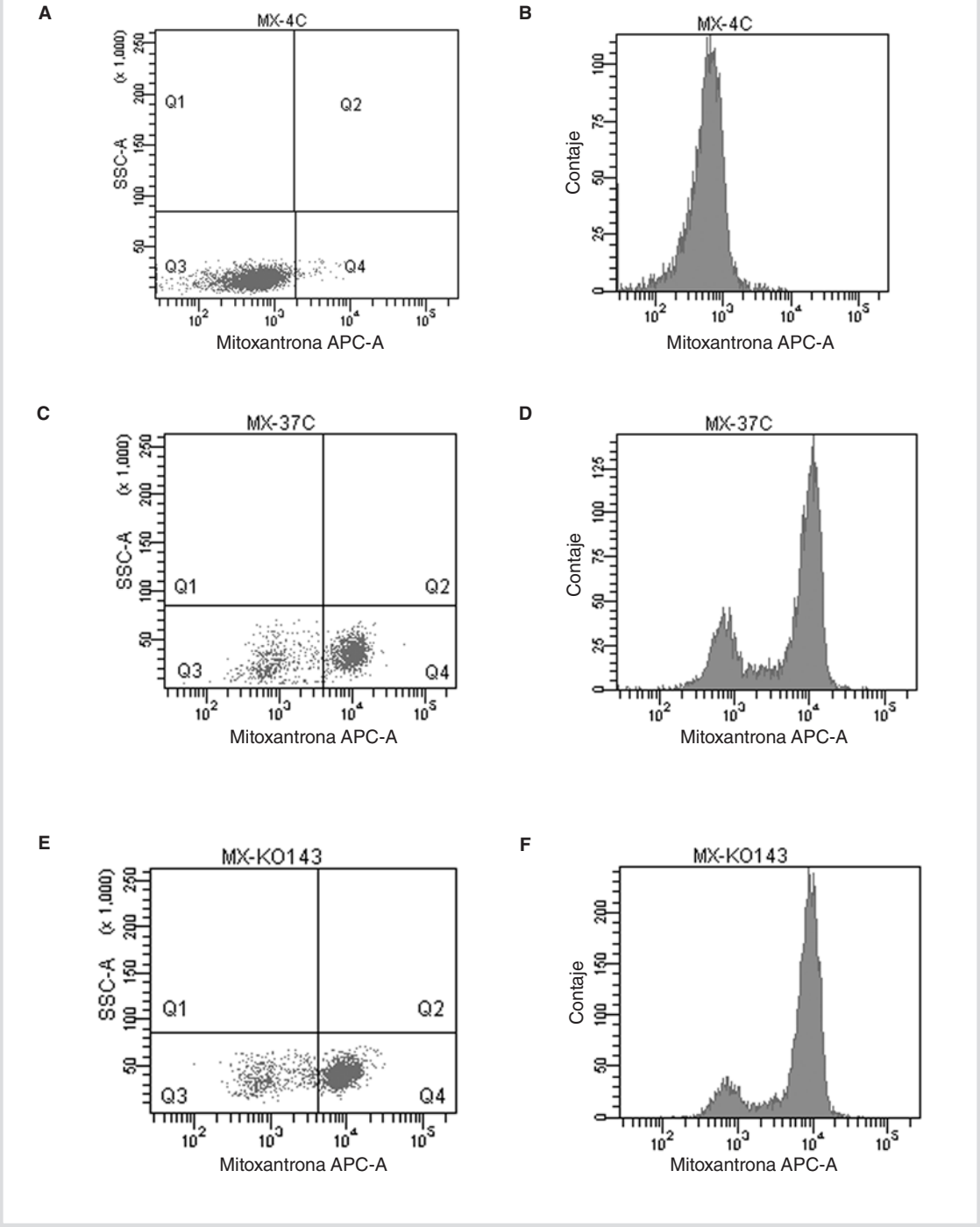


Figura 2. *Actividad funcional de BCRP1 en linfocitos de pacientes con AR. La figura muestra un experimento representativo de linfocitos expulsores de mitoxantrona en un paciente con AR y enfermedad activa.* ***A*** *y* ***B****: citograma e histograma de linfocitos incubados a 4 °C en presencia de mitoxantrona.* ***C*** *y* ***D****: citograma e histograma de linfocitos incubados a 37 °C en presencia de mitoxantrona. Tanto los linfocitos no expulsores (mayor intensidad de fluorescencia a la derecha [66.7%]) como los expulsores (menor intensidad de fluorescencia a la izquierda [33.3%]) son claramente evidentes.* ***E*** *y* ***F****: citograma e histograma de linfocitos incubados a 37 °C en presencia de mitoxantrona y KO143 (inhibidor competitivo de sustratos de BCRP1). La inhibición in vitro se aprecia claramente al comparar los histogramas en* ***D*** *y* ***F****. La línea de corte de positividad se estableció como 2 DE por encima de la media del grupo de control (1.67% de linfocitos expulsores de mitoxantrona).*

al igual que el presente proyecto (Referencia: 1128). Todos los pacientes firmaron consentimiento informado para someterse a las evaluaciones de la clínica, otorgar muestras de sangre, revisar sus expediente clínicos y publicar los datos obtenidos del presente estudio.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó con base en la hipótesis primaria del estudio, es decir, que los pacientes con AR en remisión tienen un menor porcentaje de actividad funcional de los transportadores P-gp y BCRP1 que los pacientes con AE, tomando en cuenta una diferencia estimada para los promedios del porcentaje de extrusión por citometría de flujo. Se estimó una diferencia de 30 puntos porcentuales entre ambos grupos, con un poder del 80% y un alfa de 0.025 debido a la presencia de dos hipótesis primarias (por el análisis de dos transportadores), por lo cual se requería un total de nueve pacientes por grupo (18 en total). Sin embargo, intentando lograr una normalización de la distribución de los resultados y considerando el análisis multivariado con las variables de tratamiento, por conveniencia se decidió incluir un total de 40 pacientes (20 por grupo).

Estrategia del análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de datos se utilizaron frecuencias relativas e índices de tendencia central y dispersión adecuados a la forma de distribución y nivel de la escala de medición. Para la comparación de las variables continuas se utilizaron t de Student y U de Mann-Withney o prueba de rangos señalados de Wilcoxon de acuerdo a la distribución de las variables. Para conocer el grado de correlación entre la AE y las dosis puntuales o acumuladas de medicamentos durante el último año, con la medición de la actividad de los transportadores, se utilizó Rho de Spearman. Finalmente, el análisis multivariado para establecer la asociación de la AE con el valor de la actividad de ambos transportadores (de forma independiente cada una) ajustada para las dosis de medicamentos recibidas, se realizó mediante un modelo de regresión lineal múltiple incluyendo aquellos medicamentos que resultaron con asociación significativa para cada transportador.

Se asumió como significativa una $p \leq 0.05$ a dos colas. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.

Resultados

En el presente trabajo se reportan los resultados preliminares obtenidos tras el análisis de las primeras 17 parejas de casos y controles, con un total de 34 pacientes con AR, de los cuales 27 tuvieron seguimiento a los seis meses.

Características generales de la población del estudio

En la tabla 1 se presentan las características más relevantes de la población en el momento del ingreso al estudio. La mayoría fueron mujeres (94.1%), en la cuarta década de la vida (edad media ± DE: 41.6 ± 10.8 años), con educación básica completa (media ± DE años de educación: 10.6 ± 4.2); en general, los pacientes incluidos tenían (en el momento del ingreso a la clínica) factor reumatoide (FR) positivo (85.3%) y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (APCC) positivos (97.5%), (media ± DE) tiempo de evolución de 6.3 ± 3.5 años y cuando menos una comorbilidad (82.4%). Todos los pacientes recibían algún FMDE, siendo el número (media ± DE) de FMDE/paciente de 1.7 ± 0.9; además, 27 pacientes (79.4%) recibían adicionalmente corticosteroides orales y la dosis promedio (± DE) por día equivalente a prednisona fue de 8.1 mg (± 4.2).

No hubo diferencia en las variables de pareamiento entre los casos (pacientes activos) y los controles (Tabla 1). Comparados con los controles, los casos tuvieron mayor actividad clínica de la enfermedad, con un DAS28 (media ± DE) al ingreso al estudio de 4.8 ± 1.3 versus 1.2 ± 0.6 ($p \leq 0.001$) y mayor actividad serológica, con una concentración de PCR (media ± DE) de 1.6 ± 1.2 versus 0.2 ± 0.2 mg/dl ($p \leq 0.001$). Los casos también tuvieron mayores dosis diarias de corticosteroides (media ± DE) al ingreso al estudio y mayores dosis acumuladas en el año previo que los controles: 10.1 ± 5 versus 6.3 ± 2.1 mg/día en equivalente de prednisona ($p = 0.03$) y 4041.2 ± 1848.7 versus 2348.5 ± 859.5 mg ($p = 0.004$), respectivamente. El uso de FMDE fue similar en ambos grupos.

Actividad de los transportadores en el momento del ingreso al estudio

La tabla 2 y la figura 3 resumen los resultados relevantes. Los pacientes con AE (DAS28 ≥ 3.2) tuvieron más frecuentemente resistencia de los transportadores P-gp y BCRP1 que los pacientes en remisión (DAS28

Tabla 1. Características generales de los pacientes a su ingreso al estudio y comparación entre pacientes activos (casos) y en remisión (controles)

	Población total (n = 34)	Pacientes con AR activa (n = 17)	Pacientes con AR en remisión (n = 17)	p
Características demográficas				
Número de pacientes (%) de sexo femenino	32 (94.1)	16 (94.1)	16 (94.1)	1
Edad, años, al ingreso al estudio*	41.6 ± 10.8	43.5 ± 12.1	39.6 ± 9.1	0.30
Número de pacientes (%) fumadores al ingreso al estudio	4 (11.8)	2 (11.8)	2 (11.8)	1
Años de educación completa al ingreso a la clínica*	10.6 ± 4.2	9.5 ± 4.7	11.6 ± 3.4	0.15
Características propias de la AR				
Tiempo de evolución de la AR, años, al ingreso al estudio*	6.3 ± 3.5	6.6 ± 3.9	6 ± 3.2	0.61
DAS28 al ingreso al estudio*	3 ± 2.1	4.8 ± 1.3	1.2 ± 0.6	≤ 0.001
PCR al ingreso al estudio (mg/dl)*	0.9 ± 1.1	1.6 ± 1.2	0.2 ± 0.2	≤ 0.001
Número de pacientes (%) con enfermedad erosiva al ingreso al estudio	17 (50)	10 (58.8)	7 (41.2)	0.49
Número de pacientes (%) con FR al ingreso a la clínica	29 (85.3)	15 (88.2)	14 (82.4)	1
Número de pacientes (%) con APCC al ingreso a la clínica	33 (97.5)	16 (94.1)	17 (100)	1
Comorbilidades al ingreso al estudio				
Número de pacientes (%) con ≥ 1 comorbilidad	28 (82.4)	14 (82.4)	14 (82.4)	1
Puntaje de Charlson*	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.2	0.66
Tratamiento al ingreso al estudio				
Número de pacientes (%) con corticosteroides	27 (79.4)	13 (76.5)	14 (82.4)	1
Dosis de corticosteroides/paciente (mg/día)*†	8.1 ± 4.2	10.1 ± 5	6.3 ± 2.1	0.03
Dosis de corticosteroides acumulada/ paciente en el año previo*	3134.4 ± 1625.2	4041.2 ± 1848.7	2348.5 ± 859.5	0.004
Número de FMDE/paciente*	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.9	1.8 ± 0.8	0.85

*Media ± DE
†Equivalente a mg/día de prednisona, sólo en quienes recibían prednisona.

< 2.6): 12 pacientes (70.6%) versus 8 (47.1%) (p = 0.3) y 12 pacientes (70.6%) versus 6 (35.3%) (p = 0.08); el porcentaje de actividad funcional de cada transportador (mediana, rango intercuartilar) fue mayor en los pacientes con DAS28 ≥ 3.2 que en los pacientes en remisión: 7.1% (1.4-29.3) versus 1.6% (0.7-3.5) (p = 0.02) y 6.2% (1.3-22.4) versus 1.3% (0.7-2) (p = 0.007). Se obtuvieron resultados similares al analizar al subgrupo de pacientes con AR y resistencia a P-gp (n = 12) y BCRP1 (n = 12) (Tabla 2 y Fig. 3).

Finalmente, ambos transportadores, P-gp y BCRP1, se correlacionaron de manera significativa con la AE, evaluada por DAS28: Rho de 0.45 (p = 0.008) y 0.52 (p = 0.002), respectivamente (Figs. 4 y 5).

Correlación de actividad funcional de P-gp y BCRP1 con dosis de medicamentos

Para cada paciente se determinó la dosis de medicamento en el momento del ingreso al estudio y acumulada en el año previo a su inclusión; los medicamentos analizados fueron corticosteroides (dosis equivalente de prednisona), metotrexato, cloroquina

Tabla 2. Número de pacientes (%) con AR activos (casos) y en remisión (controles) con resistencia de P-gp y BCRP1 y los respectivos porcentajes de actividad funcional de ambos transportadores

	Pacientes con enfermedad activa (DAS28 ≥ 3.2) (n = 17)	Pacientes en remisión (DAS28 < 2.6) (n = 17)	p
P-gp			
Número de pacientes (%) con resistencia de P-gp	12 (70.6)	8 (47.1)	0.30
Mediana (Q25-Q75) del % de actividad funcional en todos los pacientes	7.1 (1.4-29.3)	1.6 (0.7-3.5)	0.02
Mediana (Q25-Q75) del % de actividad funcional en los pacientes con resistencia de P-gp (n = 12)	19.7 (6.9-38.4)	3.5 (2.9-9.1)	0.01
BCRP1			
Número de pacientes (%) con resistencia de BCRP1	12 (70.6)	6 (35.3)	0.08
Mediana (Q25-Q75) del % de actividad funcional en todos los pacientes	6.2 (1.3-22.4)	1.3 (0.7-2)	0.007
Mediana (Q25-Q75) del % de actividad funcional en los pacientes con resistencia de BCRP1 (n = 12)	11.4 (4.2-32.8)	2.49 (2-4)	0.02

(o hidroxicloroquina), azulfidina, leflunomida (un paciente) y azatioprina (un paciente). En la tabla 3 se resumen los resultados de toda la población al ingreso al estudio, de los medicamentos más frecuentemente indicados. No hubo diferencia en la dosis (puntual o acumulada) de los medicamentos entre los pacientes con resistencia de los transportadores y los pacientes sin resistencia. Asimismo, no hubo correlación entre el porcentaje de actividad funcional de cada transportador (P-gp y BCRP1) y las dosis de los diferentes fármacos (datos no mostrados).

Impacto de la AE en la actividad funcional de los transportadores

El modelo de regresión lineal con los datos basales de los 34 pacientes mostró que el DAS28 fue el único predictor de la actividad funcional de P-gp (coeficiente beta: 0.50; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.6-6.7; p = 0.002; R^2 = 0.23) y BCRP1 (coeficiente beta: 0.48; IC 95%: 1.4-6.8; p = 0.004; R^2 = 0.21).

En el momento del análisis de los datos aquí presentados, 27 pacientes completaron seis meses de seguimiento: cuatro de ellos (14.8%) incrementaron el nivel de actividad de acuerdo al DAS28, 13 (48.1%) mantuvieron el mismo nivel y 10 (37.1%) disminuyeron el nivel de AE. A los seis meses, se incrementó el número de pacientes con resistencia de ambos transportadores, si bien el incremento fue menor en los pacientes con mejoría de la AE (Tabla 4); de manera similar, la magnitud del incremento de la actividad funcional de los transportadores fue menor en los pacientes con mejoría clínica (Tabla 4, p sin significancia estadística).

Finalmente, se correlacionaron las diferencias del DAS28 (entre la evaluación basal y a los seis meses) y las diferencias en la actividad funcional de ambos transportadores, encontrándose una correlación moderada y con tendencia significativa: r = 0.35 (p = 0.07) para P-gp y r = 0.33 (p = 0.09) para BCRP1 (Fig. 6).

Discusión

Existe información limitada acerca de la participación de los transportadores P-gp y BCRP1 en las enfermedades reumáticas autoinmunes. En pacientes que requieren de la administración de fármacos antiinflamatorios y/o de FMDE, un incremento en la función de éstos por células del sistema inmune pudiera estar asociado con un efecto terapéutico insuficiente. En AR, la respuesta a la terapia juega un papel determinante en el pronóstico de los pacientes. Más aún, no existe actualmente una fórmula precisa ni una combinación de medicamentos que haya demostrado ser universalmente efectiva. Son numerosas las razones que se pueden invocar, si bien una de ellas se fundamenta en la respuesta idiosincrásica de los pacientes a las dosis, las combinaciones y los periodos de los distintos tratamientos terapéuticos, en el marco conceptual de un tratamiento que aún hoy, se considera de por vida. Entre los fármacos más frecuentemente

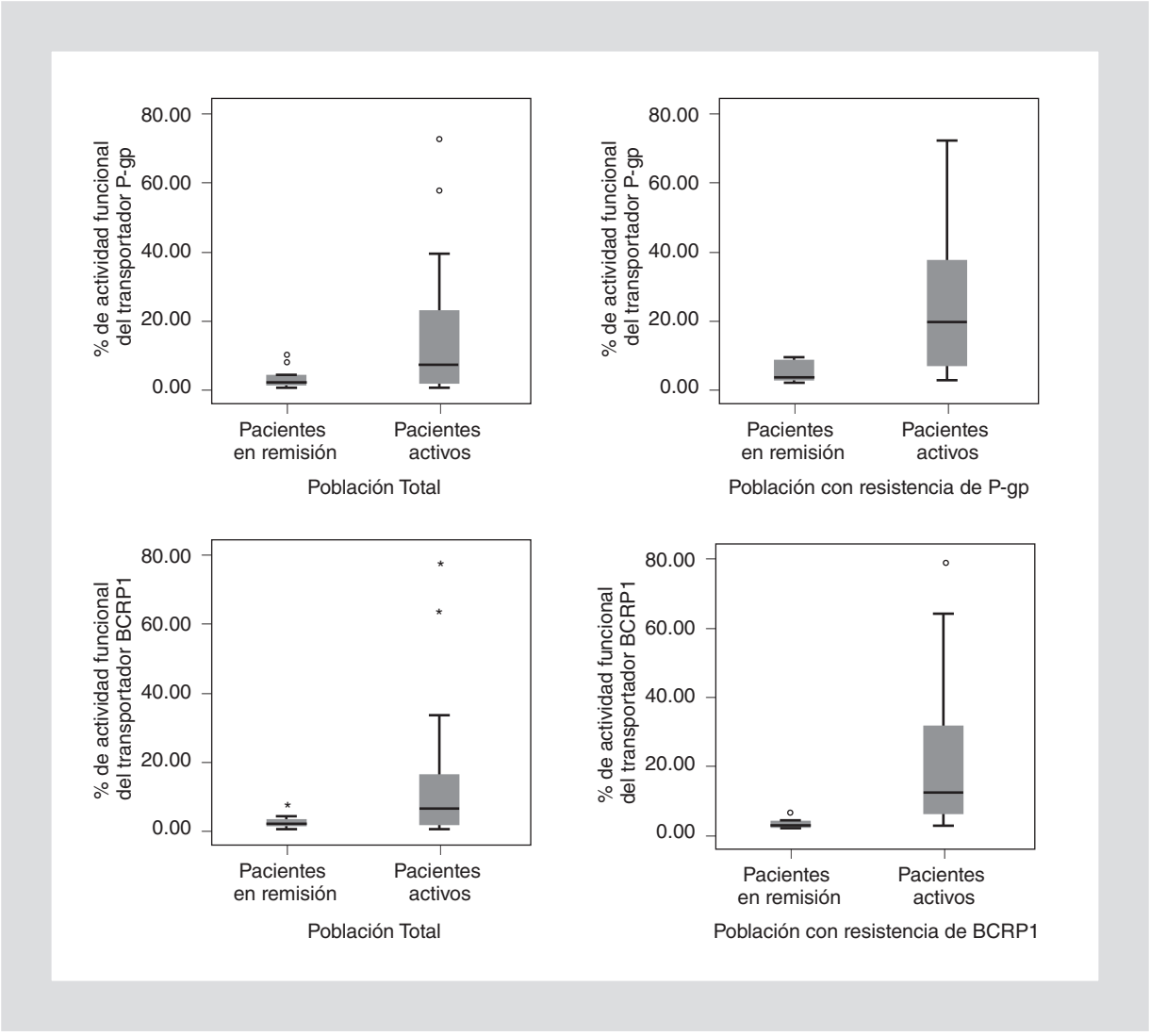


Figura 3. *Porcentaje de actividad funcional de P-gp y BCRP1 en pacientes con AR (casos) y pacientes en remisión (controles). La figura muestra el porcentaje de actividad funcional de P-gp (paneles superiores) y BCRP1 (paneles inferiores) en pacientes con enfermedad activa y pacientes en remisión. Los paneles de la izquierda muestran el análisis en toda la población y los de la derecha, en la población de pacientes con AR y resistencia a los transportadores. Cada caja representa la mediana (barra horizontal en negrita), los percentiles 25 y 75 (límites inferior y superior de la caja) y el mínimo y el máximo (líneas sobresalientes).*

empleados destacan la prednisona, los antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina), el metotrexato, la leflunomida y la sulfasalazina, los cuales son sustratos de la P-gp (los dos primeros) y del transportador BCRP1 (los tres últimos).

En el presente trabajo se observó que los pacientes con AE fueron los que presentaron, a su vez, mayor actividad de los transportadores P-gp y BCRP1 y mayor resistencia por parte de éstos. Además, se evidenció una correlación significativa entre ambos transportadores con la AE. Finalmente, ésta, evaluada a través de un índice compuesto validado, fue el único predictor de la actividad funcional de la P-gp y del BCRP1 en las muestras basales, presentando una tendencia similar cuando se incluyeron las muestras a los seis meses de seguimiento. A este respecto, cabe subrayar que una de las funciones fisiológicas de ambos transportadores es la destoxificación celular, por lo que no se puede descartar que la hiperfuncionalidad de ambas proteínas sea el resultado de la suma algebraica de esquemas terapéuticos con múltiples agentes y de la secreción activa de mediadores de la inflamación, pero no necesariamente un defecto inherente a la enfermedad. Así, se sabe que varias citocinas como el FNT-γ, la interleucina (IL) 2, la IL-12 y el IFN-γ, (interferón) son sustratos de los transportadores de la familia

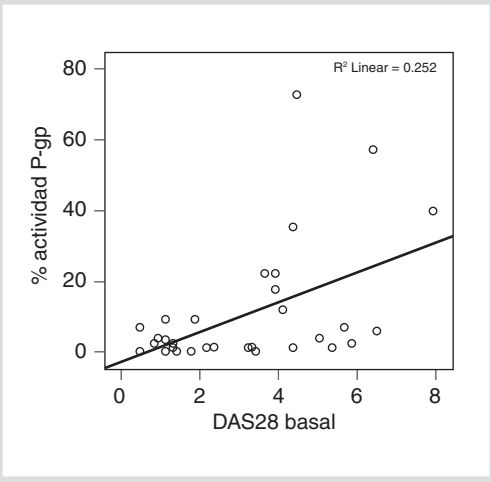


Figura 4. *Correlación entre la actividad funcional de P-gp y la AE evaluada por DAS28. La figura muestra la correlación entre la actividad funcional de P-gp (línea ordenada) y la AE de acuerdo al DAS28 (línea abscisa).*

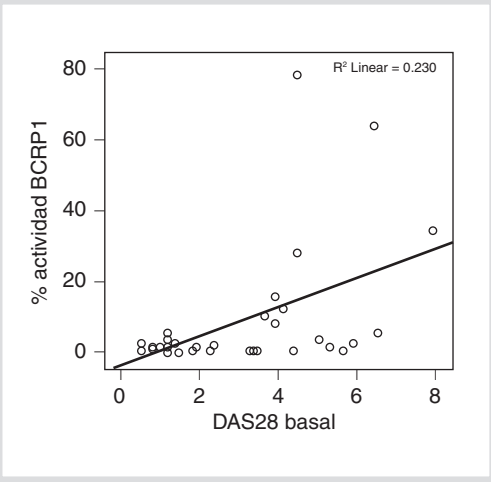


Figura 5. *Correlación entre la actividad funcional de BCRP1 y la AE evaluada por DAS28. La figura muestra la correlación entre la actividad funcional de BCRP1 (línea ordenada) y la AE de acuerdo al DAS28 (línea abscisa).*

Tabla 3. Tratamiento en el momento del ingreso al estudio y acumulado en toda la población de pacientes con AR; incluye corticosteroides y los FMDE más frecuentemente indicados

	Población general (n = 34)
Número de pacientes (%) con corticosteroides	27 (79.4)
Prednisona/paciente (mg/día)*	7.5 (5-10)
Miligramos de prednisona acumulados en año previo/paciente*	2807.5 (1880.6-3773.8)
Número de pacientes (%) con metotrexato	30 (88.2)
Metotrexato (mg/semana), mediana (mín-máx)*	25 (23.8-25)
Miligramos de metotrexato acumulados en año previo/paciente*	1303.6 (930.5-1303.6)
Número de pacientes (%) con cloroquina	12 (35.3)
Cloroquina/paciente (mg/día)*	150 (150-150)
Miligramos de cloroquina acumulados en año previo/paciente*	39.700 (26.700-54.862.5)
Número de pacientes (%) con azulfidina	13 (38.2)
Azulfidina/paciente (g/día)*	2 (2-3)
Gramos de azulfidina acumulados en año previo/paciente*	493 (295.6-714.8)

*Mediana (Q25-Q75): los datos se obtienen de la subpoblación que tomaba dicho medicamento.

ABC incluidos la P-gp y el BCRP1[43]. Interesantemente, se ha mostrado que el bloqueo *in vitro* de ambos transportadores con quimiosensibilizadores tales como el verapamilo y el KO143 ha sido capaz de inhibir tanto la resistencia a algunos FMDE como la secreción de citocinas proinflamatorias, particularmente el FNT-α, el cual juega un papel protagónico en la fisiopatología de la AR[44].

Una de las fortalezas del presente trabajo es el marco clínico en el cual se desarrolló. La población de

Tabla 4. Resistencia de transportadores y actividad funcional de los mismos a los seis meses de seguimiento de acuerdo a la evolución clínica de los pacientes

Comportamiento de la enfermedad a los 6 meses	DAS28 a los 6 meses*	Número de pacientes (%) con resistencia	p	% de actividad funcional a los 6 meses*	p	Número de pacientes (%) que incrementan la actividad funcional	p	Incremento del % de actividad funcional*	p
Transportador P-gp									
Pacientes que empeoran, (n = 4)	3 (2.7-3)	3 (75)	0.4	9 (0-22)	0.5	3 (75)	0.6	3.7 (3.7-21.6)	0.9
Pacientes que se mantienen con el mismo nivel de actividad, (n = 13)	2 (1-4)	12 (92)	0.4	5 (2.8-23)	0.5	10 (77)	0.6	4.4 (1.3-16.1)	0.9
Pacientes que mejoran, (n = 10)	2.4 (1.8-3)	7 (70)	0.4	2.5 (1.2-21)	0.5	5 (50)	0.6	2.7 (0.6-37.7)	0.9
Transportador BCRP1									
Pacientes que empeoran, (n = 4)	3 (2.7-3)	3 (75)	0.4	12 (0-20)	0.8	3 (75)	0.4	13.9 (7.3-19.7)	0.7
Pacientes que se mantienen con el mismo nivel de actividad, (n = 13)	2 (1-4)	12 (92)	0.4	4 (2.7-28)	0.8	11 (85)	0.4	3.1 (1.5-31.9)	0.7
Pacientes que mejoran, (n = 10)	2.4 (1.8-3)	7 (70)	0.4	3 (1-19.8)	0.8	6 (60)	0.4	6.2 (2-27)	0.7

*Mediana (Q25-Q75).

estudio incluyó a pacientes con AR de poco tiempo de evolución, y con un seguimiento activo y estandarizado. La gran mayoría de los pacientes tuvieron autoanticuerpos (FR y APCC), los cuales confieren homogeneidad serológica y pronóstica a la población, pues ambos condicionan peores desenlaces de la enfermedad, como una mayor actividad clínica y la progresión radiológica[45,46]; por otra parte, el seguimiento de los pacientes fue riguroso, ya que se aplicaron regularmente índices internacionales de actividad y respuesta validados en nuestra población. Con respecto al tratamiento, éste se recopiló con un instrumento también estandarizado y se corroboró con una evaluación de la adherencia, por lo cual fue posible determinar con exactitud el tratamiento acumulado real e investigar su posible asociación con la actividad funcional de ambos transportadores. A este respecto, cabe mencionar que, si bien es cierto que los pacientes incluidos tuvieron una media de seguimiento corta, de seis años, desde el punto de vista del medicamento acumulado la dosis fue considerable; se ha descrito que el uso de ciertos medicamentos induce la expresión de transportadores[47]; sin embargo, se desconoce si lo anterior viene determinado por el tiempo de uso, por las dosis acumuladas, por la combinación de los tratamientos empleados o por la suma de todo lo anterior. Si bien no encontramos una asociación entre la dosis de medicamento acumulada en el año previo y la actividad de los transportadores, pudiera tener que ver con las características de nuestra población en el momento del ingreso al estudio, ya previamente tratada. Idealmente, la actividad funcional de los transportadores debiera de medirse en pacientes vírgenes a tratamiento (poco probable por el tipo de institución

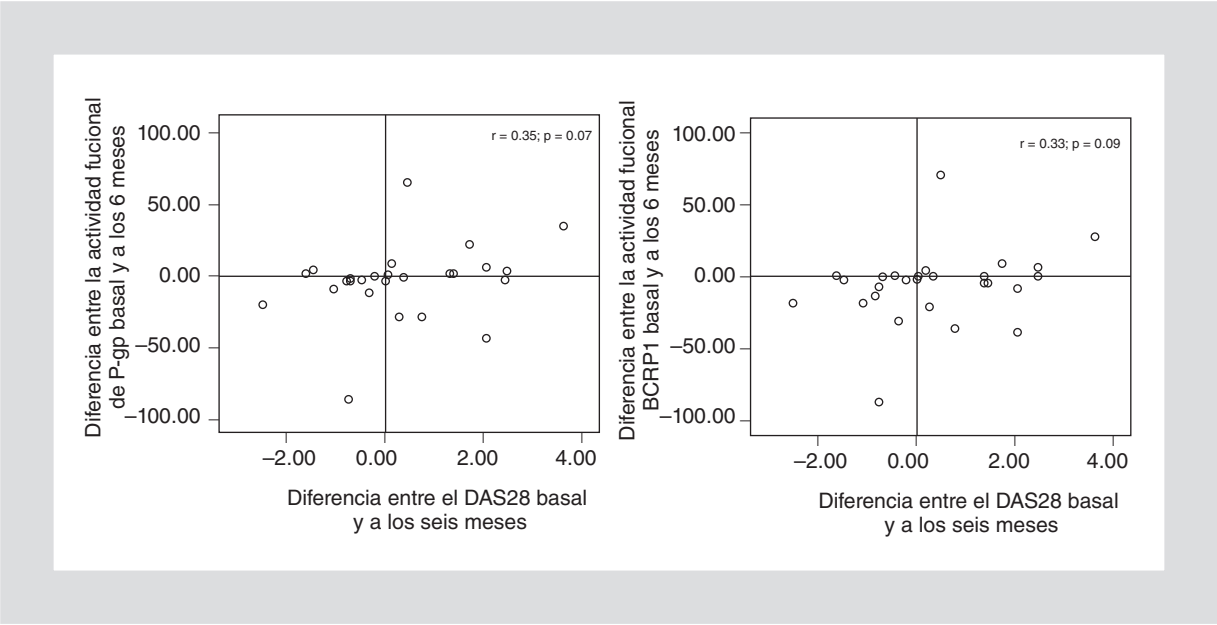


Figura 6. *Correlación entre los cambios (a los seis meses de seguimiento) en el DAS28 y en la actividad funcional de los transportadores. La figura representa la correlación entre los cambios en el DAS28 (línea abscisa) y los cambios en la actividad funcional de los transportadores P-gp (panel de la izquierda) y BCRP1 (panel de la derecha). Cada panel está dividido por una línea vertical, la cual representa que no hay variación en el DAS28, y una línea horizontal, que representa que no hay variación en la actividad funcional del transportador. Cada punto representa un paciente. Los puntos localizados a la derecha de la línea vertical representan a pacientes con incremento en la AE (y viceversa). Los puntos localizados por encima de la línea horizontal representan a pacientes con incremento en la actividad funcional del transportador.*

en la cual trabajamos) o poco de tiempo después de haberlo iniciado. Dicho estudio está siendo desarrollado actualmente en la clínica de AR temprana.

Otro punto a resaltar como fortaleza del trabajo es el procedimiento empleado para detectar la actividad funcional de los transportadores mediante la medición de la expulsión de compuestos fluorescentes dependientes de P-gp y BCRP1, a saber daunorubicina, rodamina 123 y/o mitoxantrona. Con tales sustancias es posible medir la capacidad individual de cada célula para expulsar medicamentos sustratos de dichos transportadores[48]. Así, porcentajes tan bajos como un 3% de células expulsoras, bien sea de daunorubicina o mitoxantrona, pudieran ser responsables de condicionar un estado de resistencia a los medicamentos relacionados con tales transportadores (o bien reflejar actividad o exacerbación de la enfermedad). Interesantemente, existen varios inhibidores, en particular de la P-gp, capaces de revertir el fenotipo de resistencia[49]; si bien éstos se han empleado en neoplasias, pudiéramos argumentar un beneficio terapéutico (toda vez que se agreguen a los tratamientos empleados) como optimizadores de la acción farmacológica de los FMDE (toda vez que sean sustratos de los transportadores aquí descritos).

En suma, nuestros resultados muestran que los pacientes con AR activa presentan mayor actividad funcional de los transportadores P-gp y BCRP1 en comparación con los pacientes en remisión. La AE se correlaciona positivamente con la actividad de los transportadores, de manera puntual y a los seis meses de seguimiento. Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio en la literatura que valora concomitantemente la función de los transportadores P-gp y BCRP1 en AR. A pesar de nuestros datos preliminares, pareciera concluyente que, en pacientes con AR, el comportamiento de la P-gp y la BCRP1 está condicionado por la AE.

Bibliografía

1. Goda K, Bacsó Z, Szabó G. Multidrug resistance through the spectacle of P-glycoprotein. Curr Cancer Drug Targets. 2009;9:281-9.
2. Ueda K, Cornwell MM, Gottesman MM, et al. The mdr1 gene, responsible for multidrug-resistance, codes for P-glycoprotein. Biochem Biophys Res Commun. 1986;141:956-62.
3. Litman T, Druley TE, Stein WD, et al. From MDR to MXR: new understanding of multidrug resistance systems, their properties and clinical significance. Cell Mol Life Sci. 2001;58:931-59.
4. Mohri H, Markowitz M. In vitro characterization of multidrug-resistant HIV-1 isolates from a recently infected patient associated with dual tropism and rapid disease progression. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;48:511-21.
5. Jansen G, Scheper RJ, Dijkmans BA. Multidrug resistance proteins in rheumatoid arthritis, role in disease-modifying antirheumatic drug efficacy and inflammatory processes: an overview. Scand J Rheumatol. 2003;32:325-36.

6. Fleming A, Benn RT, Corbert M, Wood PH. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. Ann Rheum Dis. 1976;35:361-4.
7. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: to aim for remission? Ann Rheum Dis. 1995;54:944-7.
8. Paulus HE. Defining remission in rheumatoid arthritis: what is it? Does it matter? J Rheumatol. 2004;31:1-4.
9. O'Dell JR. Treatment of Rheumatoid Arthritis. En: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH, editores. Current Rheumatology Diagnosis & Treatment. Nueva York: McGraw-Hill Inc; 2007. p. 170-4.
10. Pélaez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. J Rheumatol Suppl. 2011;86:3-8.
11. Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008; 22:621-41.
12. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: A prospective cohort study. Arthritis Rheum. 2004;50:709-15.
13. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, et al. Delay of Institution of therapy or induction of remission using single drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002;46:894-8.
14. Nell VPK, Machold KP, Eberl G. Benefit of very early referral therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2004;43:906-14.
15. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeney LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2001;44:2009-17.
16. Paulus HE, van der Heijde DM, Bulpitt KJ, Gold RH. Monitoring radiographic changes in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1996;23:16-24.
17. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69: 1580-8.
18. Coopere NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: A systematic review. Rheumatology. 2000;39:28-33.
19. Young A, Dixey J, Kulinskaya E, et al. Which patients with early arthritis stop working? Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). Ann Rheum Dis. 2002;61:335-40.
20. Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, et al. Actualización en la guía mexicana para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del colegio mexicano de reumatología. Reumatol Clin. 2014;10:227-40.
21. Haraoui B. The anti-tumor necrosis factor agents are a major advance in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;72:46-7.
22. Llorente L, Richaud-Patin Y, Díaz-Borjón A, et al. Multidrug resistance-1 (MDR-1) in rheumatic autoimmune disorders. Part I: Increased P-glycoprotein activity in lymphocytes from rheumatoid arthritis patients might influence disease outcome. Joint Bone Spine. 2000;67:30-9.
23. Maillefert JF, Maynadie M, Tebib JG, et al. Expression of the multidrug resistance glycoprotein 170 in the peripheral blood lymphocytes of rheumatoid arthritis patients. The percentage of lymphocytes expressing glycoprotein 170 is increased in patients treated with prednisolone. Br J Rheumatol. 1996;35:430-5.
24. Jorgensen C, Sun R, Rossi JF, et al. Expression of multidrug resistance gene in human rheumatoid synovium. Rheumatol Int. 1995;15:83-6.
25. Borowski LC, Lopes RP, González TP, et al. Is steroid resistance related to multidrug resistance-I (MDR-I) in rheumatoid arthritis? Int Immunopharmacol. 2007;7:836-44.
26. Wolf J, Stranzl T, Filipits M, et al. Expression of resistance markers to methotrexate predicts clinical improvement in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64:564-8.
27. Hider SL, Owen A, Hartkoorn R, et al. Down regulation of multidrug resistance protein-1 expression in patients with early rheumatoid arthritis exposed to methotrexate as a first disease-modifying antirheumatic drug. Ann Rheum Dis. 2006;65:1390-3.
28. Furst DE. Acquired resistance of human T cells to sulfasalazine. Ann Rheum Dis. 2004;63:115-6.
29. Van der Heijden J, de Jong MC, Dijkmans BAC, et al. Acquires resistance of human T cells to sulfasalazine: stability of the resistant phenotype and sensitivity to non-related DMARDs. Ann Rheum Dis. 2004; 63:131-7.
30. Van der Heijden J, de Jong MC, Dijkmans BAC, et al. Development of sulfasalazine resistance in human T cells induces expression of the myultidrug resistance transporter ABCG2 (BCRP) and augmented production of TNF alpha. Ann Rheum Dis. 2004;63:138-43.
31. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Villa-Moreno AR, Cabiedes-Conteras J, Rull-Gabayet M. Medication persistence over 2-years follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity. Arthritis Res Ther. 2009;11:R26.
32. Estrada J, Pascual-Ramos V, Martínez B, Uribe M, Torre A. Autoimmune hepatitis with giant-cell transformation. Case report. Ann of Hepatol. 2009;8:68-70.
33. Pascual-Ramos V, Contreras-Yañez I, Rull-Gabayet M, Villa AR, Vázquez-Lamadrid J, Mendoza-Ruiz JJ. Hypervascular sinovitis and American College of Rheumatology classification criteria as predictors of radiographic damage in early rheumatoid arthritis. USQ. 2009;25:31-8.
34. Contreras-Yáñez I, Ponce de León S, Cabiedes J, Rull-Gabayet M, Pascual-Ramos V. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease modifying anti-rheumatic drugs. Am J Med Sci. 2010;340: 282-90.
35. Contreras-Yáñez I, Cabiedes J, Villa AR, Rull-Gabayet M, Pascual-Ramos V. Persistence on therapy is a major determinant of patient-, physician-, and laboratory-reported outcomes in recent onset rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 2010;28:748-51.
36. Contreras-Yáñez I, Rull-Gabayet M, Vázquez-Lamadrid J, Pascual-Ramos V. Radiographic outcome in Hispanic early rheumatoid arthritis patients treated with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs. Eur J Radiol. 2011;79:52-7.
37. Contreras-Yáñez I, Rull-Gabayet M, Pascual-Ramos V. Early disease activity suppression and younger age predict excellent outcome of recent-onset rheumatoid arthritis patients with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs. Clin Exp Rheumatol. 2012;30:402-8.
38. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I. Motivations for inadequate persistence with disease modifying anti-rheumatic drugs. The patient´s perspective. BMC Musculoskelet Disord. 2013;14:336.
39. Sánchez T, Elías-López D, Contreras-Yáñez I, Aguilar-Salinas C, Pascual-Ramos V. Prevalence of lipid phenotypes, serum lipid´s behavior over follow-up and predictors of serum lipid levels in a cohort of Mexican Mestizos early rheumatoid arthritis (RA) patients treated with conventional DMARDs. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:509-15.
40. Parra-Salcedo F, Contreras-Yáñez I, Elías-López D, Aguilar-Salinas A, Pascual-Ramos V. Prevalence, incidence and characteristics of the Metabolic Syndrome (MetS) in a cohort of Mexican Mestizo early rheumatoid arthritis (RA) patients treated with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs. The complex relationship between MetS and disease activity. Arthritis Res Ther. En prensa 2015.
41. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31:315-24.
42. Prevoo ML. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995;38:44-8.
43. Van de Ven R, Oerlemans R, van der Heijden JW, et al. ABC drug transporters and immunity: novel therapeutic targets in autoimmunity and cancer. J Leuk Biol. 2009;86:1075-9.
44. Márki-Zay J, Jakab T, Szerémy P, Krajcsi P. MDR-ABC transporters: biomarkers in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2013;31:779-87.
45. Machold KP, Stamm TA, Nell VPK, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. Rheumatol. 2007;46:342-9.
46. Kroot EJJA, de Wong BAW, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43:1831-5.
47. Yudoh K, Matsumo H, Nakazawa F, Yonezawa T, Kimura T. Increased expression of multidrug resistance of P-glycoprotein on Th1 cells correlates with drug resistance in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1999;42:2014-5.
48. Kapplemayer J, Karazi E, Telek B, Jakab K. "Pros and cons" on how to measure multidrug resistance in leukemias. Leuk Lymphoma. 2002;43: 711-7.
49. Palmeira A, Sousa E, Vasconcelos MH, Pinto MM. Three decades of P-gp inhibitors: skimming through several generations and scaffolds. Curr Med Chem. 2012;19:1946-2025.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:755-60

Costo directo de la atención primaria del traumatismo craneoencefálico (TCE) leve en adultos mediante grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) en el tercer nivel de atención médica

Rodolfo Barragán-Hervella[1], Álvaro Montiel-Jarquín[1], Iván Limón-Serrano[1], Víctor Escobedo-Sosa[1] y Jorge Loría-Castellanos[2]*

[1]UMAE, Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla, IMSS, Puebla, Pue.; [2]División de Proyectos Especiales en Salud del IMSS, Ciudad de México. México

Resumen

Objetivo: *Determinar el costo directo de la atención primaria de pacientes con TCE leve en un tercer nivel de atención.* **Diseño:** *Estudio transversal en 219 pacientes con TCE leve (GRD 090 S06.0 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión [CIE-10], que incluye concusión sin complicación-comorbilidad y sin complicación-comorbilidad mayor).* **Emplazamiento:** *Una unidad médica de tercer nivel de atención en el Estado de Puebla, en México. Mediciones principales: Los costos directos fueron tomados del Acuerdo ACDO.AS3.HCT.280115/7.P.DF y sus anexos en pesos mexicanos, y las variables analizadas fueron edad, sexo, turno de atención, estudios de laboratorio, estudios radiográficos, estudios tomográficos, días de estancia, consultas por especialista, atención en urgencias, medicamentos y material de curación. La estadística fue descriptiva en el programa SPSS v. 22 de IBM.* **Resultados:** *53.4% hombres, 46.6% mujeres; edad promedio 31.9 años; turno de atención matutino 58.4%, vespertino 23.3% y nocturno 18.3%; costo: laboratorio $ 1,755.00, radiografías simples $ 202,794.00, estudios tomográficos $ 26,720.00, consulta/neurocirujano $ 279,174.00, atención en urgencias $ 501,510.00; material de curación: campo quirúrgico empaque individual $ 8,326.38, cinta microporosa $ 1,307.43, equipo venoclisis normogotero $790.59, aguja punción vasos $ 7,408.77; medicamentos: diclofenaco $ 946.08, ketorolaco $ 724.89, solución mixta 1000 ml $ 1,561.47; costo total: $ 1,032,293.72; costo promedio por paciente: $ 4,713.66.* **Conclusión:** *El costo directo en la atención primaria de pacientes con TCE leve es alto; el apegarse a un manejo correcto lo disminuiría en forma importante.*

PALABRAS CLAVE: *Costo directo. Atención primaria. Traumatismo craneoencefálico leve. Adultos. Grupos relacionados por el diagnóstico.*

Abstract

Objective: *To describe the direct cost of primary health care for patients with mild traumatic head injury in a third level medical facility.* **Design:** *Cross-sectional study in 219 patients with mild traumatic brain injury (GRD 090 S06.0 ICD-10 inclu-*

Correspondencia:
*Álvaro Montiel-Jarquín
Diagonal Defensores de la República, esquina 6 poniente, s/n
Col. Amor
C.P. 72140, Puebla, Pue., México
E-mail: dralmoja@hotmail.com

Fecha de recepción: 09-09-2015
Fecha de aceptación: 28-09-2015

ding uncomplicated concussion without complication and increased comorbidity). **Location:** *A medical unit of tertiary care in the State of Puebla, Mexico.* **Main measurements:** *Direct costs were taken from ACDO.AS3.HCT.280115 / 7.P.DF Agreement and its annexes in Mexican pesos, the variables analyzed were age, gender, shift attention, laboratory, radiographic and tomographic studies, length of stay, specialist consultations, emergency care, medicines, and treatment materials. Descriptive statistics on SPSS program IBM v22.* **Results:** *53.4% male, 46.6% female; average age 31.9 years; morning shift attention 58.4%, evening 23.3%, and nightly 18.3%. The cost: $ 1,755 laboratory, plain radiographs $ 202,794, tomographic studies $ 26,720, consultation with neurosurgeon $ 279,174, emergency care $ 501,510; curing material: single steri drape $8,326.38, Micropore $1,307.43, infusion equipment $790.59, venipuncture needle $7,408.77; drugs: diclofenac $946.08, Ketorolac $724.89, 1000 ml. intravenous solution $1,561.47, total cost $ 1,032,293.72, average/patient: 4,713.66 Mexican pesos.* **Conclusion***: The direct cost of primary health care of patients with mild traumatic head injury is high; sticking to the correct handling decreases the cost of attention.* (Gac Med Mex. 2016;152:755-60)

Corresponding author: *Álvaro Montiel-Jarquín, dralmoja@hotmail.com*

KEY WORDS: *Adults. Diagnostic related groups. Direct cost. Mild traumatic brain injury. Primary care.*

Introducción

El TCE leve se define a través de los antecedentes de haber padecido desorientación, amnesia o pérdida transitoria de la consciencia en un paciente que está consciente y hablando, con Glasgow de 13 a 15 puntos[1]; abarca el 75 al 80% de todos los TCE[1-3]. El programa avanzado de apoyo vital en trauma (ATLS, *Advanced Trauma Life Support*) ha sido adoptado alrededor del mundo para enseñar un método de abordaje estandarizado para pacientes traumatizados[1]. La concusión sin complicación y comorbilidad, y sin complicación ni comorbilidad mayor, está clasificada en el rubro S 06.0 de la CIE-10 y es sinónimo de TCE leve[4].

En los países desarrollados, el traumatismo es una causa significativa de morbimortalidad. Cada año, el 7.3% del total de las muertes (0.8 millones) son debidas a trauma; es la quinta causa más común de muerte después de la enfermedad isquémica cardiaca, el cáncer, la falla cardiaca y las enfermedades respiratorias[5,6]. En México, el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática informó en el año 2005 que los accidentes representaron la tercera causa de muerte en general; mueren aproximadamente 24,000 personas al año, ocupa el séptimo lugar en el mundo por muertes por accidentes de tránsito y mueren 55 personas cada día[7].

En los EE.UU. se reportan aproximadamente unas 1,700 lesiones cerebrales traumáticas por año, incluyendo 275,000 hospitalizaciones y 52,000 muertes; cifra que va en aumento[1,2].

En la Región de las Américas, los accidentes de tránsito son la causa de 142,252 muertes anuales, además de un número estimado de más de 5 millones de lesionados[8].

La toma de decisiones en salud requiere de instrumentos validados para mejorar la gestión y verificar el cumplimiento de resultados en los tiempos establecidos, con una utilización adecuada de los recursos. Los GRD son una herramienta que permite determinar el nivel de presupuesto óptimo de base, primero en la tendencia de la demanda y segundo en las características del perfil epidemiológico de las causas de atención, superando de esta forma la presupuestación histórica. Son un sistema de clasificación y agrupación de los diagnósticos clínicos y quirúrgicos de los pacientes[9], que se construyen basándose en el diagnóstico de egreso, la combinación de las diversas características clínicas de la CIE-10 y la CIE-9MC (egreso y hospitalización respectivamente), y constituyen el *case mix* del IMSS con 9,680 diagnósticos y 700 grupos relacionados[4,9,10].

El IMSS es la institución de salud más importante en México y América Latina, cubre la geografía nacional con 1,375 unidades médicas de atención (en todos los niveles) y ofrece cobertura a 53,533,650 derechohabientes que representan casi un 50% de la población mexicana[9,11]. El objetivo de este trabajo es determinar el costo de la atención primaria de los pacientes incluidos en el GRD 090 S06.0 (concusión sin complicación-comorbilidad y sin complicación-comorbilidad mayor) en la UMAE Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla, del IMSS.

Material y métodos

El diseño de investigación utilizado fue transversal, el período de estudio comprendió de enero a marzo de 2013, en una unidad médica de tercer nivel de atención en el Estado de Puebla, en México. Incluimos

Tabla 1. Costos unitarios del IMSS, año 2013

Tercer nivel de atención	Para cobro
Consulta de especialidades	$ 966.00
Atención de urgencias	$ 2,290.00
Día paciente (hospitalización)	$ 5,684.00
Estudio de laboratorio clínico	$ 135.00
Estudio de radiodiagnóstico	$ 463.00
Estudios de tomografía axial	$ 1,336.00
Material de curación	
Campo quirúrgico empaque individual	$ 38.02
Cinta microporosa	$ 5.97
Equipo de venoclisis normogotero	$ 3.61
Aguja de punción de vasos sanguíneos	$ 33.83
Medicamentos	
Diclofenaco caja de 10 tabletas de 100 mg	$ 4.32
Ketorolaco solución inyectable de 30 mg	$ 3.31

Fuente: publicación en el Diario Oficial de la Federación de fecha 18 de abril de 2013, de costos unitarios para la determinación de créditos fiscales derivados de capital constitutivos, inscripciones improcedentes y atención a no derechohabientes.

219 pacientes con diagnóstico de TCE leve de acuerdo a los criterios diagnósticos del ATLS. Las variables incluidas fueron edad, sexo, turno de atención, estudios de laboratorio realizados, estudios radiográficos, estudios tomográficos, tiempo de hospitalización, número de consultas por especialista, medicamentos y material de curación. La clasificación de GRD del IMSS para concusión sin complicación y/o comorbilidad y sin complicaciones, y/o comorbilidad mayor, incluye únicamente una clase: GRD 090 concusión sin complicación y/o comorbilidad, y/o comorbilidad mayor, diagnóstico principal S06.0, concusión. Los costos directos de atención fueron tomados del Acuerdo ACDO.AS3.HCT.280113/7.P.DF y sus anexos, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 18 de abril de 2013, y consideramos los siguientes precios: atención en urgencias, precio unitario de estudio radiográfico simple, precio de consulta por especialista, precios de estudios de laboratorio y tomográfico, de hospitalización, de medicamentos y de material de curación en pesos mexicanos actualizados al año 2013 (Tabla 1).

El análisis estadístico utilizado fue descriptivo. Utilizamos la media como medida de tendencia central y la desviación estándar (DE) como medida de dispersión. El trabajo fue autorizado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud número 2105 de la UMAE Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla, los pacientes firmaron consentimiento informado y en todo momento se conservó su anonimato.

Resultados

Durante todo el año 2013 hubo 4,015 TCE, y de ellos 1,003 correspondieron a TCE leve o concusión (clasificación S 06.0 de la CIE 10), con un promedio mensual de 83 pacientes. Se incluyeron TCE leves atendidos en urgencias durante el primer trimestre del año 2013, que fueron un total de 219 pacientes.

La edad de los pacientes fue en promedio 38.47 (mínima 18 y máxima 89) $\pm$ 19.39 años; el tiempo promedio de estancia en urgencias fue 3.51 (mínimo 1 y máximo 24) $\pm$ 2.36 horas; 128 (58.4%) pacientes fueron atendidos en el turno matutino, 51 (23.3%) en el vespertino y 40 (18.3%) en el nocturno; y 217 (99.1%) pacientes se egresaron desde el servicio de urgencias sin complicación. Los datos sociodemográficos se muestran en la tabla 2.

Dos (0.9%) pacientes se hospitalizaron por causa distinta al TCE leve: 1 (0.5%) paciente se hospitalizó 1 día y 1 (0.5%) paciente 2 días. De estos dos pacientes, uno tuvo fractura en miembro torácico que requirió manejo quirúrgico. La internación de estos dos pacientes por causa distinta al TCE leve generó un costo de $ 17,052.00.

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes con TCE leve incluidos en el estudio

(n = 219)	n (%)
Sexo	
Hombre	117 (53.4)
Mujer	102 (46.6)
Estancia en urgencias (horas)	3.51 (mín. 1 y máx. 24) ± 2.36
Turno de atención en urgencias en el hospital	
Matutino	128 (58.4)
Vespertino	51 (23.3)
Nocturno	40 (18.3)
Número de estudios de laboratorio por paciente	
Ninguno	206 (94.1)
Uno	13 (5.9)
Dos o más	0 (0)
Número de estudios radiográficos simples de cráneo	438 (100)
Número de estudios radiográficos por paciente en otros sitios	
Ninguno	0 (0)
Uno	0 (0)
Dos	140 (63.9)
Tres	19 (8.7)
Cuatro	41 (18.7)
Cinco	7 (3.2)
Seis	8 (3.7)
Siete	1 (0.5)
Ocho	1 (0.5)
Nueve	2 (0.9%)
Número de estudios tomográficos sin contraste por paciente	
Ninguno	199 (90.9%)
Uno	20 (9.1%)
Número de consultas por especialista (neurocirujano) otorgadas a los pacientes	
Ninguna	0 (0%)
Una	160 (73.1%)
Dos	49 (22.4%)
Tres	9 (4.1%)
Cuatro	1 (0.5%)

N: población; n: muestra. *Fuente: tomado del expediente clínico de los pacientes.*

Los gastos de atención médica en los 219 pacientes fueron: en estudios de laboratorio $ 1,755.00, en radiografías simples de cráneo $ 202,794.00, en estudios tomográficos simples $ 26,720.00, en consulta por neurocirujano $ 279,174.00, en atención en urgencias $ 501,510.00, en material de curación $ 17,833.17 y en medicamentos $ 3,232.44, lo que sumó un costo total de $ 1,033,018.61, con un promedio de $ 4,716.97 por paciente con TCE leve. La comparación entre el total de los costos y el costo que se hubiera generado de haberse seguido las recomendaciones del ATLS para el manejo de estos pacientes se muestra en la figura 1.

Discusión

Los GRD se utilizan ampliamente en algunos países para comparar el desempeño de los hospitales, definir las categorías de pago y facilitar el sistema de pago hospitalario basado en los grupos[9,12]. Por esto, se considera que es de suma importancia que los sistemas de GRD consideren las más apropiadas variables de clasificación y definan tantos grupos como sea necesario para que los pagos hospitalarios sean justos[13]. Es por ello que decidimos realizar este estudio en el que incluimos pacientes del GRD 090 S06.0 concusión cerebral sin complicación y comorbilidad y sin complicación

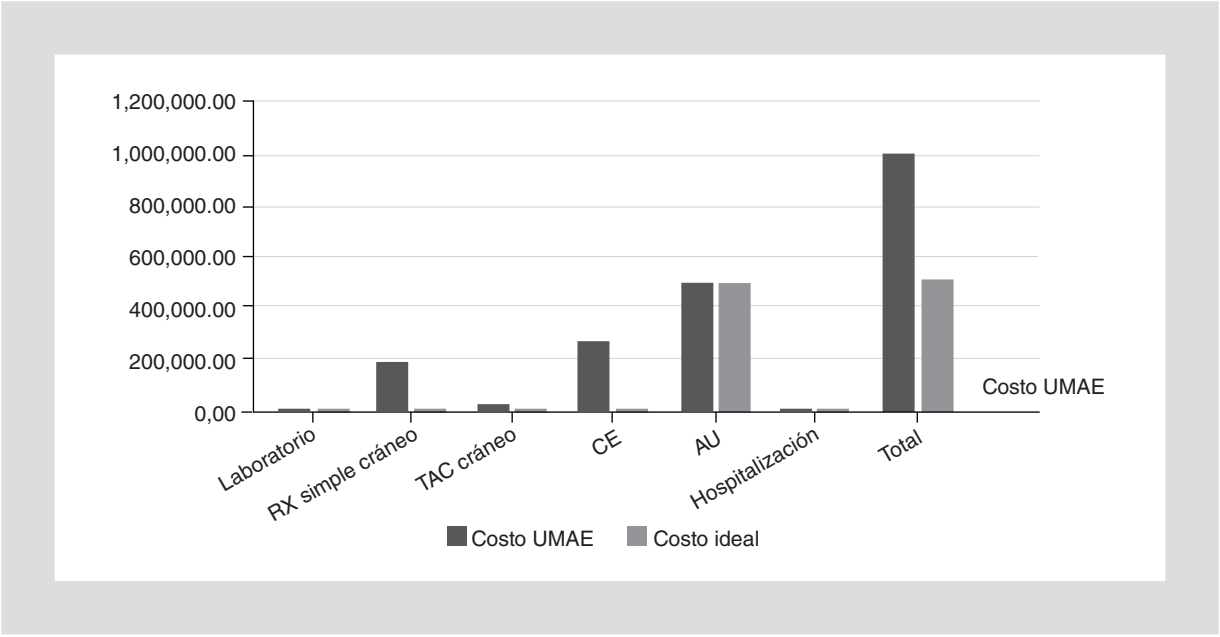


Figura 1. *Costos directo en la UMAE Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla y costo ideal de atención de 219 pacientes con TCE leve . Rx: radiografía; TAC: tomografía axial computarizada; CE: consulta externa; AU: atención en urgencias.*

ni comorbilidad mayor[4,10] para analizar los costos directos de la atención primaria.

Durante el año 2013, en este hospital, el TCE leve constituyó el 75% del total de las lesiones traumáticas craneoencefálicas, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura, donde se menciona que el TCE leve incluye entre el 75 y el 80% de todos los TCE, cifra que puede ser mayor debido a que un porcentaje de pacientes que sufren accidentes automovilísticos no acuden a valoración médica[2,14,15].

En muchos hospitales, el servicio de urgencias está integrado por especialistas en cirugía general, traumatólogos, especialistas en urgencias médico-quirúrgicas y médicos internistas[5]. Aunado a esto, el miedo al riesgo de que el paciente desarrolle una complicación o evolucione con deterioro del estado neurológico hace que estos especialistas soliciten valoración por el neurocirujano, quien a su vez solicita estudios tomográficos, radiografías simples de cráneo o estudios de laboratorio que incrementan el costo de la atención primaria en estos pacientes[5,15].

La estancia promedio de los pacientes en el servicio de urgencias fue de 5.51 (mínimo 1 y máximo 24) ± 2.36 horas. Tomando en cuenta que el deterioro y la degradación de la Escala de Glasgow puede ser entre el 3 y el 5.5% de los pacientes con TCE leve que acuden a valoración médica[1,5,11], consideramos que, ante cualquier duda, el tiempo mínimo de observación debe ampliarse en estos pacientes para disminuir la probabilidad de que sufran deterioro neurológico o presenten alguna complicación secundaria al TCE leve[1,15]. Algunas instituciones privadas de atención médica en los EE.UU. reportan un promedio de 3 días de hospitalización para pacientes con TCE leve[11], lo cual tampoco concuerda con la literatura, ya que la admisión hospitalaria de esos pacientes debe de ser solo en casos especiales[1,5].

En este estudio en 219 pacientes con TCE leve, la mortalidad fue del 0%, similar a la reportada en los EE.UU., donde es del 0.2%[16-18].

A 13 pacientes (5.9%) se les realizaron estudios preoperatorios en el servicio de urgencias; sin embargo, de estos solo uno (0.5%) fue intervenido quirúrgicamente por causa distinta al TCE leve, lo que supuso un gasto innecesario de $ 1,755.00, así como el riesgo que puede ocasionar una venopunción innecesaria. Esto tampoco concuerda con las recomendaciones del ATLS y de la Sociedad Italiana de Neurocirugía para el manejo de los pacientes con TCE leve, en las que mencionan que en estos pacientes se deben de realizar exámenes generales de laboratorio únicamente para excluir lesiones sistémicas[1,5].

A cada paciente se le tomaron dos radiografías simples de cráneo, lo que generó un costo de $ 202,794.00. Las valoraciones por el neurocirujano tuvieron un cos-

to de $ 279,174, y los estudios tomográficos simples solicitados costaron $ 26,720.00.

La solicitud de estos estudios y de estas valoraciones por el neurocirujano tampoco coincide con las recomendaciones del ATLS para el manejo de los pacientes con TCE leve. Las recomendaciones para el manejo de los pacientes con TCE leve son precisas y hacen hincapié en que el realizar una exploración neurológica completa permite llevar un seguimiento adecuado en estos pacientes y así omitir estudios de laboratorio y gabinete que pueden llegar a ser innecesarios[1].

También todos los pacientes fueron canalizados con 1000 ml de solución mixta, lo que generó un costo de $ 1,561.47.

En la UMAE Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla, del IMSS, el costo total de atención de los 219 pacientes con TCE leve en el año 2013 fue de $ 1,033,018.61 ($ 4,716.97 por paciente), lo cual está por debajo del costo unitario del IMSS para el GRD 090, que es de $ 21,636.00 por paciente. A este precio se deben sumar los costos indirectos de atención en estos pacientes, los cuales no se consideraron por no ser objetivo del estudio.

De acuerdo con estos resultados, si se excluyen los gastos innecesarios en la atención primaria de estos pacientes, el gasto por paciente se reduce en un 89.45% por debajo del costo unitario del IMSS para el manejo del GRD 090 S06.0.

De los resultados anteriores se concluye que el costo directo de la atención primaria de pacientes con TCE leve en la UMAE Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla es alto, y que el apego a los protocolos de atención de estos pacientes disminuye en forma importante el costo directo de atención, por lo que se sugiere llevar a cabo la difusión e instrucción de las recomendaciones dadas por el ATLS a todo el personal médico que interviene en la atención de estos pacientes.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por el Fondo para la Investigación en Salud del IMSS con número FIS/IMSS/PROT/EXORT/11/001.

Bibliografía

1. Colegio Americano de Cirujanos. Programa avanzado de apoyo vital en trauma (ATLS). 9ª ed. EE.UU.: Colegio Americano de Cirujanos; 2012. p. 148-73.
2. Padilla-Campos N, Monge-Margalli J. Traumatismo craneoencefálico. Manejo en urgencias. Trauma. 2002;5:92-6.
3. Brain Trauma Foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. 3rd ed. Nueva York, EE.UU.; 2007. p. S1-S2.
4. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10). Enfermedades del Sistema Nervioso. 10ª ed. Washington D.C.: OPS; 2008. Vol 1, p. 843-959. Disponible en: http://seguropopular.guanajuato.gob.mx/arcgivos/documentos_diversos/cie10_volumen1.pdf
5. Sahuquillo J. Protocolos de actuación clínica en el traumatismo craneoencefálico (TCE) leve. Comentario a la publicación de las guías de la Sociedad Italiana de Neurocirugía. Neurocirugía. 2006;17:5-8.
6. Sandoval V. México, séptimo lugar en accidentes de tránsito: OPS. W Radio, 1 de enero de 2013. Disponible en: http://www.wradio.com.mx/noticias/actualidad/mexico-septimo-lugar-en-accidentes-de-transito-ops/20130101/nota/1818146.aspx
7. Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática. Estadísticas vitales SSA/DGEI. Traumatismo craneoencefálico del niño y del adolescente. México: INEGI; 2006.
8. Helena-Fraga M, Dourado I, Fernades R de CP, Werneck GL, Carvalho SS. Distribución espacial de los casos de traumatismos craneoencefálicos atendidos en unidades de referencia en Salvador, Bahía, Brasil. Salud Colectiva. 2014;20(2):213-23.
9. Tlacuilo-Parra A, Hernández-Hernández A, Venegas-Dávalos M, Gutiérrez-Hermosillo V, Guevara-Gutiérrez E, Ambriz-González G. Costos de tratamiento de la apendicitis aguda mediante grupos relacionados con el diagnóstico en un tercer nivel de atención pediátrica. Cir Cir. 2014; 82:628-36.
10. Ministerio de Sanidad y Política Social e Igualdad, Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades, Modificación Clínica (CIE-9MC). Enfermedades del Sistema Nervioso. Publicaciones del Instituto de Información Sanitaria, Tomo II. Novena revisión, Madrid, España; 2012. p. 537-1135. (Consultado el 30 de abril de 2015.) Disponible en http://msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_8ed.pdf
11. Limón-Serrano I. Costo del manejo del trauma craneoencefálico leve en el servicio de urgencias de la UMAE Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla. Tesis de Especialidad. Puebla, México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla-Instituto Mexicano del Seguro Social; 2015. 36 pp.
12. Quentin W, Geissler A, Scheller-Kreinsen D, Busse R. Understanding DRGs and DGR-based hospital payment in Europe. En: Busse R, Geisler A, Quentin W, Wiley M, editores. Diagnosis-Related Groups in Europe: moving towards transparency, efficiency and auqlity in hospitals. Berkshire, England: Open University Press and Mc Graw Hill; 2011. p. 23-36.
13. Schreyögg J, Tiermann O, Busse R. Cost accounting to determine prices: how well do prices reflect costs in the German DRG-system. Health Care Manag Sci. 2006;9:269-79.
14. Marion DW, Carlier PM. Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries: results of a national survey. J Trauma. 1994;36:89-95.
15. Varela-Hernández A, Pardo-Camacho G, Domínguez-Nápoles M, Medrano-García R, Vega-Basulto S. Degradaciones del Glasgow en los pacientes con trauma craneoencefálico leve. Rev Mex Neuroci. 2005; 6:488-90.
16. Murgio A. Epidemiology of traumatic brain injury in children. Rev Esp Neuropsicol. 2003;5:137-61.
17. Sosin DM, Sacks JJ, Smith SM. Head-injury associated deaths in the United States from 1979 to 1986. JAMA. 1989;262:2251-5.
18. Stein SC, Ross SE. Moderate head injury: a guide to initial management. J Neurosurg. 1992;77:562-4.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:761-9

Revisión sistemática con metaanálisis. Coadministración de insulina glargina en el manejo de la cetoacidosis diabética (CAD)

Carlos Alberto Andrade-Castellanos[1] y Luis Enrique Colunga-Lozano[2]*

[1]Servicio de Urgencias Adultos, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca; [2]Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, Jal., México

Resumen

Antecedentes: *La CAD se caracteriza por la tríada clínica de hiperglucemia, cetosis y acidosis. El impacto económico de este padecimiento es considerable, debido, en parte, a la estancia hospitalaria prolongada. Los análogos de insulina de acción prolongada pueden acortar el tiempo de resolución de esta enfermedad.* **Material y método:** *Búsqueda sistematizada en Embase, Medline y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) de ensayos clínicos con distribución al azar en los que se investigó la coadministración de insulina glargina subcutánea versus manejo estándar en pacientes con CAD. La selección, la extracción de los datos, la valoración de los riesgos de sesgo y la calidad de los estudios las realizaron dos investigadores.* **Resultado:** *Cuatro estudios cumplieron los criterios de inclusión. Con base en evidencia de calidad baja, la coadministración de insulina glargina disminuye de manera significativa el tiempo de resolución de la CAD cuando se compara con el manejo estándar (diferencia de medias [DM]: –4.19 h [intervalo de confianza (IC) 95%: –7.81-0.57]; p = 0.02). No hubo diferencia en el tiempo de estancia hospitalaria ni en los episodios de hipoglucemia.* **Conclusiones:** *La aplicación subcutánea de insulina glargina a las pocas horas de haber iniciado la infusión intravenosa (iv.) de insulina acorta el tiempo de resolución de la CAD*

PALABRAS CLAVE: *Cetoacidosis diabética. Diabetes mellitus. Infusiones parenterales. Insulina.*

Abstract

Background: *The standard treatment of diabetic ketoacidosis involves intravenous infusion of regular insulin until recovery of the episode: this is associated with high costs. Coadministration of insulin glargine from the onset of management may prove beneficial, potentially avoiding rebound hyperglycemia, and hopefully improving the time to resolution of the disease.* **Methods:** *We searched MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL for randomized controlled trials comparing coadministration of insulin glargine versus standard treatment in patients with diabetic ketoacidosis. To be eligible, studies must assess the efficacy of insulin glargine and report clinically important outcomes. Two reviewers extracted data, assessed risk of bias and summarized strength of evidence using the GRADE approach.* **Results:** *Four studies (135 participants during hospital follow-up) were included in this review. Low-quality evidence from three trials suggested that subcutaneously administered insulin glargine, in addition to the standard treatment, significantly reduces the time to resolution of diabetic ketoacidosis*

Correspondencia:
*Carlos Alberto Andrade-Castellanos
Servicio de Urgencias Adultos
Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca
Salvador Quevedo y Zubieta, 750
C.P. 44340, Guadalajara, Jal., México
E-mail: caandrade@hcg.gob.mx

Fecha de recepción: 17-09-2015
Fecha de aceptación: 20-02-2016

(MD –4.19 hours; 95% CI: –7.81 to 0.57; p = 0.02). There was neutral difference between the two groups regarding length of hospital stay and hypoglycemic episodes. **Conclusions:** *subcutaneously administered insulin glargine, in addition to standard treatment, significantly reduces the time to resolution of diabetic ketoacidosis, with neutral effects on hypoglycemic episodes.*
(Gac Med Mex. 2016;152:761-9)
Corresponding author: *Carlos Alberto Andrade-Castellanos, caandrade@hcg.gob.mx*

KEY WORDS: *Diabetic coma. Diabetic ketoacidosis. Diabetes mellitus. Insulin glargine. Long-acting insulin.*

Introducción

La CAD se caracteriza por la tríada clínica de hiperglucemia, cetosis y acidosis, la cual es el resultado de la disminución (cuantitativa o cualitativa) de insulina con posterior aumento en la excreción de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento). La CAD es la presentación inicial de la diabetes *mellitus* tipo 1 en el 21% de los pacientes. Para el caso de la diabetes *mellitus* tipo 2, la CAD es la presentación inicial en aproximadamente el 10% de los pacientes[1].

En países como EE.UU., la incidencia de la CAD es de 4.6-8 episodios por 1,000 pacientes diabéticos de todas las edades[2]. La mortalidad estimada de la CAD es del 0-19%[3], cifra que ha variado muy poco con el paso de los años. Además del impacto clínico de la CAD, el impacto económico de este padecimiento es considerable: anualmente se gastan 2.4 billones de dólares tan sólo en EE.UU.[4]. En gran medida, estos elevados costos se explican por el amplio uso de recursos para el manejo de estos pacientes. Entre estos destacan: la atención en Unidades de Terapia Intensiva[5,6], el uso de bomba de infusión para la administración iv. de insulina, el monitoreo constante y la estancia hospitalaria prolongada. Sin duda, uno de los factores causales de que un paciente con CAD permanezca más tiempo de lo planeado en el hospital es la hiperglucemia de rebote, observada en la transición de la bomba de insulina hacia la aplicación del esquema subcutáneo de esta hormona una vez remitido el cuadro de la CAD[7]. Los métodos para determinar la cantidad de insulina subcutánea a aplicar tras dicha transición se basan, la mayoría de las veces, en los requerimientos de insulina iv. administrados el día anterior[8], un método que se antoja poco práctico y propenso a errores.

Los análogos de la insulina de acción prolongada, en base a sus propiedades farmacológicas, podrían evitar la hiperglucemia de rebote al ayudar a mantener un nivel más estable de insulina plasmática[9]. La insulina glargina, tras su administración por vía subcutánea, produce un perfil de concentración sin picos a lo largo de 24 h con un perfil de seguridad excelente en lo que se refiere a episodios de hipoglucemia. En base a lo anterior, Hsia, et al.[10] realizaron un ensayo clínico con distribución al azar en donde se aplicó insulina glargina por vía subcutánea dentro de las primeras 12 h del inicio de la infusión iv. de insulina en pacientes diabéticos con diversas enfermedades caracterizadas por hiperglucemia, entre ellas la CAD. El desenlace principal fue el porcentaje de pacientes que presentaron hiperglucemia de rebote. El análisis final de los datos reveló que la coadministración de insulina glargina reduce de forma significativa dicho desenlace[10]. No obstante, de momento se ignoran los efectos de esta intervención en otros desenlaces aún más relevantes, como lo es el tiempo de resolución de la CAD. Esto último, sin embargo, es bastante plausible dadas las propiedades farmacológicas de la insulina glargina, que podrían acortar el tiempo de uso de la bomba de infusión iv. de insulina.

El objetivo de esta revisión sistemática con metaanálisis es evaluar el efecto de la coadministración de insulina glargina en el manejo de la CAD (aunado al manejo estándar con infusión iv. de insulina). Para ello, y a fin de disponer de un panorama más completo acerca de la utilidad de tal intervención, decidimos realizar una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos con distribución al azar que evaluaran la administración de este fármaco versus el manejo estándar en los episodios de CAD.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda sistematizada y exhaustiva en Embase, Medline via Ovid y CENTRAL hasta el 01 de agosto de 2015, sin restricción de lenguaje y utilizando los términos y descriptores MeSH: *diabetic ketoacidosis; diabetic coma; dka; hyperglycemic; insulin glargine; insulin, long-acting; lantus; blind; randomised controlled trial; random; controlled; placebo; clinical trial*, siguiendo las recomendaciones PRISMA[11].

Además, se realizaron búsquedas en registros de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov), resúmenes de conferencias y otras búsquedas manuales. Se contactó, de igual forma, con todos los autores relevantes por vía electrónica.

Para la realización de la presente revisión sistemática se diseñó un protocolo *a priori*, el cual fue registrado en PROSPERO[12].

Selección de los estudios

Se incluyeron ensayos clínicos con distribución al azar de pacientes con CAD sin importar su edad, su severidad (según los criterios de la *American Diabetes Association*)[13] o su tipo de diabetes (1, 2 o gestacional), en los que se estudió la coadministración de insulina glargina más el manejo estándar versus sólo el manejo estándar con infusión iv. de insulina. Para ser incluidos en el análisis, los ensayos clínicos debían reportar desenlaces clínicos importantes para los pacientes y no sólo desenlaces subrogados. Además, el inicio de la intervención debía ser en un periodo no mayor de 12 h desde el inicio de la bomba de infusión iv. de insulina. Los criterios de exclusión fueron: a) sujetos con hipotensión persistente en manejo con aminas vasoactivas, b) pacientes con insuficiencia renal crónica y c) pacientes con insuficiencia hepática conocida. La valoración de los criterios de inclusión o exclusión de estudios la realizaron de manera independiente dos investigadores. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios

La extracción de los datos y la valoración de la calidad de los estudios las realizaron dos investigadores. Los desenlaces clínicos de interés fueron: tiempo de resolución de la CAD (según la definición de la *American Diabetes Association*)[13], hiperglucemia de rebote (definida por los autores), tiempo de estancia hospitalaria y efectos adversos de la intervención: principalmente hipoglucemia (≤ 70 mg/dl) e hipocalemia (< 3.5 mEq/l). La calidad de los estudios se evaluó con la herramienta de sesgos de la Colaboración Cochrane[14]. Se utilizó el sistema GRADE para resumir la calidad de la evidencia en relación con los desenlaces importantes[15]. El sistema GRADE evalúa la calidad de los estudios de acuerdo con los siguientes parámetros: diseño, riesgos de sesgo, inconsistencia, datos indirectos, imprecisión y otras consideraciones (por ejemplo, sesgo de publicación). Este sistema sitúa la calidad de la evidencia como alta, moderada, baja o muy baja.

Síntesis y análisis de los datos

El análisis estadístico se realizó con la ayuda del programa Review Manager, versión 5.3 (Centro Cochrane Nórdico, Copenhague, Dinamarca). Los resultados se expresaron en DM para los desenlaces continuos y en riesgo relativo (RR) para los desenlaces dicotómicos con su respectivo IC 95%. Se eligió el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird para la estimación del efecto en vista de la variabilidad esperada entre los ensayos[16]. La heterogeneidad se evaluó con el estadístico I^2, que se consideró leve si resultó menor del 25%, moderada si resultó del 50% y sustancial si resultó del 75%[17]. No fue posible el análisis de sesgo de publicación con gráfica de embudo debido a que se evaluaron menos de 10 ensayos clínicos[18].

Resultados

A partir de la estrategia electrónica de búsqueda y de otras fuentes relevantes, se identificaron 159 títulos y resúmenes. Tras eliminar los registros duplicados, se excluyeron 145, ya que éstos eran artículos de revisión o ensayos clínicos con distribución al azar en pacientes sin CAD. Se evaluaron a detalle ocho estudios, de los que se excluyeron cuatro según los criterios de inclusión y exclusión (Fig. 1). Existe un estudio registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00179127) que podría ser relevante; sin embargo, y a pesar de nuestros esfuerzos por contactar con la autora principal y la universidad sede de dicho estudio, en el momento del envió de este manuscrito no se ha obtenido respuesta de ellos.

En total, sólo cuatro ensayos clínicos se incluyeron en el análisis[10,19-21]. La población total de estos estudios fue de 135 individuos, que se distribuyeron al azar para recibir insulina glargina subcutánea más infusión iv. de insulina (n = 67) o manejo estándar con infusión iv. de insulina (n = 68). La dosis subcutánea de insulina glargina osciló entre los 0.25 y los 0.4 U/kg, la cual fue administrada entre las primeras 2[20], 3[21], 6[19] y 12 h[10] de haber iniciado la bomba de infusión iv. de insulina, para posteriormente continuar con una dosis subcutánea cada 24 h hasta la resolución de la CAD. La dosis iv. de insulina fue la misma en todos los estudios y para ambos grupos de tratamiento, siguiendo

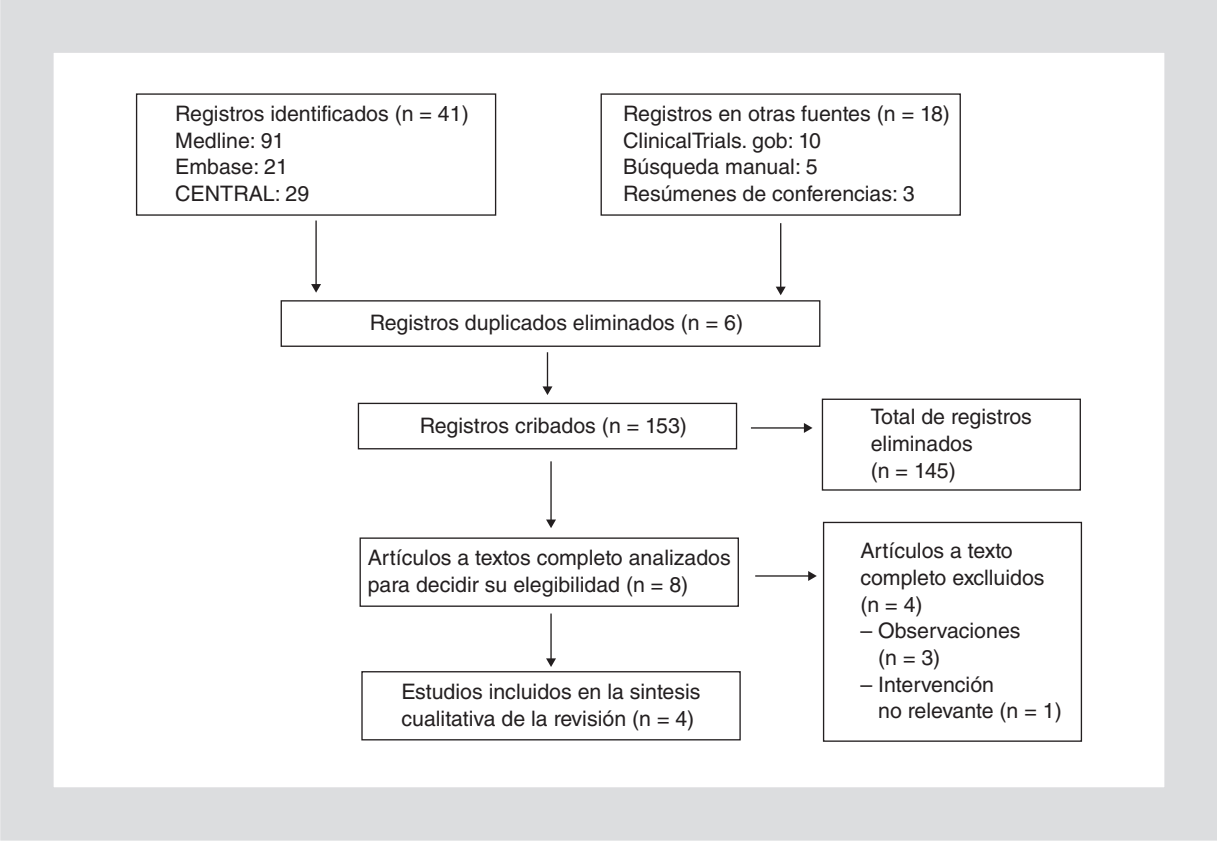


Figura 1. *Diagrama de flujo PRISMA de la revisión sistemática.*

las recomendaciones de la *American Diabetes Association*[13]. La duración del tratamiento y el seguimiento ofrecido a los participantes fue sólo durante la estancia hospitalaria. Las características de los ensayos se muestran en la tabla 1.

Todos los estudios evaluaron pacientes con CAD entre los 12 y 60 años de edad, a excepción del estudio de Hsia, et al.[10], en donde sólo la mitad de los participantes cursó con este trastorno (n = 25). En tres de los estudios se reportaron los tipos de diabetes[10,20,21], siendo el tipo predominante la diabetes tipo 1, con un 70% de los casos analizados. No se analizaron casos de diabetes gestacional complicada con CAD. El factor precipitante del cuadro agudo fue reportado en sólo un estudio[20]. De acuerdo a los datos del autor, el 75% de los casos de CAD ocurrieron a consecuencia de transgresión médico-dietética. De igual forma, sólo Assaad-Khalil, et al.[19] reportaron la severidad de la CAD. La comparación de lo anterior y el resto de los parámetros bioquímicos relevantes entre el grupo de intervención versus el grupo de control se exponen, a su vez, en la tabla 1.

Desenlaces clínicos

El metaanálisis con el modelo de efectos aleatorios reveló que la administración subcutánea de insulina glargina a las pocas horas del inicio de la infusión iv. de insulina se asocia a una reducción significativa en el tiempo de resolución de la CAD cuando se compara con el manejo estándar sólo con infusión iv. de insulina (DM: –4.19 h [IC 95%: –7.81-0.57]; p = 0.02; 110 participantes; 3 ensayos). Sin embargo, estos datos fueron significativamente heterogéneos (I^2 = 73%) (Fig. 2).

Sólo dos de los estudios analizaron el efecto de la coadministración de insulina glargina en la hiperglucemia de rebote[10,21]. En el estudio de Hsia, et al.[10] la hiperglucemia de rebote, definida por una glucemia > 180 mg/dl en las primeras 12 h del retiro de la infusión iv. de insulina, se presentó en el 33.3% de los participantes asignados al grupo de glargina en comparación con el 93.5% de los participantes asignados al grupo de control (p < 0.001). A través de la comunicación por vía electrónica con uno de los autores, se nos señaló que ninguno de los pacientes con CAD

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis

	Assaad-Khalil, et al. (2011)[19]	Hsia, et al. (2012)[10]	Doshi, et al. (2015)[20]	Houshyar, et al. (2015)[21]
Características de la población	Pacientes con CAD (moderada y severa) entre los 15 y 60 años de edad País: Egipto	Pacientes diabéticos con hiperglucemia (61 en total, 25 con CAD) País: EE.UU.	Pacientes adultos (> 18 años de edad) con CAD País: EE.UU.	Pacientes mayores de 12 años de edad con CAD País: Irán
Tratamiento				
Intervención	Glargina 0.3 U/kg sc. + IIVI	Glargina 0.25 U/kg sc. + IIVI	Glargina 0.3 U/kg sc. + IIVI	Glargina 0.4 U/kg sc. + IIVI
Control	IIVI (manejo estándar)	IIVI (manejo estándar)	IIVI (manejo estándar)	IIVI (manejo estándar)
Número de pacientes (% varones)	30 (53)	25 (56)	40 (60)	40 (45)
Edad en años con media ± DS	20.7 ± 4.9 vs. 21.2 ± 4.4	ND*	38.5 ± 7.0 vs. 41.5 ± 10.7	29.6 ± 13.6 vs. 29.2 ± 15.6
Severidad de la CAD (casos)				
Leve	0	ND*	ND*	ND*
Moderada	5 vs. 4	ND*	ND*	ND*
Severa	10 vs. 11	ND*	ND*	ND*
Variables iniciales con media ± DS				
Glucosa	634.4 ± 106 vs. 626.2 ± 121	ND*	640.5 ± 112 vs. 542.0 ± 125	540 ± 190 vs. 497.3 ± 102
Bicarbonato (mg/dl)	6.3 ± 3.3 vs. 7.1 ± 3.3	ND*	12.5 ± 3.2 vs. 13.0 ± 2.7	6.51 ± 3.3 vs. 6.37 ± 3.4
pH	7.12 ± 0.10 vs. 7.13 ± 0.11	ND*	7.2 ± 0.10 vs. 7.1 ± 0.10	7.09 ± 0.15 vs. 7.09 ± 0.14
Hiato aniónico	41.1 ± 5.7 vs. 40.9 ± 9.1	ND*	18.5 ± 4.2 vs. 19.5 ± 2.0	ND*
Potasio (mEq/l)	ND*	ND*	ND*	4.65 ± 0.74 vs. 4.59 ± 0.59
HbA1c (%)	ND*	11.0 ± 2.2 vs. 12.1 ± 1.9	ND*	12.3 ± 2.4 vs. 12.7 ± 2.4
Tipo de diabetes (%)				
Tipo 1	ND*	25 (41)	16 (40)	33 (82.5)
Tipo 2	ND*	0	24 (60)	7 (17.5)
Factor precipitante (%)				
Debut	ND*	ND*	3 (7.5)	16 (40)
Transgresión	ND*	ND*	30 (75)	17 (42.5)
Infección	ND*	ND*	7 (17.5)	7 (17.5)
Desenlace principal estudiado	Tiempo de resolución de la CAD	Hiperglucemia de rebote	Tiempo de resolución de la CAD	Tiempo de resolución de la CAD

*ND: no hay datos.
DS: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IIVI = infusión iv. de insulina; sc. = subcutáneo.

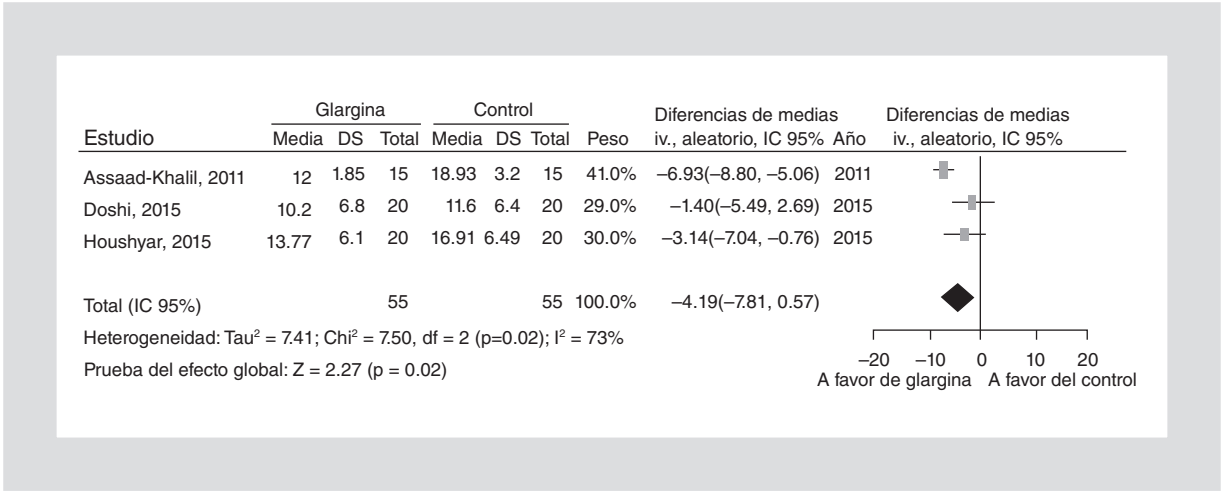


Figura 2. *Gráfico de bosque de la comparación glargina versus manejo estándar (control). Desenlace: tiempo de resolución de la CAD.*

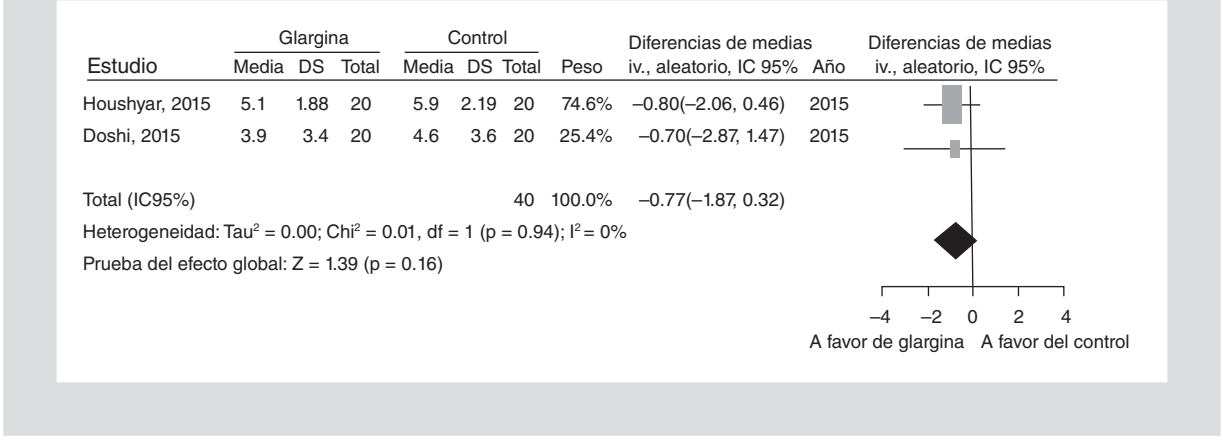


Figura 3. *Gráfico de bosque de la comparación glargina versus manejo estándar (control). Desenlace: tiempo de estancia hospitalaria.*

asignados al grupo de glargina cursó con hiperglucemia de rebote (dato no publicado). Houshyar, et al.[21] definieron hiperglucemia de rebote como aquella elevación en la glucemia > 149 mg/dl en las primeras 24 h tras el retiro de la infusión iv. de insulina. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de participantes con tales cifras en el grupo de glargina (35%) en comparación con el grupo de control (51%) (p = 0.046). No se consideró prudente realizar una síntesis estadística de este desenlace.

En relación con el tiempo de estancia hospitalaria, no hubo diferencia significativa entre las comparaciones (DM: –0.77 días [IC 95%: –1.87-0.32]; p = 0.16; 80 participantes; 2 ensayos), aunque se observó cierta tendencia a favor de glargina en la reducción de la estancia global en el nosocomio (Fig. 3). Assaad-Khalil, et al.[19] analizaron la estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, la cual fue significativamente menor en el grupo de glargina (14.00 ± 1.85 h) en comparación con el grupo de control (20.93 ± 3.20) (p < 0.001).

La hipoglucemia es el efecto adverso más relevante asociado con la administración de insulina. No hubo diferencia significativa entre las comparaciones en relación con los episodios de hipoglucemia (RR: 1.02 [IC 95%: 0.41-2.50]; p = 0.97; 135 participantes; 4 ensayos). Los datos relacionados con lo anterior fueron homogéneos (I^2 = 0%) (Fig. 4). Sólo uno de los estudios exploró el efecto de la intervención en el cambio de la concentración de potasio sérico. Houshyar, et al.[21] reportaron tres episodios de hipocalemia en el

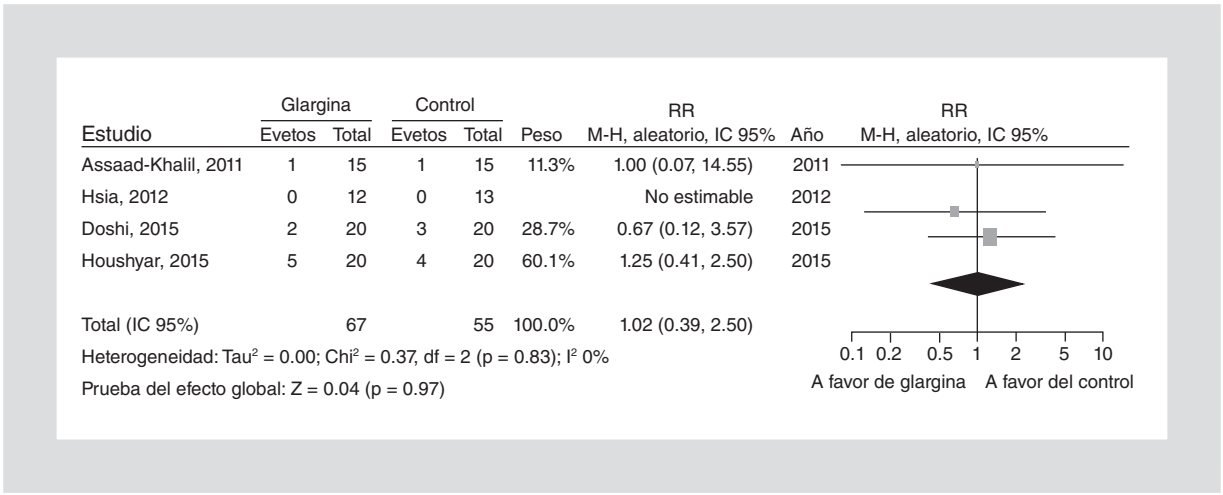


Figura 4. *Gráfico de bosque de la comparación glargina versus manejo estándar (control). Desenlace: hipoglucemia.*

grupo de glargina versus cuatro episodios en el grupo de control, aunque tal diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0.68).

Discusión

La evidencia actual, en la forma de ensayos clínicos con distribución al azar, sugiere un beneficio potencial de la coadministración subcutánea de insulina glargina en pacientes con CAD. Este tratamiento, aunado al manejo estándar con bomba de infusión iv. de insulina, acorta el tiempo de resolución de esta importante y frecuente complicación aguda de la diabetes *mellitus*. Sin embargo, esta evidencia es insuficiente para determinar la eficacia de esta intervención en vista del número tan pequeño de pacientes analizados.

El beneficio clínico observado tras la aplicación subcutánea de insulina glargina puede explicarse parcialmente por sus propiedades farmacológicas. Al ofrecer una dosis constante de insulina exenta de pico, es posible disminuir el requerimiento total de insulina iv. a administrar, lo cual podría explicar el menor tiempo en horas para llegar a la resolución completa del cuadro. Además, al ofrecer una cobertura basal de insulina, la transición entre la infusión y la aplicación ulterior subcutánea podría asociarse a una reducción en la incidencia de la hiperglucemia de rebote[10]. Si bien en nuestro análisis no fue posible demostrar una diferencia significativa en el tiempo de estancia hospitalaria, la reducción del tiempo de resolución de la CAD y la disminución en la incidencia de hiperglucemia de rebote podrían actuar en concierto para reducir la estancia global en el nosocomio[20] o en la Unidad de Terapia Intensiva[19], lo que sin duda se traducirá en una disminución considerable del impacto económico para los sistema de salud.

En la actualidad, y gracias a la evidencia en la forma de ensayos clínicos con distribución al azar, se ha dejado a un lado la teoría de la absorción errática e impredecible de la insulina por la vía subcutánea en pacientes con CAD. A día de hoy, más de cinco ensayos clínicos han demostrado seguridad y eficacia con el uso subcutáneo de análogos de insulina de acción rápida en el manejo de la CAD[22-26]. Nuestro grupo actualmente realiza una revisión sistemática para la Colaboración Cochrane a este respecto[27]. Por ello, la biodisponibilidad de la insulina subcutánea en el manejo de la CAD ya no debe ser más un motivo de preocupación, salvo quizá en aquellos pacientes en estado de choque con soporte de aminas vasoactivas.

Esta revisión sistémica con metaanálisis tiene varias limitaciones a considerar. La principal está relacionada con la calidad de la evidencia analizada: el método de la generación de la secuencia de distribución al azar fue realizado con alto riesgo de sesgo en tres de los estudios. Además, todos los estudios fueron abiertos para los participantes y el personal a cargo de ellos, lo cual confiere un alto riesgo de sesgo, siguiendo los criterios de la herramienta de la Colaboración Cochrane (Tabla 2)[14]. De acuerdo con la metodología GRADE[15], esta evidencia se clasifica como de calidad baja para los desenlaces importantes: tiempo de resolución de la CAD e hipoglucemia (Tabla 2). En el desenlace principal estudiado, se observó heterogeneidad significativa, lo cual habla

Tabla 2. Valoración de los riesgos de sesgo y calidad de la evidencia

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
Assaad-Khalil (2011)[19]	Alto riesgo	Riesgo poco claro	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Hsia (2013)[10]	Alto riesgo	Riesgo poco claro	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Doshi (2015)[20]	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Houshyar (2015)[21]	Alto riesgo	Riesgo poco claro	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Pacientes con CAD (12-60 años)			Intervención: insulina glargina subcutánea + manejo estándar versus manejo estándar			
Desenlaces			Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes	Calidad de la evidencia (GRADE)	
– Tiempo de resolución de la CAD			DM: –4.19 h (–7.81-0.57)	110	Baja*,† ⊕⊕⊖⊖	
– Tiempo de estancia hospitalaria			DM: –0.77 d (–1.87-0.32)	80	Moderada* ⊕⊕⊕⊖	
– Hipoglucemia			RR: 1.02 (0.41-2.50)	135	Baja*,‡ ⊕⊕⊖⊖	

*La generación de la secuencia de la distribución al azar a cada grupo fue realizada con alto riesgo de sesgo en tres de los estudios; el ocultamiento de la secuencia fue incierto en todos los estudios, sin mencionar la falta de cegamiento de los participantes y el personal: la calidad de la evidencia cae a moderada por riesgo de sesgo.
†Se observó heterogeneidad significativa en el desenlace principal: la calidad de la evidencia cae a baja por inconsistencia.
‡La falta de cegamiento no se considera importante en la medición del desenlace de hipoglucemia; sin embargo, la evidencia cae a baja en razón de lo amplio de los IC: cae por imprecisión.

de inconsistencia entre los estudios. En relación con esto, fueron consideradas *a priori* algunas características que podrían introducir heterogeneidad clínica: la edad, los factores precipitantes de la CAD y la severidad del cuadro. No obstante, no fue posible realizar un análisis de subgrupos en vista de que los pacientes no fueron separados por grupos etarios; sin mencionar el reporte incompleto del resto de las características de interés. Un análisis *post hoc* reveló que la heterogeneidad desaparece al excluir el estudio de Assaad-Khalil, et al.[19]. Lo anterior quizá esté relacionado a que fue el estudio que incluyó más pacientes con cuadros de CAD severa (Tabla 1).

Esta revisión sistemática con metaanálisis debe interpretarse en el contexto de las limitaciones inherentes a los ensayos clínicos incluidos y a su metodología (de naturaleza retrospectiva, y sin descartar la posibilidad de sesgo de publicación). Sin embargo, ofrece evidencia acerca del potencial beneficio de la coadministración de insulina glargina en el manejo de la CAD. No obstante, se requieren más estudios en la forma de ensayos clínicos con distribución al azar de tipo multicéntrico, a doble ciego (utilizando solución salina subcutánea como placebo) y con mayor número de pacientes para esclarecer la incertidumbre relacionada con el riesgo-beneficio de la intervención. Finalmente, sería interesante saber si este abordaje es válido para todos los pacientes con CAD en sus diferentes estadios de severidad y, de ser posible, sería deseable explorar formalmente el efecto económico que esta estrategia puede llegar a tener en el sistema de salud nacional, al acortar la estancia hospitalaria y al reducir el uso de recursos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés de cualquier índole.

Fuente de financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a S. Assaad-Khalil el envío electrónico de su artículo a texto completo en

formato PDF. También deseamos expresar nuestro agradecimiento a B. Draznin y A. Aliasgarzadeh, quienes, amablemente, proporcionaron por correo electrónico algunos datos no publicados en sus artículos.

Bibliografía

1. Ayala A. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus. Fisiopatología y tratamiento. Gac Med Mex. 1990;126:385-91.
2. Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. Am J Epidemiol. 1983;117:551-8.
3. Basu A, Close CF, Jenkins D, Krentz AJ, Nattrass M, Wright AD. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. Diabet Med. 1993;10:282-4.
4. Kim S. Burden of hospitalizations primarily due to uncontrolled diabetes: implications of inadequate primary health care in the United States. Diabetes Care. 2007;30:1281-2.
5. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32:1335-43.
6. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. Diabetic Medicine. 2011;28:508-15.
7. Czosnowski QA, Swanson JM, Lobo BL, Broyles JE, Deaton PR, Finch CK. Evaluation of glycemic control following discontinuation of an intensive insulin protocol. J Hosp Med. 2009;4:28-34.
8. Weant KA, Ladha A. Conversion from continuous insulin infusions to subcutaneous insulin in critically ill patients. Ann Pharmacother. 2009; 43:629-34.
9. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Schmidt K, et al. Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. Endocr Pract. 2006;12:641-50.
10. Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, et al. Subcutaneous administration of glargine to diabetic patients receiving insulin infusion prevents rebound hyperglycemia. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3132-7.
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2009;151:W65-94.
12. University of York, Center for Reviews and Dissemination. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews. Disponible en:http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015025446
13. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. Diabetes Care. 2004;27(Suppl 1):S94-102.
14. Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. En: Higgins JPT, Green S, editores. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester, UK: John Wiley; 2008. p.187-241.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336:924-6.
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986;7:177-88.
17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327:557-60.
18. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomized controlled trials. BMJ. 2011;343:d4002.
19. Assaad-Khalil S, Fayed A, Abeer Aal A. Insulin Glargine in the Early Management of Diabetic Ketoacidosis; A Randomized Prospective Pilot Study. J Egypt Soc Endocri Metab & Diab. 2011;43:15-26.
20. Doshi P, Potter AJ, de Los Santos D, Banuelos R, Darger BF, Chathampally Y. Prospective randomized trial of insulin glargine in acute management of diabetic ketoacidosis in the emergency department: a pilot study. Acad Emerg Med. 2015;22:657-62.
21. Houshyar J, Bahrami A, Aliasgarzadeh A. Effectiveness of Insulin Glargine on Recovery of Patients with Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Controlled Trial. J Clin Diagn Res. 2015;9:OC01-5.
22. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. Diabetes Care. 2005;28:1856-61.
23. Ersöz HO, Ukinc K, Köse M, et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. IntJ Clin Pract. 2006;60:429-33.
24. Karoli R, Fatima J, Salman T, Sandhu S, Shankar R. Managing diabetic ketoacidosis in non-intensive care unit setting: Role of insulin analogs. Indian J Pharmacol. 2011;43:398-401.
25. Umpierrez GE, Latif K, Stoever J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. Am J Med. 2004;117:291-6.
26. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. Diabetes Care. 2004;27:1873-8.
27. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis (Protocol). Cochrane Database Syst Rev. 2016;(1):CD011281.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:770-82

Mucormicosis rinoorbitaria. Estudio de cohorte de su tratamiento de acuerdo a la extensión de la enfermedad y reversión de su fisiopatología

Héctor Manuel Prado-Calleros[1], Germán Fajardo-Dolci[2], Olga Plowes-Hernández[1] y Carlos Jiménez-Gutiérrez[3]*

[1]División de Otorrinolaringología, Hospital General Dr. Manuel Gea González; [2]Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud, IMSS; [3]División de Investigación, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Ciudad de México, México

Resumen

La mucormicosis es una infección micótica oportunista y letal descrita en pacientes inmunocomprometidos. Se realizó un estudio de cohorte para comparar la evolución del grupo de pacientes con mucormicosis rinoorbitaria, en el que se instituyó un protocolo terapéutico en el que sistemáticamente se expone la fosa pterigomaxilar y se realiza o no exenteración orbitaria en base a la extensión de la infección al ápex orbitario o a la fisura orbitaria, con un grupo histórico en el que no se aplicaban estos criterios. Se incluyeron 15 casos: ocho en el grupo A histórico y siete en el grupo B de estudio. Se realizó tratamiento médico con control de la enfermedad subyacente, anfotericina B, heparina de bajo peso molecular, tratamiento quirúrgico mediante desbridación extensa incluyendo etmoidectomía endoscópica y exploración de la fosa pterigomaxilar, realizándose además exenteración orbitaria sólo a los pacientes que presentaron síndrome de ápex orbitario en el grupo B. En el grupo A hubo una mortalidad del 50%, mientras que en el grupo B todos los pacientes obtuvieron curación clínica; sin embargo, los dos pacientes con enfermedades hematológicas fallecieron por complicaciones no relacionadas. Con la estandarización de un protocolo diagnóstico y terapéutico se pueden obtener buenos resultados en la curación y sobrevida de la mucormicosis.

PALABRAS CLAVE: *Mucormicosis. Diagnóstico. Cirugía.*

Abstract

Mucormycosis is a lethal opportunistic fungal infection, described mostly in immunocompromised patients. A comparative cohort study was conducted to compare the evolution of the study group patients with rhino-orbital mucormycosis, in which a therapeutic protocol was instituted, in which the pterygomaxillary fossa is systematically surgically approached and orbital exenteration is performed or not based on the spreading of the infection to the orbital apex or the orbital fissure, with a historical group where these criteria were not applied. Fifteen cases were included, eight in historic group A and seven in the study group B. Medical treatment was provided with control of the underlying disease (amphotericin B and low molecular weight heparin) as well as surgical treatment with extensive debridement including endoscopic ethmoidectomy and exploration of the pterygomaxillary fossa, also performing orbital exenteration only in patients who presented orbital apex

Correspondencia:
*Héctor Manuel Prado-Calleros
Durango, 49-801
Col. Roma, Del. Cuauhtémoc
C.P. 06700, Ciudad de México, México
E-mail: hmpradoc@hotmail.com

Fecha de recepción: 19-09-2015
Fecha de aceptación: 20-02-2016

syndrome in group B. In group A, there was a mortality rate of 50%, in group B all patients were clinical cured; however, the two patients with hematologic diseases died of complications not related to the fungal infection. With the standardization of a diagnostic and therapeutic protocol, good results in healing and survival of patients can be obtained. (Gac Med Mex. 2016;152:770-82)

Corresponding author: *Héctor Manuel Prado-Calleros, hmpradoc@hotmail.com*

KEY WORDS: *Diagnosis. Mucormycosis. Surgery.*

Introducción

La mucormicosis rinoorbitocerebral es una infección oportunista y altamente letal; es la forma clínica más común de la enfermedad. Aunque es relativamente rara, su incidencia se ha incrementado[1,2].

Es una infección aguda causada por hongos saprófitos de la clase Zygomycetos del orden mucorales, que incluye Rhizopus como causa más común, seguida de Rhizomucor (Mucor) y otras especies[1,3].

Afecta típicamente a pacientes inmunocomprometidos en el 90% de los casos, encontrándose en particular en pacientes con diabetes *mellitus* descompensada por cetoacidosis, en neoplasias hematológicas malignas como leucemia, en postrasplantados y en otros casos con neutropenia. Generalmente afecta a pacientes adultos, con ligera predisposición al sexo masculino[1-3].

Su fisiopatología está relacionada con factores de virulencia de los microorganismos y con factores de inmunidad del huésped en un determinado microambiente. Los mucorales tienen propensión a diseminarse a través de los tejidos, con alta afinidad por las arterias, causando daño endotelial extenso, que resulta en trombosis arterial con isquemia y necrosis de los tejidos circundantes; la condición acidótica del huésped favorece su crecimiento[3-5].

La enfermedad comienza en la cavidad nasal y se extiende rápidamente a los senos paranasales, continuando su progresión por extensión directa o hematógena a otras estructuras por varias rutas, particularmente por invasión a través de la fisura pterigomaxilar, donde se localizan nervios y vasos sanguíneos importantes para la irrigación nasosinusal, hacia el paladar y a órbita a través de la fisura orbitaria; la extensión hacia el seno cavernoso y cerebro es vía el ápex orbitario[4,5].

Posterior a la invasión a la fosa pterigopalatina y a la fisura orbitaria inferior, ocurre trombosis vascular regional, que resulta en edema de los párpados, quemosis y proptosis; la oftalmoplejia puede suceder secundaria a infiltración a órbita a través de la fisura orbitaria superior, y la infección en este momento se extiende rápidamente hacia el espacio retrobulbar y ápex orbitario; la invasión al nervio óptico y/o trombosis de la arteria retiniana resultan en pérdida irreversible de la agudeza visual, con potencial trombosis del seno cavernoso, lo que justifica el tratamiento temprano para limitar su extensión intracraneal[4].

El cuadro clínico incluye signos y síntomas progresivos nasales y orbitarios unilaterales, dolor facial y fiebre; se puede observar rinorrea, con aparición subsecuente de áreas necróticas en la mucosa nasal y tejidos adyacentes. La necrosis nasosinusal y facial es debida a trombosis de las ramas de la arteria esfenopalatina en la fosa pterigopalatina[4,5].

El involucramiento a órbita se encuentra en un 66-100% de los casos; el grado de oftalmoplejia generalmente se correlaciona con la severidad de la inflamación orbitaria[4].

El diagnóstico se confirma con estudio histopatológico al evidenciar las hifas gruesas no septadas de ángulos rectos; el cultivo es de utilidad para determinar el tipo de infección micótica o sobreagregada y guiar la terapéutica empleada[4].

El protocolo diagnóstico debe incluir estudios de imagen para caracterizar la lesión y determinar la extensión de la enfermedad. La tomografía computarizada es poco específica, pero puede demostrar el compromiso sinusal; la resonancia magnética tiene mayor sensibilidad diagnóstica, ya que característicamente las infecciones micóticas se observan hipointensas tanto en secuencias T1 como en T2[5].

El tratamiento de la mucormicosis rinoorbitocerebral requiere de la combinación de tratamiento quirúrgico, terapia médica con anfotericina B, así como de la reversión del estado cetoacidótico o de inmunosupresión[2].

El desbridamiento quirúrgico agresivo es un elemento fundamental del tratamiento que incrementa considerablemente la sobrevida, y es indispensable para remover tejido necrótico, reducir la concentración de esporas fúngicas y facilitar la acción de los antifúngicos[5].

La excentración orbitaria parece mejorar la sobrevida en pacientes con compromiso orbitario progresivo; sin embargo, existe controversia respecto a las indicaciones para realizar este procedimiento y su influencia en la progresión de la enfermedad[4].

La tasa de mortalidad actualmente oscila entre el 35 y 40% a pesar de tratamiento oportuno, dependiendo de la enfermedad subyacente y otras variables. En pacientes con enfermedad hematológica o postrasplantados, la mortalidad se incrementa hasta en un 65-90%; otros indicadores de mal pronóstico son necrosis cutánea o del paladar, enfermedad bilateral, extensión intracraneal y retraso en el inicio del tratamiento[1,3].

Material y métodos

El objetivo era comparar la evolución del grupo de estudio de pacientes con mucormicosis rinoorbitaria, en el que se instituyó un protocolo terapéutico en el que sistemáticamente se expone la fosa pterigomaxilar y se realiza exenteración orbitaria si hay extensión de la infección hacia el ápex orbitario, o no se realiza exenteración si su extensión está limitada a la fisura orbitaria, contra un grupo histórico en el que no se aplicaban estos criterios.

Se realizó un estudio de cohorte, comparativo, entre el grupo de estudio y un grupo histórico. Se evaluaron los casos de pacientes con diagnóstico histológico confirmado de mucormicosis rinoorbitaria invasiva atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en la División de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello: el grupo A, de un primer periodo histórico (tratados en el periodo comprendido desde enero de 2008 hasta diciembre de 2012), y el grupo B, de estudio (tratados en el periodo comprendido desde enero de 2013 hasta diciembre de 2014).

En el momento de su ingreso, se realizó a todos los pacientes como protocolo diagnóstico valoración otorrinolaringológica, incluyendo endoscopia nasal, evaluación oftalmológica, tomografía contrastada, resonancia magnética, así como impronta de frotis directo de la mucosa, biopsia de la mucosa nasosinusal y cultivo para corroborar el diagnóstico.

En ambos grupos, en base a los hallazgos clínicos y de imagen, se estadificaron los pacientes en los siguientes grupos: a) aquéllos con afección orbitaria limitada a la fisura orbitaria (síndrome de fisura orbitaria) y b) aquéllos con afección orbitaria extendida al ápex orbitario (síndrome de ápex orbitario) con o sin trombosis del seno cavernoso (extensión intracraneal).

A todos los pacientes se les proporcionó el mismo manejo médico, que incluía control metabólico/hematológico, antimicótico sistémico (anfotericina B a dosis de 1-1.5 mg/kg/día), irrigaciones nasales cada 8 h con anfotericina B 50 mg/500 ml de solución fisiológica y enoxaparina 1 mg/kg/día (excepto a los pacientes con enfermedades hematológicas y a los del grupo histórico).

A todos los pacientes se les realizó desbridamiento quirúrgico mediante cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales o cirugía combinada endoscópica y externa, antes de las 24 h de su ingreso. A los pacientes del grupo histórico (grupo A) se les realizó desbridación del tejido necrótico, con exenteración orbitaria si presentaban cualquier tipo de involucramiento orbitario y maxilectomía radical en los casos de afección extensa maxilar o a paladar. A los pacientes del grupo B de estudio se les realizó desbridación de la fosa pterigomaxilar mediante remoción endoscópica de la pared posterior del seno maxilar; a aquéllos sin afección oftalmológica o limitada a la fisura orbitaria superior (grupo B1) no se les realizó exenteración orbitaria, mientras que a los pacientes con afección oftalmológica extendida al ápex orbitario (grupo B2) se les realizó exenteración orbitaria en conjunto con el Servicio de Oculoplástica.

De todos los pacientes se obtuvo consentimiento informado para el tratamiento. Los resultados se presentan con estadística descriptiva.

Resultados

Datos demográficos

El grupo histórico A consistió en ocho pacientes (cuatro hombres y cuatro mujeres), con edades comprendidas entre 18 y 78 años (edad media de 48 años).

El grupo de estudio B consistió en siete pacientes adultos (cuatro hombres y tres mujeres [relación de 1.5:1]) con edades comprendidas entre 23 y 74 años (edad media de 52 años).

Presentación clínica

Del grupo A histórico todos los pacientes presentaron alguna comorbilidad determinante de inmunosupresión en el momento del diagnóstico: diabetes *mellitus* (debut o mal controlada) en 7/8 (87.5%) de los pacientes o enfermedad hematológica en 1/8 (12.5%).

Del grupo B de estudio todos los pacientes presentaron alguna comorbilidad determinante de inmunosupresión en el momento del diagnóstico: diabetes

Figura 1. *Síndrome de ápex orbitario, con quemosis, midriasis, oftalmoplejia y ceguera.*

Figura 2. *Tomografía axial computarizada en la que se observa ocupación del seno etmoidal, ápex orbitario y extensión hacia el seno cavernoso derecho por mucormicosis.*

mellitus (debut o mal controlada en 5/7 (71.4%) de los pacientes o enfermedad hematológica en 2/7 (28.6%).

El tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta que los pacientes buscaron atención médica o se estableciera el diagnóstico fue de 4-30 días, con una media de 22.8 días, similar en ambos grupos.

Todos los pacientes del grupo A histórico cursaron con afección rinoorbitaria unilateral; el 50% se presentó clínicamente con sintomatología oftalmológica (proptosis, oftalmoplejia), el 37.5% con sintomatología nasosinusal y el 12.5% con fiebre.

En el grupo B de estudio todos los pacientes cursaron con afección rinoorbitaria en el momento de su presentación, todos unilateral: cuatro casos izquierdos (57%) y tres casos derechos (43%). Cinco pacientes (71.4%) debutaron con sintomatología oftalmológica (proptosis, oftalmoplejia, ceguera); en dos pacientes (29%) la manifestación inicial fue fiebre persistente. Sólo un paciente presentó sintomatología nasosinusal (14%). Tres de los pacientes cursaron con desorientación/alteraciones del estado de alerta. Dos de los pacientes presentaron también parálisis facial periférica (29%).

En el grupo A se encontró necrosis mucosa o de la piel facial en el 100% de los casos; en el grupo B la endoscopia nasal mostró franca necrosis mucosa caracterizada por costras negruzcas en 4/7 (57%) y palidez/decoloración de la mucosa en 3/7 (43%) pacientes, siendo en ellos determinante la sospecha clínica.

En todas las improntas o biopsias de la mucosa nasosinusal que se tomaron, el examen para hongos reportó hifas anchas compatibles con Mucor. En el cultivo para hongos creció Rhizomucor en 13/15 (86.6%), Rhizopus en 1/15 (6.6%) del grupo B y aspergilosis invasiva en 1/15 (6.6%) de los pacientes del grupo A.

Extensión de la enfermedad

Todos los pacientes del grupo A histórico cursaron con afección rinoorbitaria unilateral: 4/8 con síndrome de fisura orbitaria (50%) y 4/8 con síndrome de ápex orbitario (50%).

En el grupo B, la extensión de la enfermedad a la órbita consistió en síndrome de fisura orbitaria en cuatro pacientes (57%, grupo B1) y síndrome de ápex orbitario en tres pacientes (43%, grupo B2) (Fig. 1).

Todos los pacientes presentaron en los estudios de imagen involucramiento sinusal. Los hallazgos más frecuentes reportados en la tomografía de cráneo fueron engrosamiento de mucosa y ocupación parcial unilateral por densidad de tejidos blandos de senos paranasales. Los senos paranasales más afectados fueron, en orden decreciente: seno maxilar (100%), etmoides anterior (87%), etmoides posterior (53%), seno esfenoidal (26.5%) y seno frontal (13%).

En los cortes axiales de las tomografías se observó que en el 100% de los casos hubo afección de la fosa pterigomaxilar, mientras que en 3/15 de los casos (20%) también hubo diseminación hacia la fosa infratemporal (Fig. 2).

En 14/15 pacientes también se evidenció por tomografía engrosamiento de tejidos blandos faciales u orbitarios.

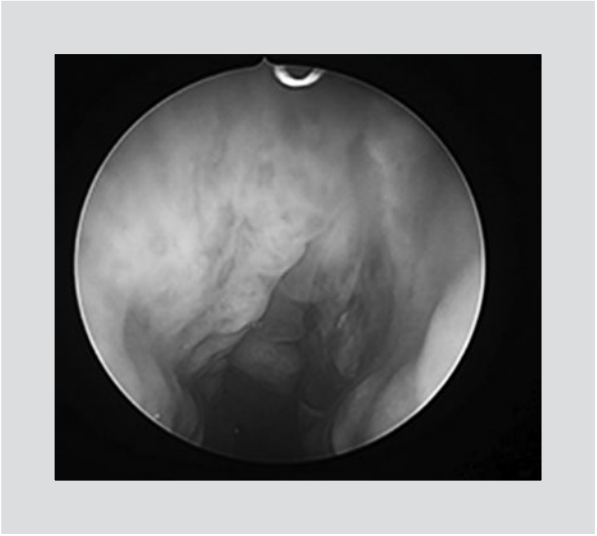


Figura 3. *Cirugía endoscópica en la que se observa necrosis en pared lateral nasal.*

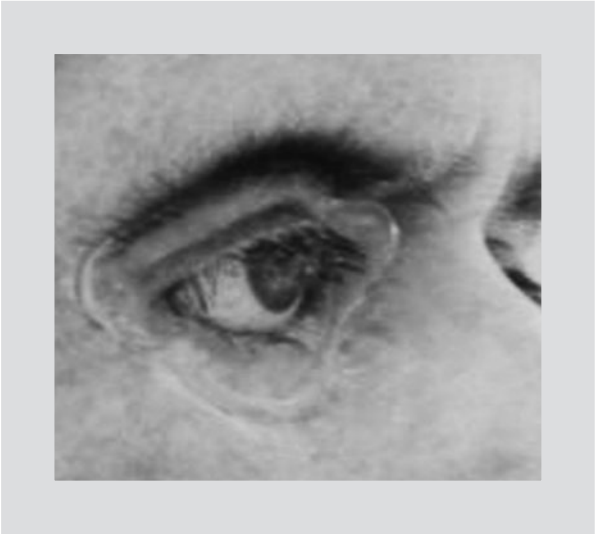


Figura 4. *Prótesis ocular.*

En la resonancia magnética de todos los pacientes se observaron hipointensidades en los senos paranasales y tejidos afectados en las secuencias T2; se identificó trombosis de seno cavernoso en siete pacientes (46.6%), los mismos que cursaban con alteraciones del estado de alerta y síndrome de ápex orbitario.

Tratamiento quirúrgico y tipo de cirugía realizada

A los pacientes del grupo A se les realizó desbridación quirúrgica de los tejidos necróticos, con etmoidectomía y/o esfenoidotomía endoscópica, maxilectomía radical externa a 3/8, maxilectomía medial endoscópica a 1/8 y exenteración orbitaria a 4/8 (50%): a dos pacientes con síndrome de ápex orbitario y a otros dos pacientes con síndrome de fisura orbitaria.

En el grupo B a todos los pacientes se les realizó desbridación quirúrgica de los tejidos necróticos, mediante etmoidectomía y/o esfenoidotomía endoscópica, con maxilectomía medial endoscópica, y remoción de la pared posterior del seno maxilar para exploración de la fosa pterigomaxilar; a 5/7 pacientes se les realizó también abordaje sublabial para desbridación del seno maxilar (Fig. 3).

Un paciente del grupo B con extensión amplia hacia la fosa infratemporal requirió de abordaje combinado externo por rinotomía lateral más cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales. A un paciente del grupo B se le realizó desbridación y resección quirúrgica parcial de paladar duro y blando por extensión de la infección a esta área.

En el grupo B, a tres pacientes que cursaron con trombosis de seno cavernoso y en quienes se integró síndrome de ápex orbitario (grupo B2) se les realizó, además, exenteración orbitaria en conjunto con el Servicio de Oculoplástica de la División de Oftalmología de nuestro hospital.

Cuatro pacientes (57%) del grupo B requirieron de una segunda intervención quirúrgica en quirófano, ampliando los márgenes de la desbridación de tejidos necróticos por vía endoscópica. A todos los pacientes se les realizaron desbridaciones postoperatorias en el consultorio.

A los pacientes en quienes se les realizó exenteración, una vez que cicatrizaron los tejidos, les fue adaptada una prótesis ocular (Fig. 4).

Los especímenes quirúrgicos obtenidos durante los procedimientos fueron enviados al Servicio de Patología; en el 100% de los pacientes se confirmó el diagnóstico de micosis invasiva.

Tratamiento médico

Del grupo A, todos los pacientes fueron tratados con anfotericina B a dosis de 1 mg/kg, suspendiéndose el tratamiento al acumular 2 g.

En el grupo B, todos los pacientes fueron tratados con anfotericina B en dosis de 1-1.5 mg/kg. La dosis acumulada de anfotericina B varió de 2.165 a 4.540 g, con un promedio de 2.972 g. La duración del tratamiento

Tabla 1. Evolución según extensión de enfermedad y tratamiento (grupo A)

n	Comorbilidad	Extensión de la enfermedad	Tratamiento quirúrgico	Exenteración orbitaria	Curación de la mucormicosis	Muerte relacionada con la enfermedad	Muerte intrahospitalaria no relacionada con la enfermedad
1	Diabetes *mellitus* tipo 1	Síndrome de fisura orbitaria	Maxilectomía	Sí	Sí	No	No
2	Diabetes *mellitus* tipo 2	Síndrome de ápex orbitario	Etmoidectomía y resección extensa de tejidos nasales	No	No	Sí	–
3	Diabetes *mellitus* tipo 2	Síndrome de fisura orbitaria	Maxilectomía	No	Sí	No	No
4	Diabetes *mellitus* tipo 2	Síndrome de fisura orbitaria	Etmoidectomía endoscópica	Sí	No	Sí	–
5	Diabetes *mellitus* tipo 2	Síndrome de ápex orbitario	Etmoidectomía	Sí	No	Sí	–
6	Diabetes *mellitus* tipo 2	Síndrome de ápex orbitario	Maxilectomía	Sí	Sí	No	No
7	Leucemia aguda	Síndrome de fisura orbitaria	Etmoidectomía endoscópica, maxilectomía medial endoscópica	No	Sí	No	No
8	Diabetes *mellitus* tipo 2	Síndrome de ápex orbitario	Etmoidectomía, esfenoidotomía endoscópica	No	No	Sí	–

antimicótico se determinó en base a la presencia o ausencia de necrosis y los resultados de las biopsias tomadas en consultorio, suspendiéndose el tratamiento al no identificar necrosis ni hifas en los tejidos.

Tres de los pacientes diabéticos presentaron sobrecolonización bacteriana nasal y de tejidos blandos, cultivándose bacterias gramnegativas como *Acinetobacter baumanii* cómplex multirresistente, por lo que se agregó por parte del Servicio de Infectología manejo con antibióticos (cefalosporinas y carbapenémicos).

En ambos grupos, los pacientes diabéticos recibieron insulina para el control metabólico, mientras que los pacientes con enfermedades hematológicas recibieron tratamiento quimioterapéutico.

El tiempo de hospitalización de los pacientes, incluyendo su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, fue de 32 a 54 días, con una media de 40 días, similar en ambos grupos.

Complicaciones del tratamiento

La incidencia y severidad de los efectos adversos reportados en nuestros pacientes fue: fiebre en cuatro pacientes (26%) posterior a la administración de anfotericina B, pudiéndose controlar con antipiréticos (dos pacientes del grupo A y dos pacientes del grupo B); se observó también elevación transitoria de azoados.

Evolución

En el grupo A hubo una mortalidad del 50% relacionada con la enfermedad; destacar que los pacientes con síndrome de ápex a quienes no se les realizó exenteración no sobrevivieron, y sobrevivieron el 50% a los que sí se les realizó (Tabla 1).

Con tendencia a curación en los pacientes en los que se les realizó maxilectomía (Tabla 2).

En todos los pacientes tratados del grupo de estudio B (grupo B1 100% y grupo B2 100%) se logró la

Tabla 2. Curación con o sin maxilectomía (grupo A)

Grupo	Tratamiento quirúrgico	Curación de la mucormicosis	Muerte relacionada con la enfermedad	Mortalidad general
A	Maxilectomía externa o endoscópica con o sin exenteración orbitaria	4/4 (100%)	0%	4/8 (50%)
	Etmoidectomía externa o endoscópica con o sin exenteración orbitaria	0/4 (0%)	4/4 (100%)	

curación clínica y bacteriológica de la mucormicosis. En este grupo no hubo mortalidad directa relacionada con la mucormicosis. Es de destacar el manejo quirúrgico diferenciado de la órbita. Los cinco pacientes con diabetes *mellitus* sobrevivieron libres de enfermedad. Los dos pacientes con enfermedades hematológicas fallecieron semanas después de finalizar el tratamiento por otras causas no relacionadas con la micosis (Tablas 3 y 4).

Los pacientes exenterados fueron rehabilitados con prótesis oculares.

Discusión

En estos últimos años hemos observado un incremento en la incidencia de casos de mucormicosis, lo que ha sido reconocido por otros autores, y crea la necesidad de establecer un protocolo diagnóstico terapéutico estandarizado. Nuestro grupo implementó el actualmente empleado desde hace dos años, después de analizar la experiencia previa propia y la publicada por otros autores, para tratar de revertir los aspectos fisiopatológicos de esta letal enfermedad. Los cambios más importantes en el protocolo fueron la selección de los pacientes en los que se realiza exenteración y la realización de maxilectomía endoscópica con resección de la pared posterior de seno maxilar en lugar de maxilectomía radical externa, que habíamos observado como factor pronóstico favorable, lo que permitió continuar removiendo un reservorio principal de la infección, pero reduciendo la morbilidad asociada al tratamiento quirúrgico y aumentando la sobrevida de los pacientes[1-3].

En nuestra serie, 87.5% pacientes del grupo A y 71% de los pacientes del grupo B tuvieron diabetes *mellitus* tipo 2 descompensada con cetoacidosis como factor de inmunocompromiso, y neutropenia por alguna enfermedad hematológica en 12.5% del grupo A y 29% del grupo B; similar a nuestra casuística, la Zygomicosis en su forma rinoorbitocerebral es más frecuentemente observada en pacientes con diabetes, mientras que la forma pulmonar es más frecuentemente observada en pacientes con neoplasias hematológicas[1,6].

En pacientes con enfermedades hematológicas, la mucormicosis constituye la tercera causa de micosis invasiva, después de candidiasis y aspergilosis; de nuestros casos, en sólo uno de los pacientes del grupo A se identificó aspergilosis invasiva; este conocimiento es de utilidad para la selección del antimicótico.

En pacientes con enfermedades hematológicas y mucormicosis predominan los casos de leucemia mieloide aguda, siendo la neutropenia uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta infección, y que es de difícil reversión. En el periodo estudiado, de nuestros casos, en el grupo A, un paciente presentó leucemia aguda y en el grupo B un paciente presentó leucemia aguda y otro anemia aplásica[6,7].

La presentación clínica de rinosinusitis aguda fúngica invasiva es poco específica, con frecuente retraso del diagnóstico; en nuestros casos, tanto en el grupo A como en el grupo B predominaron los síntomas y signos oculares en pacientes con diabetes, y la fiebre en casos de enfermedades hematológicas subyacentes, por lo que consideramos que en todo paciente inmunosuprimido con síntomas oculares de rápida instauración o fiebre persistente debe sospecharse y descartarse mucormicosis. La sospecha clínica, el diagnóstico y el tratamiento temprano pueden mejorar la sobrevida del paciente[2,4,7].

En la mitad de los casos del grupo B en que se diagnosticó la enfermedad en etapas tempranas se observó por endoscopia sólo palidez de la mucosa o

Tabla 3. Evolución según extensión de la enfermedad y tratamiento (grupo B)

n	Comorbilidad	Extensión de la enfermedad	Tratamiento quirúrgico	Exenteración orbitaria	Curación de la mucormicosis	Muerte relacionada con la enfermedad	Muerte intrahospitalaria no relacionada con la enfermedad
1	Diabetes *mellitus* tipo 2 Cetoacidosis	Síndrome de fisura orbitaria superior	Endoscópico + sublabial* + exploración pterigomaxilar	No	Sí	No	No
2	Diabetes *mellitus* tipo 2	Síndrome de ápex orbitario	Endoscópico + sublabial + exploración pterigomaxilar	Sí	Sí	No	No
3	Diabetes *mellitus* tipo 2	Síndrome de ápex orbitario	Endoscópico + sublabial* + exploración pterigomaxilar	Sí	Sí	No	No
4	Diabetes *mellitus* tipo 2 Cetoacidosis	Síndrome de ápex orbitario	Endoscópico + sublabial* + exploración pterigomaxilar	Sí	Sí	No	No
5	Diabetes *mellitus* tipo 2	Síndrome de fisura orbitaria superior	Endoscópico + rinotomía lateral + exploración pterigomaxilar	No	Sí	No	No
6	Alteración hematológica (leucemia aguda)	Celulitis orbitaria	Endoscópico + sublabial + exploración pterigomaxilar	No	Sí	No	Sí
7	Alteración hematológica (anemia aplásica)	Síndrome de fisura orbitaria superior	Endoscópico + sublabial* + exploración pterigomaxilar	No	Sí	No	Sí

*Requirieron de una reintervención quirúrgica.

áreas violáceas, sin necrosis; estos hallazgos en el escenario clínico apropiado deben ser suficientes para hacer la sospecha clínica y realizar improntas o biopsias para el diagnóstico y tratamiento temprano de mucormicosis[4,6-9].

El involucramiento orbitario se observa en el 66-100% de los casos reportados, concordante con el 100% de nuestros pacientes que cursaron con afección oftalmológica, requiriendo un manejo multidisciplinario protocolizado[4].

Aunque es una enfermedad rápidamente progresiva, el tiempo en que se debe realizar el desbridamiento quirúrgico para limitar su extensión y maximizar los resultados no está claramente definido. Se ha reportado que la sobrevida aumenta hasta en un 35% si el tratamiento se inicia en la primera semana de haberse iniciado el cuadro. En todos nuestros casos la cirugía se realizó dentro de las primeras 24 h posteriores a la confirmación del diagnóstico. En los pacientes que requirieron una segunda intervención,

Tabla 4. Curación de los grupos exenterados y no exenterados (grupo B)

Grupo	Extensión de la enfermedad	Tratamiento quirúrgico	Exenteración orbitaria	Curación de la mucormicosis	Muerte relacionada con la enfermedad	Mortalidad general (no relacionada con la enfermedad)
B1	Síndrome de fisura orbitaria superior o sin involucramiento orbitario	Etmoidomaxilectomía endoscópica + sublabial o rinotomía lateral + exploración pterigomaxilar	No	4/4 (100%)	0%	2/7 (28.5%)
B2	Síndrome de ápex orbitario	Etmoidomaxilectomía endoscópica + sublabial + exploración pterigomaxilar	Sí	3/3 (100%)	0%	

ésta se realizó basándose en los hallazgos clínicos endoscópicos, así como en los resultados histopatológicos obtenidos de biopsias repetidas, que sugerían y confirmaban la persistencia de tejido necrótico infectado en las cavidades nasosinusales[6].

La cirugía endoscópica o los abordajes externos combinados con endoscopia permiten acceder a las cavidades etmoidales y a la base del cráneo para remover los tejidos afectados, tienen menor morbilidad y resultados comparables a las técnicas convencionales; su utilidad diagnóstica y terapéutica ha sido demostrada en varios padecimientos nasosinusales, incluida la infección micótica. En todos los pacientes del grupo A histórico se realizaron abordajes externos o combinados con cirugía endoscópica y maxilectomía, mientras que en el grupo B no se requirió la realización de maxilectomía radical en ningún caso. Así pues, independientemente del abordaje, pueden requerirse desbridaciones repetidas[6,10].

La fosa pterigopalatina constituye una de las vías más importantes de diseminación de infección a la región orbitaria, facial e intracraneal, y puede constituir un sitio de reservorio de la infección por mucormicosis. En el grupo A histórico se observó mayor sobrevida en los pacientes en que se realizó maxilectomía radical, con lo que efectivamente se expone esta fosa, razón por la cual se consideró en el grupo B remover sistemáticamente la pared posterior del seno maxilar por vía endoscópica, exponiendo la fosa pterigomaxilar para remover el tejido infectado sin realizar maxilectomía radical, resultando en menor morbilidad y similar resultado[4].

Es controversial la indicación para realizar exenteración orbitaria en los pacientes con mucormicosis e involucramiento orbitario. En algunos reportes, en pacientes con los mismos factores de riesgo, al ser exenterados tienen una sobrevida más alta; sin embargo, esto no se ha observado universalmente. La decisión para exenteración debe depender del estado de inmunocompromiso del paciente, de la extensión de la infección, así como de la decisión informada de los pacientes. A diferencia de lo realizado en el grupo A, en el que a los pacientes se les podía realizar exenteración con cualquier tipo de involucramiento orbitario, para el grupo B de estudio nuestros criterios de exenteración se basaron principalmente en el tipo de extensión del involucramiento orbitario. Únicamente se realizó exenteración orbitaria a los pacientes con síndrome de ápex orbitario y trombosis de seno cavernoso, que representa una etapa más avanzada de la enfermedad e implica mayor riesgo de extensión intracraneal, y además los pacientes ya cursan con pérdida irreversible de la función visual; en los casos que únicamente cursaron con síndrome de fisura orbitaria, se logró remover el reservorio fúngico y detener la progresión de la enfermedad con desbridación de la fosa pterigopalatina y fisura orbitaria, sin exenteración, lográndose la curación con este protocolo en ambos grupos B1 y B2[5,11,12].

Los pacientes con síndrome de ápex orbitario comparados con los pacientes con síndrome de fisura orbitaria cursaron con una infección más agresiva y extensa comparada con el resto de la cohorte, razón por la cual su estancia intrahospitalaria fue más prolongada, la dosis acumulada de anfotericina B también fue mayor y requirieron de más procedimientos quirúrgicos para la desbridación de tejidos necróticos[5].

Tabla 5. Series publicadas de cinco o más casos con mucormicosis rinoorbital con tratamiento médico y quirúrgico que reportan evolución (sobrevida o curación)

Autores (periodo de estudio)	Casos	Enfermedad subyacente	Tratamiento	Sobrevida/curación de la mucormicosis
Reed, et al.	41	Diabetes *mellitus* (83%), cáncer (34%), corticosteroids (46%), neutropenia (12%) y trasplante (10%)	Anfotericina B o anfotericina con caspofungina + desbridación quirúrgica	14/34 (41%) de monoterapia con anfotericina y 6/7 (86%) de terapia combinada con caspofungina
Bhansali	35	Diabetes *mellitus*	Anfotericina B + desbridación quirúrgica en 26/35 (74%)	21/35 (60%)
Rangel	22	Diabetes *mellitus* (20/22)	Anfotericina B + desbridación	15/22 (68%)
Süslü, et al. (2000-2006)	19	Neoplasia hematológica, 13/19; el resto, otros factores	Anfotericina B + desbridación (13/19) o anfotericina B sin cirugía (6/19)	Tratamiento médico + cirugía en 6/13 (46%) Sin cirugía en 0/6 (0%)
Bala, et al. (2010-2011)	17	Diabetes *mellitus* (74%)	Anfotericina B liposomal 5 mg/kg/día + desbridación	15/17 (88%)
Nithyanandam, et al. (1992-2000)	16	Diabetes *mellitus*	Anfotericina B 0.7 mg/kg/día + anfotericina B intraorbital + grupo A desbridación nasosinusal y grupo B desbridación nasosinusal + exenteración orbitaria	Grupo A 7/7 **(100%)** Grupo B 1/9 (11%) Total 50%
Prado, et al. (el presente estudio) (2008-2012 y 2013-2014)	15	Diabetes *mellitus*, 12/15 Enfermedad hematológica, 3/15	Anfotericina B + irrigaciones anfotericina B desbridaciones quirúrgicas de acuerdo a extensión, con o sin exenteración, con maxilectomía o exploración pterigomaxilar	Grupo A histórico 4/8 (50%) Grupo B de estudio 7/7 **(100%)**
Abedi, et al. (1957-1982)	14	Diabetes *mellitus* (9/14), leucemia (2/14), trasplante (2/14) y cáncer diseminado (1/14)	Anfotericina B + desbridación quirúrgica	10/14 (71%)
Sun, et al. (2003-2007)	11	Trasplante de órgano sólido	Anfotericina B (LAMB o AMBd) + desbridación	7/11 (63.6%)
Pagano, et al.	10	Neoplasias malignas hematológicas	Anfotericina B + desbridación quirúrgica (4/6)	6/10 (60%)
Shpitzer, et al.	10	Diabetes *mellitus*	Anfotericina B + desbridación	2/10 (20%)
Guevara, et al. (1973-2001)	9	Diabetes *mellitus*	Anfotericina B + desbridación externa o endoscópica	5/9 (55.5%)
Ghafur, et al. (2000-2010)	9	Diabetes *mellitus*	Anfotericina B + desbridación quirúrgica	7/9 (77.7%)

(Continúa)

Tabla 5. Series publicadas de cinco o más casos con mucormicosis rinoorbital con tratamiento médico y quirúrgico que reportan evolución (sobrevida o curación) *(Continuación)*

Autores (periodo de estudio)	Casos	Enfermedad subyacente	Tratamiento	Sobrevida/curación de la mucormicosis
Kohn y Hepler	8	Diabetes *mellitus*	Anfotericina B + desbridación quirúrgica (sin exenteración orbitaria) e irrigaciones con anfotericina B	8/8 **(100%)**
Talmi, et al.	8	Neoplasias malignas hematológicas y otras	Anfotericina B 0.5-1.5 mg/kg + desbridación	5/8 (62.5%)
Gorjón, et al. (1998-2006)	7	Enfermedad hematológica (7/7) y diabetes *mellitus* (3/7)	Anfotericina B + desbridación	2/7 (28.5%)
Charfi, et al.	7	Diabetes *mellitus* (6/7)	Anfotericina B + desbridación	5/7 (71.4%)
Bhadada, et al. (2001-2004)	6	Diabetes *mellitus* tipo 1 (6/6)	Anfotericina B + desbridación (5/6)	4/6 (66.6%)
Sachdeva	6	Diabetes *mellitus* (6/6)	Anfotericina B + desbridación (4/6)	4/6 (66.6%)
Arda, et al. (2007-2010)	6	Enfermedad hematológica (anemia aplásica y otras)	Anfotericina B + desbridación quirúrgica	4/6 (66.6%)
Alobid, et al. (1995-2001)	5	Diabetes *mellitus* (5/5)	Anfotericina B + desbridación con exenteración (2/5) o cirugía endoscópica (3/5)	5/5 **(100%)**
Toumi, et al. (1995-2007)	5	Diabetes *mellitus* (5/5)	Anfotericina B (5/5) + desbridación (4/5)	2/5 (40%)
Total	**286**			172 (60.1%)

LAMB: Anfotericina B Liposomal; AMBd: Anfotericina B desoxicolato

El empleo de antifúngicos también es fundamental para el tratamiento. La anfotericina B en dosis de 0.5-1.5 mg/kg con dosis acumulada de 2 g en promedio ha sido la base del tratamiento antimicótico, rango que fue observado en el grupo A de estudio y mayor en el grupo B; sin embargo, consideramos que la dosis acumulada no debe determinarse en base a un esquema fijo, sino que debe individualizarse de manera objetiva en base a la evaluación endoscópica repetida en que ya no se observe necrosis tisular y en base a la demostración de la erradicación histológica del hongo demostrada por biopsias repetidas en el postoperatorio, como fue realizado en el grupo B. De igual manera, formas de presentación menos tóxicas como la anfotericina liposomal pueden aportar dosis más altas (5 mg/kg/día) en menos tiempo, y el empleo de la combinación de antimicóticos (anfotericina + posaconazol o ecocandinas) puede ser de utilidad en casos severos o refractarios; el empleo de otros antimicóticos (voriconazol) es recomendado en casos causados por especies diferentes a la mucormicosis, como la aspergilosis invasiva, que se presenta con frecuencia en pacientes con enfermedades hematológicas[6,7,13].

El tejido isquémico crea un ambiente favorable que promueve la proliferación fúngica, y el poco aporte sanguíneo por la trombosis propia de la enfermedad evita que la terapia antifúngica llegue a los tejidos y combata la infección. Esta situación puede justificar el uso de anticoagulantes como enoxaparina como terapia complementaria para revertir este aspecto de su fisiopatología, aunque se requeriría de la realización de un estudio controlado para determinar su utilidad.

De la misma forma, Seiffetal, et al. consideraron que las irrigaciones locales con anfotericina B, al proporcionar una concentración elevada directa a los tejidos afectados, son útiles como terapia coadyuvante en el control de infecciones fúngicas rinoorbitarias, particularmente en pacientes con inmunosupresión reversible, como fue empleado en nuestros pacientes de ambos grupos[10,14,15].

Coincidimos con lo reportado en cuanto a que el tratamiento exitoso de la mucormicosis requiere de una estrategia multidisciplinaria en la que se cubran al menos los siguientes factores para revertir su fisiopatología: a) un diagnóstico temprano, b) la reversión de los factores sistémicos predisponentes con el control de la enfermedad subyacente (control de la glucemia con restauración del estado ácido-base en pacientes diabéticos y revertir el estado de inmunosupresión del paciente hematológico), c) la desbridación quirúrgica temprana y adecuada, y d) la terapia antifúngica pronta, adecuada y suficiente[6].

La curación clínica y bacteriológica del 100% de los pacientes en el grupo B contrasta con la mortalidad del grupo A histórico del 50%, y es mejor a la reportada en la literatura, actualmente del 60-70%. Nosotros consideramos que se debe, en gran medida, a la estrategia empleada, en la que se estandarizó el tratamiento para revertir su fisiopatología y para evitar y/o limitar la progresión natural de la enfermedad hacia estructuras intracraneales, individualizando la duración del tratamiento médico y la amplitud del tratamiento quirúrgico en base a la extensión de la enfermedad, pero reduciendo la morbilidad asociada al tratamiento quirúrgico; sin embargo, dos pacientes con enfermedad hematológica del grupo B fallecieron durante su hospitalización por causas relacionadas con su padecimiento de base, lo que resalta la importancia del control de las enfermedades subyacentes para la sobrevida de estos pacientes[6,10].

Al realizar en febrero de 2015 una búsqueda en PubMed de los artículos publicados con el término *Rhino-Orbital Mucormycosis*, sin ningún límite, ésta arrojó 118 resultados, entre los cuales ningún estudio clínico controlado, la gran mayoría referentes a casos aislados o series de 2-4 casos, y sólo se encontraron 21 publicaciones de cinco o más casos. Este estudio representa uno de los de mayor número de casos que reporta la evolución de los pacientes con tratamiento combinado médico y quirúrgico, y es uno de los pocos estudios de cohorte realizados[16-36] (Tabla 5).

Esta cohorte de pacientes (grupo B de estudio) representa, junto con la publicada por Khon[28] de ocho pacientes tratados quirúrgicamente sin exenteración orbitaria, junto a uno de los grupos de siete pacientes reportados por Nithyanandam[21], la publicada por Alobid[35] con cinco pacientes tratados con cirugía endoscópica y la publicada por González[37] con cuatro pacientes, la única serie reportada con una estrategia de tratamiento exitosa en el 100% de los casos con mucormicosis en su forma rinoorbitaria. Estas estrategias, aunque con ciertas diferencias, tienen como común denominador el tratamiento médico y quirúrgico enfocado a remover sólo los tejidos irreversiblemente afectados, con la realización de resecciones repetidas o mediante endoscopia y con aplicaciones locales de anfotericina B (incluso intraconal)[21,28,35,37].

Este trabajo demuestra las diferencias entre los dos protocolos terapéuticos empleados; aporta criterios útiles para el manejo quirúrgico de la mucormicosis rinoorbitaria dependiendo de su extensión, para disminuir su mortalidad y limitar la morbilidad asociada a su tratamiento quirúrgico.

Se requieren de estudios clínicos controlados que evalúen las diversas variables terapéuticas para determinar el protocolo de manejo óptimo y que consistentemente mejoren la sobrevida de este padecimiento[13].

Bibliografía

1. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis. 2005;41:634-53.
2. Saegeman V, Maertens J, Ectors N, et al. Epidemiology of mucormycosis: review of 18 cases in a tertiary care hospital. Med Mycol. 2010;48: 245-54.
3. Ibrahima A, Kontoyiannis D. Update on mucormycosis pathogenesis. Curr Opin Infect Dis. 2013;26:508-15.
4. Mousa S, Peyman B. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005;262:932-8.
5. Talmi YP, Goldschmied-Reouven A, Bakon M, et al. Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002; 127:22-31.
6. Skiada A, Lanternier F, Groll A, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica. 2013;98(4):492-504.
7. Muszewska A, Pawlowska J, Krzyściak P. Biology, systematics, and clinical manifestations of Zygomycota infections. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis. 2014;33:1273-87.
8. Piromchai P, Thanaviratananich S. Acute versus chronic invasive fungal rhinosinusitis: a case control study. Infect Dis: Research and Treatment. 2012;5:43-8.
9. Meas T, Mouly S, Kania R, et al. Zygomycosis: an uncommon cause for peripheral facial palsy in diabetes. Diabetes Metab. 2007;33:227-9.
10. Saedi B, Sadeghi M, Seilani P. Endoscopic management of rhinocerebral mucormycosis with topical and intravenous amphotericin B. J Laryngol Otol. 2011;125:807-10.
11. Hargrove R, Wesley R, Klippenstein K, Fleming JC, Haik BG. Indications for orbital exenteration in mucormycosis. Opthal Plast Reconstr Surg. 2006;22:286-91.

12. Songu M, Unlu HH, Gunhan K, Iker SS, Nese N. Orbital exenteration: A dilemma in mucormycosis presented with orbital apex syndrome. Am J Rhinol. 2008;22:98-103.
13. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J Jr, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. Clin Infect Dis. 2009;15:48(12):1743-51.
14. Chamilos G, Lewis RE, Konoyiannis DP. Delaying amphotericin B- based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomicosis. Clin Infet Dis. 2008; 47:503-9.
15. Seiff SR, Choo PH, Carter SR. Role of local amphotericin B therapy for sino-orbital fungal infections. Opthal Plast Reconstr Surg. 1999;15:28-31.
16. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Clin Infect Dis. 2008;47(3):364-71.
17. Bhansali A , Bhadada S, Sharma A, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. Postgrad Med J. 2004;80(949):670-4.
18. Rangel R, Martínez H, Sáenz C, Bosques F, Estrada I. Rhinocerebral and systemic mucormycosis. Clinical experience with 36 cases. J Neurol Sci. 1996;143(1-2):19-30.
19. Süslü A, Öfretmenoflu O, Süslü N, Yücel O, ÖnerciT. Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 19 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009;266:77-82.
20. Bala K, Chander J, Handa U, Punia R, Attri A. A prospective study of mucormycosis in north India: Experience from a tertiary care hospital. Med Mycol. 2015;53:248-57.
21. Nithyanandam S, Jacob M, Battu R, et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis. A retrospective analysis of clinical features and treatment outcomes. Indian J Ophthalmol. 2003;51(3):231-6.
22. Abedi E, Sismanis A, Choi K, Pastore P. Twenty-five years' experience treating cerebro-rhino-orbital mucormycosis. Laryngoscope. 1984;94(8): 1060-2.
23. Sun H, Forrest G, Gupta K, et al. Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients. Transplantation. 2010;90:85-92.
24. Pagano L, Ricci P, Tonso A, et al. Mucormycosis in patientes with haematological malignancies: a retrospective clinical study of 37 cases. GIMEMA Infection Program (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto). Br J Haematol. 1997;99:331-6.
25. Shpitzer T, Stern Y, Anavi Y, et al. Mucormycosis: experience with 10 patients. Clin Otolaryngol. 1995;20:374-9.
26. Guevara N, Roy D, Dutruc-Rosset C, et al. Mucormycosis -early diagnosis and treatment. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 2004;125(2): 127-31.
27. Ghafur A, Shareek P, Senthur N, et al. Mucormycosis in Patients without Cancer: A Case Series from A Tertiary Care Hospital in South India. J Assoc Physicians India. 2013;61:305-8.
28. Kohn R, Hepler R. Management of limited rhino-orbital mucormycosis without exenteration. Ophthalmology. 1985;92(10):1440-4.
29. Talmi Y, Goldschmied-Reouven A, Bakon M, et al. Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002; 127:22-31.
30. Santos Gorjón P, Blanco Pérez P, Batuecas Caletrío Á, et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis, a retrospective study of 7 cases. Acta Otorrinolaringol Esp. 2010;61(1):48-53.
31. Charfi S, Ayadi L, Makni S, et al. Rhinocerebral mucormycosis: Anatomoclinical study of seventh cases. Journal de Mycologie Médicale. 2008;18:46-52.
32. Bhadada S, Bhansali A, Reddy K, Bhat R, Khandelwal N, Gupta A. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis in type 1 diabetes mellitus. Indian J Pediatr. 2005;72(8):671-4.
33. Sachdeva K. Rhino-oculo Cerebral Mucormycosis with Multiple Cranial Nerve Palsy in Diabetic Patient: Review of Six Cases. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;65(4):375-9.
34. Arda B, Erdem A, Sipahi O, et al. Mucormycosis: retrospective evaluation of 12 cases. Mikrobiyol Bul. 2011;45(3):504-11.
35. Alobid I, Bernal M, Menéndez L, et al. Cirugía Endoscópica Nasosinusal en la Sinusitis Fúngica. Nuestra Experiencia. Acta Otorrinolaringol Esp. 2002;53:393-7.
36. Toumi A, Larbi Ammari F, Loussaief C, et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: five cases. Med Mal Infect. 2012;42(12):591-8.
37. González-Ramos M, Bertrán-Pasarell J, Guiot H, et al. Clinical experience with posaconazole in patients with invasive mucormycosis: a case series. P R Health Sci J. 2008;27:328-32.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:783-8

Trasplante combinado de corazón-riñón en México

Guillermo Careaga-Reyna[1], Hugo Jesús Zetina-Tun[2], Carlos Alberto Lezama-Urtecho[3], José Mariano Hernández-Domínguez[4] y Marlene Santos-Caballero[5]*

[1]Dirección General; [2]Clínica de Trasplante de Órganos Torácicos; [3]División de Cirugía Cardiotorácica; [4]División de Trasplantes y Auxiliares de Diagnóstico; [5]Departamento de Trasplantes. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: *En nuestro país, el trasplante simultáneo de corazón-riñón es un procedimiento de reciente aplicación para tratar la falla terminal de ambos órganos. El programa inició en el año 2012 para casos seleccionados con daño estructural en el riñón y el corazón como causa de falla terminal de ambos órganos.* **Descripción de los casos:** *Entre el 1 de enero de 2012 y el 30 de abril de 2016 se realizaron 92 trasplantes ortotópicos de corazón, y en cinco de estos casos el trasplante de corazón se combinó con el trasplante renal.* **Resultados:** *Hubo tres varones y dos mujeres con una edad promedio de 25.6 ± 5.2 años (rango: 17-29 años). Los pacientes mejoraron su función renal y el trasplante de corazón fue exitoso, con una mejoría en la calidad de vida. Una paciente falleció debido a una sepsis abdominal, pero los otros pacientes evolucionaron favorablemente.* **Conclusión:** *El trasplante de corazón-riñón es un procedimiento seguro y eficaz en casos de daño renal y cardíaco estructural.*

PALABRAS CLAVE: *Trasplante corazón-riñón. Insuficiencia renal. Insuficiencia cardíaca. Inmunosupresión.*

Abstract

Background: *In our country, heart and kidney transplantation is a novel option for treatment of combined terminal heart and kidney failure. This program began in 2012 for selected patients with documented terminal heart failure and structural kidney damage with renal failure.* **Description of cases:** *Between January 1, 2012 and April 30, 2016, we made 92 orthotopic heart transplantations. In five of these cases the heart transplantation was combined with kidney transplantation.* **Results:** *There were three male and two female patients with a mean age 25.6 ± 5.2 years (range, 17-29). The patients improved their renal function and the heart transplantation was successful with an improved quality of life. One patient died from abdominal sepsis. The other patients are doing well.* **Conclusion:** *The combined heart-kidney transplantation is a safe and efficient procedure for patients with structural kidney and heart damage as a cause of terminal failure.* (Gac Med Mex. 2016;152:783-8)
Corresponding author: *Guillermo Careaga-Reyna, gcareaga3@gmail.com*

KEY WORDS: *Heart-kidney transplantation. Immunosuppression. Terminal cardiac failure. Terminal renal failure.*

Correspondencia:
*Guillermo Careaga-Reyna
Dirección General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza
Calzada Vallejo y Jacarandas, s/n
Col. La Raza, Del. Azcapotzalco
C.P. 02190, Ciudad de México, México
E-mail: gcareaga3@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 03-05-2016
Fecha de aceptación: 18-05-2016

Introducción

Aunque se realiza con poca frecuencia, el trasplante combinado de corazón y riñón se acepta como una opción terapéutica para pacientes con falla cardíaca terminal y daño renal irreversible[1]. Esta opción de tratamiento no es nueva; el primer reporte de trasplante combinado de corazón y riñón es de 1978[2], y se ha incrementado lentamente en el mundo[3], con resultados alentadores, con la toma de ambos órganos a partir de un solo donador, situación que ofrece ventajas al paciente con relación a la reacción de rechazo[1,3].

Existe evidencia de una sobrevida similar entre los casos trasplantados de corazón-riñón y los trasplantados sólo de corazón, al igual que en términos de eventos de rechazo[4].

Nuestro centro médico, que tiene una experiencia en el trasplante de órganos sólidos de más de 20 años, es pionero en el trasplante de corazón en México[5], lo cual ha permitido generar el desarrollo de conocimientos, habilidades y destrezas para considerar la inclusión como una opción terapéutica de trasplante combinado de corazón-riñón. Además, dispone de un equipo de perfusión renal extracorpóreo con el que es factible preservar los órganos durante 96 h. Con estas ventajas hemos desarrollado el programa de trasplante combinado de corazón y riñón en dos tiempos quirúrgicos para permitir la estabilización postrasplante del corazón del paciente y, en condiciones apropiadas, realizar el trasplante renal.

A continuación, presentamos nuestra experiencia con esta modalidad terapéutica.

Presentación de los casos

Entre el 1 de enero de 2011 y el 30 de abril de 2016 se realizaron 766 trasplantes de riñón y 92 de corazón en nuestro centro hospitalario. En cinco de estos casos se realizó el trasplante combinado de corazón y riñón en dos tiempos, de tal manera que inicialmente se realizó el trasplante cardíaco y, una vez estabilizado el paciente, en un segundo tiempo, se realizó el trasplante renal heterotópico en la fosa ilíaca. Se trató de tres varones y dos mujeres con una edad promedio de 25.6 años (rango: 17-29 años).

Cuatro procuraciones fueron a distancia, es decir, fuera de la ciudad, y una tuvo lugar en nuestro centro hospitalario. Para su protección, los órganos se perfundieron con una solución HTK (histidina triptofano y cetoglutarato) y se preservaron en ella durante su transporte.

El trasplante cardíaco fue ortotópico con técnica bicaval en cuatro casos y con técnica clásica de Shumway (biauricular) en uno. Los procedimientos quirúrgicos se realizaron bajo anestesia general balanceada.

Para la preservación del riñón durante el periodo perioperatorio de trasplante de corazón, se utilizó una bomba de perfusión y preservación hipotérmica renal (Waters®). A continuación, presentamos los casos.

Caso 1

Mujer de 17 años de edad con antecedente de falla renal crónica diagnosticada en 2007 que ameritó el inicio de una sustitución de la función renal con diálisis peritoneal. En 2008 se realizó la toma de una biopsia renal con el resultado histopatológico de glomerulonefritis membranoproliferativa endocapilar con daño crónico glomerular tubulointersticial y vascular avanzado. Se inició el protocolo de estudio para el trasplante renal, pero en el año 2009 presentó un internamiento por datos de falla cardíaca: se encontró una miocardiopatía dilatada con un derrame pericárdico leve que no requirió un manejo quirúrgico de urgencia. Se presentó el caso en la Junta Médico-Quirúrgica de la Clínica de Trasplante Cardíaco y Renal, que lo aceptó para el trasplante de corazón-riñón. La paciente se hallaba en la clase funcional III de la *New York Heart Association* (NYHA). Tenía un peso de 33 kg y una talla de 1.52 m. Su grupo sanguíneo era O+. Presentaba los siguientes datos paraclínicos pretrasplante: ecocardiograma transtorácico (ECOTT): cardiomiopatía dilatada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 25% e hipertensión pulmonar moderada. Creatinina: 12.5 mg/dl; urea: 88 mg/dl; potasio: 5.4 mmol/l.

El 5 de abril de 2011 se realizó el trasplante cardíaco ortotópico con técnica biauricular, con un tiempo de isquemia total de 4 h y 13 min y un tiempo de derivación cardiopulmonar de 2 h y 3 min. El 7 de abril de 2011 se realizó el trasplante renal de donador cadavérico, con un tiempo de isquemia total de 60 h y 30 min y un tiempo de perfusión del injerto renal de 51 h y 10 min, sin complicaciones. Durante el posoperatorio la paciente presentó datos de evento vascular cerebral isquémico maligno en el territorio de la arteria carótida interna izquierda de probable origen embólico; se confirmó mediante un estudio tomográfico y recibió un seguimiento por parte del Servicio de Neurología Clínica. En la siguiente semana hubo una recuperación paulatina del flujo sanguíneo y una recuperación

clínica. La paciente presentó una creatinina posquirúrgica de 1.1 g/dl. Recibió un manejo inmunosupresor a base de prednisona, micofenolato mofetilo y tacrolimus. Hubo una evolución tórpida de la paciente, con múltiples complicaciones, que requirieron las siguientes intervenciones quirúrgicas:

- Traqueostomía.
- Exploración del injerto renal con toma de biopsia y reimplante ureteral debido a una fístula urinaria.
- Laparotomía exploradora por abdomen agudo; se encontró una isquemia intestinal del íleon, que ameritó una resección intestinal con la realización de una ileostomía y fístula mucosa; se encontró un absceso en el hueco pélvico, que se drenó, y se realizó el aseo quirúrgico y se retiró el catéter de diálisis peritoneal porque estaba abocado en el sitio del absceso y se drenaron 1000 cc de líquido de reacción peritoneal.
- Reintervención para el reimplante ureteral por persistencia de la fuga urinaria; se encontró una ruptura de la pelvis renal de 2 cm, la cual se reparó.

La paciente presentó además una sepsis de diferentes focos secundaria a múltiples gérmenes, entre los que destacaban *Escherichia coli*, enterococos y *Pseudomona aeruginosa*. Recibió un tratamiento antibiótico específico según el antibiograma. La paciente cursó con diversas alteraciones cardiohemodinámicas que ameritaron un manejo inotrópico. La biopsia endomiocárdica y del injerto renal no mostró datos de rechazo.

El 12 de junio de 2011 la paciente presentó un paro cardíaco secundario a un choque séptico que fue irreversible a las maniobras de reanimación.

Caso 2

Mujer de 28 años de edad con antecedente de enfermedad renal crónica terminal secundaria a una preeclampsia, en el año 2007, que requirió la sustitución de la función renal con diálisis peritoneal desde 2008; se produjo una disfunción de catéter de Tenckhoff en dos ocasiones. Desde 2010 la paciente se somete a hemodiálisis dos veces a la semana. Presenta una falla cardíaca por una cardiomiopatía dilatada de origen urémico desde 2011. Se halla en la clase funcional III-IV de la NYHA. Grupo sanguíneo: O+. Talla: 1.56 m; peso: 49 kg.

En enero de 2012 ingresa al protocolo de estudio para trasplante renal y cardíaco. Paraclínicos pretrasplante: ECOTT: cardiomiopatía dilatada con FEVI del 15% e insuficiencia mitral severa. Presión media de la arteria pulmonar (PAPm): 31 mmHg. Gradiente transpulmonar (GTP): 11 mmHg. Resistencia vascular pulmonar (RVP): 2.61 UW. Creatinina: 8.68 mg/dl; potasio: 6.2 mmol/l; urea: 84 mg/dl.

El 14 de julio 2012 se realiza un trasplante cardíaco ortotópico con técnica bicaval, con un tiempo total de isquemia de 225 min (3 h y 45 min), un pinzado aórtico de 85 min (1 h y 25 min) y un tiempo de derivación cardiopulmonar de 144 min (2 h y 24 min), sin complicaciones. El 15 de julio de 2012 se realiza un trasplante renal de donador cadavérico (órganos del mismo donador del corazón-riñón), con un tiempo de isquemia de 26 h y 25 min y un tiempo de perfusión de 17 h y 5 min. El procedimiento no presenta complicaciones. La paciente muestra datos de rechazo agudo del injerto renal con una disminución de los volúmenes urinarios; recibe pulsos de esteroides endovenosos y ciclosporina, con la recuperación de la uresis y un descenso progresivo de los azoados, además de una segunda dosis de basiliximab. La paciente presenta una adecuada evolución posquirúrgica, por lo cual es egresada de la terapia posquirúrgica el 23 de julio de 2012, y es egresada a su domicilio con una creatinina de 0.98 mg/dl y una adecuada función del injerto cardíaco. En julio de 2013 presenta un rechazo grado IB del injerto cardíaco con componente humoral, pero responde adecuadamente a los pulsos de esteroides. En el año 2014 la paciente presenta una historia de infecciones urinarias a repetición con una elevación leve de los azoados, por lo cual se realiza un protocolo de estudio, que encuentra un reflujo vesicoureteral, que es corregido con un reimplante ureteral del injerto el 26 de noviembre de 2014 sin complicaciones. Se realiza la toma de una biopsia del injerto renal como parte del estudio, sin datos de rechazo. Actualmente la paciente es manejada con tacrolimus, micofenolato mofetilo y prednisona. Creatina control: 1.1 mg/dl, con biopsia cardíaca sin datos de rechazo y coronariografía sin vasculopatía crónica (29 de octubre de 2014), con presión en el tronco de la arteria pulmonar (TAP), de 24 mmHg.

Caso 3

Hombre de 26 años de edad con antecedente de falla renal crónica de origen indeterminado desde 2009, que recibe un manejo sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal. No presenta ningún otro antecedente de relevancia. Grupo sanguíneo:

A+. Talla: 1.67 m. Peso: 58 kg. Durante el protocolo para el trasplante renal se adiciona el diagnóstico de falla cardíaca por una cardiomiopatía dilatada urémica; se presenta el caso en la sesión de trasplante y se acepta para el trasplante de corazón y riñón. Paraclínicos pretrasplante: disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo (VI), FEVI del 25%, insuficiencia mitral severa e insuficiencia tricuspídea severa; PAPm: 25 mmHg; GTP: 6 mmHg; RVP: 2 UW. Creatinina: 16.27 mg/dl; urea: 114 mg/dl.

El 6 de mayo de 2014 se realiza un trasplante cardíaco ortotópico con técnica bicaval, con un tiempo de isquemia total de 220 min (3 h y 40 min), un tiempo de pinzado aórtico de 86 min (1 h y 24 min) y un tiempo de derivación cardiopulmonar de 149 min (2 h y 29 min). El 7 de mayo de 2014 se realiza un trasplante renal de donador cadavérico, con un tiempo de isquemia fría de 25 h y un tiempo de perfusión en máquina de 17 h. En el posoperatorio de la terapia posquirúrgica se fuerza la diuresis con diuréticos y apoyo con aminas vasoactivas. Se le da una dosis extra de basiliximab. Los ecocardiogramas de control muestran una leve disfunción del VI, por lo que se le dan pulsos de metilprednisolona, y el paciente cursa hacia la mejoría con una adecuada función renal y cardíaca. Durante la estancia en el piso de hospitalización se encuentra un derrame pleural loculado izquierdo, por lo cual se realiza una pleurectomía izquierda por toracotomía posterolateral izquierda, que presenta una evolución adecuada. Para el tratamiento inmunosupresor su utilizan tacrolimus y micofenolato mofetilo. El 20 de mayo de 2015 se realiza la última biopsia endomiocárdica y una coronariografía, con TAP de 10 mmHg, sin datos de rechazo ni lesiones en las coronarias. Creatinina: 1.02 mg/dl; urea: 33 mg/dl; depuración de creatinina de 24 h: 58 ml/min/1.73 m^2.

Caso 4

Hombre de 29 años de edad con antecedente de falla renal crónica terminal desde 2011 por una hipoplasia renal bilateral, en terapia sustitutiva de la función renal desde su diagnóstico con la colocación de tres catéteres de Tenckhoff en 2011 y pérdida de la cavidad útil en 2012. Se inicia la sustitución con hemodiálisis cuatro veces por semana. En 2012 se realiza una ventana pericárdica por un derrame pericárdico severo. A mediados de 2014 inicia con disnea de esfuerzos, astenia y adinamia. Se realiza un protocolo de estudio que encuentra una cardiomiopatía dilatada asociada, en clase funcional III de la NYHA. En octubre de 2014 se presenta y acepta el caso en la sesión para trasplante renal y cardíaco. Grupo sanguíneo: O+; talla: 1.62 m; peso: 56 kg. Paraclínicos pretrasplante: cardiomiopatía dilatada, FEVI del 34%, acinesia generalizada sin trombos en su interior. El estudio de viabilidad (ecocardiograma/dobutamina) muestra una dilatación posterior al aporte de volumen con movimiento septal paradójico; PAPm: 21 mmHg; RVP: 2 UW. Creatinina: 6.5 mg/dl; urea: 58 mg/dl. El 29 de julio de 2015 se realiza un trasplante cardíaco ortotópico con técnica bicaval, con un tiempo de isquemia total de 270 min (4 h y 30 min), un tiempo de pinzamiento aórtico parcial de 105 min (1 h y 45 min) y un tiempo de derivación cardiopulmonar de 169 min (2 h y 49 min). El 30 de julio de 2015 se realiza un trasplante renal del mismo donador cadavérico, con un tiempo de isquemia fría de 23 h y 23 min, sin complicaciones. El paciente evoluciona de manera apropiada en la etapa posquirúrgica, con la extubación de la vía aérea y el retiro de las aminas vasoactivas de manera temprana. Inicia el tacrolimus, el micofenolato mofetilo y la prednisona. Al cuarto día se le da segunda dosis de basiliximab. Al mes de trasplantado, el 2 de septiembre de 2015, se realiza una biopsia endomiocárdica (TAP: 14 mmHg), sin evidencia de rechazo (creatinina: 1.5 mg/dl; urea: 65 mg/dl).

Caso 5

Hombre de 28 años de edad. Grupo sanguíneo: O+. Labora como mensajero. Tiene una hermana menor trasplantada de riñón en diciembre de 2015 por una insuficiencia renal crónica (IRC) debido a una glomerulonefritis. Es portador de una IRC por una glomerulonefritis de origen no determinado desde hace 10 años, y se halla en el programa de diálisis peritoneal ambulatoria desde entonces. En el protocolo de trasplante renal, se detecta, en enero de 2015, en el ecocardiograma, una cardiomiopatía urémica dilatada con una disfunción severa del VI y FEVI del 20%, por lo que el paciente no es aceptado para el trasplante renal. En febrero de 2015 es valorado por la Clínica de Trasplante Cardíaco, que corrobora la cardiomiopatía dilatada, la FEVI del 20% y la morfología del VI ya remodelada (esférica), con DDVI de 76 mm, insuficiencia mitral leve y HAP moderada con TSAP de 50 mmHg. Se inicia un tratamiento a base de digoxina y sildenafil, con lo que el paciente se mantiene en la clase funcional II-III de la NYHA.

En 2015, tres meses después de iniciar el tratamiento y la optimización del control de líquidos con una diálisis peritoneal, se efectúa un cateterismo derecho con TAP de 37/14 mmHg, presión media de 22 mmHg, GTP de 4 mmHg y RVP de 1 UW. Con estos datos se presenta el caso al Subcomité de Trasplante Cardíaco, que lo acepta para el trasplante de corazón-riñón simultáneo.

El 3 de marzo de 2015 se efectúa un trasplante cardíaco ortotópico a partir de donador multiorgánico del propio hospital, con un tiempo de isquemia total de 95 min, un pinzamiento aórtico de 70 min y derivación cardiopulmonar (DCP) de 125 min. La evolución postoperatoria es adecuada y el paciente requiere un mínimo apoyo inotrópico y vasopresor, sin complicaciones hemorrágicas. El 4 de marzo, ante la evolución cardíaca favorable, se realiza el trasplante renal en la fosa ilíaca derecha, con un tiempo total de isquemia renal de 18 h. El injerto renal funcionó desde el despinzamiento y reperfusión del mismo, con una generación de gasto urinario adecuado y descenso paulatino de los azoados. El paciente egresa a su domicilio 12 días después de los procedimientos quirúrgicos. El 6 abril se efectúa una biopsia cardíaca con el resultado histopatológico de no rechazo. Actualmente los azoados son normales: creatinina sérica de 1.2 mg/dl. Los niveles de tacrolimus son de 11 ng (normal). El injerto cardíaco presenta una FEVI del 65% y el renal es normal. El paciente se halla en la clase funcional I de la NYHA.

Discusión

La falla cardíaca terminal va acompañada en no pocos casos de una falla renal que puede ser secundaria al bajo gasto cardíaco en la mayoría de los pacientes que la presentan. Sin embargo, hay pacientes en los que existe un daño estructural en el riñón que causa la falla renal.

En el entorno epidemiológico actual, con mayor expectativa de vida e incremento en la presentación de enfermedades crónicas no trasmisibles, para la falla cardíaca secundaria a una cardiomiopatía isquémica o dilatada y la falla renal secundaria a una nefropatía diabética o a una glomerulonefritis crónica, se hace necesario considerar opciones de tratamiento que vayan más allá de las terapias sustitutivas de la función, como la diálisis, en cualquiera de sus modalidades, o los soportes ventriculares para casos determinados[6].

Ante este escenario, desde que en 1978 Norman, et al.[2] presentaron el informe del primer caso en que se realizó un trasplante combinado de corazón-riñón, esta modalidad terapéutica ha ido en aumento, aplicándose en casos muy seleccionados[7-9].

Las técnicas quirúrgicas no varían para ninguno de los procedimientos ni las de protección y preservación de los órganos durante su procuración, traslado e implante en el receptor. En nuestro centro disponemos de la máquina de perfusión para preservación renal de hasta 96 h fuera del organismo y además consideramos que el trasplante combinado sólo es necesario en los casos de insuficiencia renal secundaria a enfermedad intrínseca renal, pero no en los casos de fallo renal hemodinámico, pues, en cuanto mejore el gasto cardíaco, la función renal se recuperará de manera gradual en el postoperatorio, aunque en el perioperatorio requiera apoyo con diuréticos e incluso con diálisis.

En nuestra experiencia preferimos realizar de manera simultánea el trasplante corazón-riñón, aunque se refiera una mortalidad operatoria de hasta el 21%[8-10], porque consideramos que el hecho de que los órganos provengan de un mismo donador disminuye las posibilidades de rechazo. Además, se ha considerado también la inmunomodulación del receptor por el trasplante simultáneo o la introducción de elementos hematopoyéticos que han permitido observar menor vasculopatía en el corazón y menor incidencia de rechazo renal en los pacientes trasplantados de corazón-riñón que en los trasplantados de corazón o riñón de manera aislada[11]. La sobrevida de los pacientes a mediano y largo plazo es muy aceptable[12]. Obviamente no debemos olvidar el riesgo de infecciones secundarias a la terapia inmunosupresiva, como en el caso reportado por Tobón, et al.[13] de mucormicosis refractaria al tratamiento con amfotericina B que fue tratado con posaconazol, lo cual obliga a realizar un seguimiento muy cuidadoso de los pacientes y al apego de éstos a las medidas de cuidado y tratamiento que se les indiquen.

Bacchi, et al. presentan una casuística similar al informar de un caso por año, en su serie de 2003 a 2009, con resultados similares en sobrevida, aunque en pacientes de mayor edad que en nuestra experiencia[14].

Con base en lo anterior, podemos concluir que el trasplante combinado de corazón-riñón es una opción de tratamiento para casos seleccionados, con mejoría en la sobrevida y calidad de vida de los receptores, sin dejar de mencionar que, de acuerdo a la información disponible, nuestro centro hospitalario es el único en México que realiza este tipo de procedimientos.

Bibliografía

1. Blanche C, Kamlot A, Dominique A, et al. Combined heart-kidney transplantation with single-donor allografts. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122:495-500.
2. Norman JC, Brook MI, Cooley DA, et al. Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for five days followed by heart and kidney transplantation. Lancet. 1978;1:1125-7.
3. Leeser DB, Jeevanandamb V, Furukawaa S, et al. Foster CE IIId.Simultaneous heart and kidney transplantation in patients with end-stage heart and renal failure. Am J Transplant. 2001;1:89-92.
4. Ruzza A, Czer LSC, Trento A, Esmailian F. Combined heart and kidney transplantation: what is the appropriate surgical sequence? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;17(2):416-8.
5. Argüero-Sánchez R. Historia de los trasplantes de corazón en México. En: Careaga-Reyna G, Zetina-Tun HJ. Trasplante de órganos torácicos en México. 1.ª ed. México: El Manual Moderno; 2014. p. 1-13.
6. Gutiérrez-Baños JL, Portillo-Martín JA, Aguilera-Tubet C, Ballestero-Diego R, Zubillaga-Guerrero S, Ramos-Barselo E. [Renal graft outcome in patients with combined heart-kidney transplantation]. Actas Urol Esp. 2008;32(4):430-4.
7. Luckraz H, Parameshwar J, Charman SC, Firth J, Wallwork J, Large S. Short- and long-term outcomes of combined cardiac and renal transplantation with allografts from a single donor. J Heart Lung Transplant. 2003;22(12):1318-22.
8. Leeser DB, Jeevanandam V, Furukawa S, et al. Simultaneous heart and kidney transplantation in patients with end-stage heart and renal failure. Am J Transplant. 2001;1(1):89-92.
9. Narula J, Bennett LE, DiSalvo T, Hosenpud JD, Semigran Mj, Dec GW. Outcomes in recipients of combined heart-kidney transplantation: multiorgan, same-donor study of the International Society of Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Scientific Registry. Transplantation. 1997;63(6):861-7.
10. Bruschi G, Busnach G, Colombo T, et al. Long-term follow-up of simultaneous heart and kidney transplantation with single donor allografts: report of nine cases. Ann Thorac Surg. 2007;84(2):522-7.
11. Pinderski LJ, Kirklin JK, McGiffin D, et al. Multi-organ transplantation: is there a protective effect against acute and chronic rejection? J Heart Lung Transplant. 2005;24(11):1828-33.
12. Gill J, Shah T, Hristea J, et al. Outcomes of simultaneous heart-kidney transplant in the US: a retrospective analysis using OPTN/UNOS data. Am J Transplant. 2009;9(4):844-52.
13. Tobón AM, Arango M, Fernández D, Restrepo A. Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. Clin Infect Dis. 2003;36(11):1488-91.
14. Bacchi G, Potena L, Mosconi G, et al. Combined heart-kidney transplantation: a single center experience. Open J Org Transpl Surg. 2011;1: 14-8.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:789-95

Complicaciones y causa de muerte en niños mexicanos con fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR)

Miguel Ángel Martínez-Medina[1] y Adela Rascón-Alcantar[2]*
[1]Servicio de Medicina Interna; [2]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Infantil del Estado de Sonora, Hermosillo, Son., México

Resumen

Introducción: *La FMMR es una enfermedad potencialmente letal causada por* Rickettsia rickettsii *(RR) que se caracteriza por un ataque multisistémico.* **Métodos:** *Se estudió a 19 niños fallecidos por FMMR, la cual se definió por los datos clínicos y la serología positiva. Mediante el análisis de cada caso se identificaron el perfil clínico y las complicaciones asociadas a la muerte de los pacientes.* **Resultados:** *En 9 (69.2%) de los 13 casos que fallecieron durante los primeros tres días del ingreso hospitalario la condición asociada a la muerte fue el choque séptico. Otras complicaciones identificadas fueron: síndrome de dificultad respiratoria debido a un edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia renal y disfunción orgánica múltiple.* **Conclusiones:** *Se identificó el choque séptico como la principal causa directa de muerte. La letalidad por FMMR puede relacionare con la severidad de la infección, así como con el diagnóstico y tratamiento tardíos. La administración excesiva de líquidos puede precipitar un edema pulmonar y cerebral en los casos graves de FMMR.*

PALABRAS CLAVE: *Letalidad. Complicaciones. Fiebre manchada. Niños.*

Abstract

Background: *Rocky Mountain spotted fever is a life threatening disease caused by* Rickettsia rickettsia*, characterized by multisystem involvement.* **Methods:** *We studied 19 dead children with Rocky Mountain spotted fever. All children who were suspected of having rickettsial infections were defined as having Rocky Mountain spotted fever by serology test and clinical features. Through the analysis of each case, we identified the clinical profile and complications associated to the death of a patient.* **Results:** *In nine (69.2%) of 13 cases that died in the first three days of admission, the associated condition was septic shock. Others complications included respiratory distress causes by non-cardiogenic pulmonary edema, renal impairment, and multiple organ damage.* **Conclusions:** *The main cause of death in this study was septic shock. The fatality rate from Rocky Mountain spotted fever can be related to the severity of the infection, delay in diagnosis, and delay in initiation of antibiotic therapy. Pulmonary edema and cerebral edema can be usually precipitated by administration of excess intravenous fluids.* (Gac Med Mex. 2016;152:789-95)

Corresponding author: *Miguel A. Martínez-Medina, miguel.martinezme@imss.gob.mx; tmx6622173381@prodigy.net.mx*

KEY WORDS: *Children. Complications. Mortality. Rocky Mountain.*

Correspondencia:
*Miguel A. Martínez-Medina
Reforma, 355, entre las calles 8 y 11
Col. Ley 57
C.P. 83100, Hermosillo, Son., México
E-mail: miguel.martinezme@imss.gob.mx;
tmx6622173381@prodigy.net.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 29-10-2015
Fecha de aceptación: 13-12-2015

Introducción

La FMMR es una enfermedad infecciosa aguda causada por la bacteria intracelular RR, la cual se considera la especie más patogénica[1]. En el Estado de Sonora se supone que la FMMR es transmitida por la garrapata café del perro *(Rhipicephalus sanguineus)*[2].

Desde su reemergencia, la FMMR se ha constituido como un problema sanitario de difícil prevención, diagnóstico y tratamiento en Sonora. Se desconoce la frecuencia real de este padecimiento, pues sólo se hacen referencias aisladas a la enfermedad. Los primeros casos se confirmaron en niños residentes del Estado de Sonora en el año 2003[3], y desde entonces se han reportado formas clínicas graves y se ha establecido un riesgo elevado de morir en este grupo de edad.

En dos reportes de casos estudiados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES)[4,5] la letalidad del padecimiento fluctuó entre el 22 y el 43%, tasas muy superiores a lo publicado en áreas también endémicas de EE.UU., donde se estima que el padecimiento ocasiona la muerte del 1-3% de los pacientes infectados[6]. Las razones de esta discordancia son multifactoriales y las causas propuestas para su explicación incluyen: desestimación de la enfermedad por parte del personal de salud ubicado en el primer nivel de atención ante su presentación clínica inespecífica inicial; limitación de las pruebas diagnósticas tempranas, en particular de la reacción en cadena de la polimerasa; demora en el diagnóstico e inicio tardío de la doxiciclina como antibiótico de primera línea, y pertenecer a grupos socioeconómicos bajos y de alta marginalidad, lo cual evita la asistencia temprana a las unidades de salud[7,8].

La mayoría de las muertes debidas a la FMMR ocurren durante la segunda semana de evolución y usualmente se deben a un choque séptico o a complicaciones pulmonares (edema, neumonía o ambos). En las etapas tardías o en los casos graves el fallecimiento del paciente se debe a una sobrecarga circulatoria y un edema pulmonar secundario al daño miocárdico o renal[9].

La vasculitis es el hallazgo cardinal en la FMMR, y se ha confirmado que este fenómeno constituye el evento más importante en el daño tisular multisistémico. El daño en las células endoteliales de los vasos sanguíneos favorece un incremento de la permeabilidad capilar, una depleción del volumen intravascular, un aumento del líquido intersticial e hipoxia tisular, lo que propicia las complicaciones de la enfermedad[10,11].

El tratamiento de esta enfermedad infecciosa se basa fundamentalmente en la administración de antibióticos efectivos y oportunos, aunque una atención médica de apoyo que incluya un manejo adecuado de líquidos endovenosos contribuye a mantener las constantes vitales y la vida de los pacientes con las formas clínicas más graves[12].

Por todo lo mencionado, se considera importante conocer la manera en que se agravan y fallecen los niños con FMMR. El objetivo del presente trabajo es conocer las complicaciones clínicas e identificar, en su caso, la presencia de signos clínicos y de laboratorio que permitan modificar la evolución fatal de este padecimiento.

Métodos

La presente investigación es un estudio clínico retrospectivo de 19 niños menores de 18 años edad con diagnóstico de FMMR que fallecieron en el HIES durante el periodo de julio de 2006 a agosto de 2011.

Se consideró como caso probable de FMMR a todo menor de 18 años de edad que en los últimos 15 días hubiera presentado fiebre ≥ 38.5 ^{o}C, cefalea, mialgias y exantema con afectación de las palmas de las manos y las plantas de los pies, con o sin contacto con garrapatas, y con reporte de laboratorio de plaquetopenia < 150,000 mm^3 y aminotransferasas hepáticas ≥ 2 veces los valores normales. Todos los pacientes probables que presentaron anticuerpos inmunoglobulina M-inmunoglobulina G contra RR por inmunofluorescencia indirecta se definieron como casos confirmados de FMMR[13]. La FMMR fulminante se definió como la infección por RR que condujo a la muerte en menos de cinco días de iniciado el padecimiento[14].

El criterio de sepsis se consideró como la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la FMMR, en tanto que la sepsis grave se definió como la presencia de sepsis combinada con una disfunción orgánica y el choque séptico se caracterizó por una sepsis grave con una hipotensión persistente a pesar de una reanimación adecuada con fluidos y el uso de agentes inotrópicos o vasopresores[15].

Mediante el análisis de la evolución diaria y horaria de cada caso contenida en el expediente hospitalario, se identificó la disfunción clínico-humoral a la cual estuvo asociada la muerte del paciente, de acuerdo a los criterios de Goldstein, et al.[15]. Se diagnosticó la disfunción cardiovascular cuando la tensión arterial sistólica estaba por debajo del percentil 5 para la edad, con necesidad de administrar aminas para man-

tener la presión arterial, acompañada de oliguria e hipoperfusión. La insuficiencia renal aguda se caracterizó por niveles de creatinina > 2 veces el límite normal para la edad, en tanto que la disfunción neurológica se detectó por Glasgow < 11. La asistencia ventilatoria mecánica y las alteraciones en los parámetros gasométricos definieron la disfunción respiratoria. El criterio para identificar la lesión hepática se fundamentó en la elevación de las transaminasas hasta el doble del límite normal para la edad, y las plaquetas < 80,000 mm^3 con INR (relación normalizada internacional) > 2 caracterizaron la disfunción hematológica. Por otra parte, se revisaron los estudios histopatológicos realizados en 10 casos.

Se obtuvieron los datos demográficos, clínicos y de laboratorio de los expedientes clínicos de los pacientes, utilizando una cédula para el registro del caso. Una carga rápida o *bolus* de líquidos endovenosos se especificó como la infusión de ≥ 10 ml/kg de soluciones cristaloides salino al 0.9% o Hartman. Se registraron los resultados de lo siguiente: primera biometría hemática, química sanguínea, función hepática, gasometría, electrólitos séricos y pruebas de coagulación obtenidos después del ingreso del paciente.

La información se presentó utilizando los elementos de la estadística descriptiva.

Resultados

La tabla 1 muestra algunos aspectos demográficos y antecedentes de los 19 casos estudiados. En 11 pacientes (57.8%) el diagnóstico se confirmó mediante un estudio serológico. Los pacientes menores de siete años representaron el 47.4% del total de las muertes.

El mayor número de casos (63.1%) se observó entre los meses de mayo y septiembre. La evolución del padecimiento antes del ingreso tuvo una mediana de seis días, y siete pacientes (37.0%) ingresaron dentro de los primeros cinco días de iniciada la enfermedad.

Todos los pacientes estudiados presentaron fiebre y exantema (100%). Se apreció edema facial y en las extremidades en el 84.2% de los casos. Con menor frecuencia se reportó la presencia de dolor abdominal (73.7%) y vómito y somnolencia (57.9%). Diez de los 19 pacientes (52.6%) tuvieron criterios de sepsis grave y el resto, de choque séptico; un paciente fue clasificado como portador de una FMMR fulminante.

Excepto en el caso de dos pacientes, 9 (53.0%) fueron tratados con un esquema antibiótico de doxiciclina (2.2 mg/kg/cada 12 h) más ceftriaxona (75 mg/kg/día), en tanto que los ocho restantes recibieron un manejo con triple esquema antimicrobiano (doxiciclina, cloranfenicol en dosis de 75 mg a 1 g/kg/día y ceftriaxona). La administración de soluciones endovenosas en forma de cargas rápidas se indicó en 17 (89.5%) pacientes, 12 (70.5%) de los cuales recibieron en promedio 2.5 (2-5) cargas de cristaloides.

En la tabla 2 se describen las complicaciones o disfunciones orgánicas identificadas en los pacientes. La disfunción hematológica fue la más frecuente (89.4%); en poco más del 60% de los casos se observaron las disfunciones neurológica, cardiovascular y pulmonar. Todos los pacientes requirieron ventilación mecánica.

Tabla 1. Aspectos demográficos y antecedentes de 19 niños fallecidos por FMMR

Característica	Valor*
Enfermedad:	
Confirmada	11 (58)
Probable	8 (42)
Sexo:	
Masculino	10 (52)
Edad:	
Años	6 (1-15)
Evolución, días:	
Antes del ingreso	6 (3-10)
Del ingreso a la muerte	1.5 (0.5-3)
Muerte < 3 días	12 (63)
Antibióticos:	
Antes del ingreso†	18 (94.7)
Durante la hospitalización	17 (89.5)

*Mediana (variación) o número de pacientes (%).
†No antirrickettsiales.

Tabla 2. Complicaciones en 19 niños fallecidos por FMMR

Disfunción	N.º	%
Hematológica	17	89.4
Neurológica	14	73.7
Cardiovascular	12	63.1
Pulmonar	12	63.1
Hepática	9	47.4
Renal	8	42.1
Gangrena periférica	5	26.3

Tabla 3. Niños fallecidos por FMMR según la condición asociada al fallecimiento y los días de hospitalización

Condición	Días de hospitalización			
	1	2	3	4 o más
Choque	4	4	1	
Disfunción respiratoria		2		1
Disfunción neurológica	1	1		1
Disfunción renal				2
Coinfección				2

Trece casos (68.4%) fallecieron durante las primeras 72 h del ingreso, y en 9 de ellos (69.2%) el choque séptico se consideró la complicación de la FMMR que había causado directamente la defunción; en los cuatro restantes las condiciones asociadas a la muerte más importantes fueron el síndrome de dificultad respiratoria agudo (dos casos) y la disfunción neurológica (dos casos). Otras entidades clínicas presentes, consideradas como no causantes directas del fallecimiento, fueron la disfunción neurológica, la insuficiencia renal aguda, la dificultad para respirar y el sangrado masivo (Tabla 3).

Cuando la muerte ocurrió después de las primeras 72 h de hospitalización, las condiciones asociadas al fallecimiento fueron la disfunción renal (dos casos) y la coinfección con foco pulmonar (dos casos); dos pacientes más fallecieron por una disfunción respiratoria (un caso) y una disfunción neurológica (un caso). Otras manifestaciones clínicas asociadas fueron: hemorragia por el tubo digestivo y pulmonar en seis pacientes, y disfunción pulmonar, neurológica y gangrena periférica en cuatro casos.

En 9 de 10 pacientes el estudio histológico de la piel reportó la presencia de una vasculitis necrozante con infiltrado perivascular linfocitario mediante la tinción de Pinkerton. Por otra parte, en las figuras 1 y 2 se muestran diversos hallazgos histopatológicos correspondientes a dos casos confirmados por serología en los que se practicó un estudio necrópsico.

Discusión

La presente investigación muestra dos puntos importantes sobre el curso clínico de la FMMR. En primer lugar, enfatiza la gravedad de la enfermedad aun cuando es diagnosticada de forma temprana y a pesar de la administración de antimicrobianos antirickettsiales y procedimientos de soporte vital. Y, en segundo lugar, la diseminación del padecimiento a casi todos los tejidos ocasiona una enfermedad con características de falla orgánica múltiple que lleva finalmente a la muerte del paciente.

Es relevante mencionar que el 37% de los casos se hospitalizaron antes del quinto día de evolución y el 68% de las muertes ocurrieron durante los tres primeros días del ingreso. Tales condiciones pueden ser secundarias al estado de gravedad de los pacientes y reflejo de la virulencia de la RR[16]. Si bien el diseño del presente trabajo no permite una evaluación adecuada del tratamiento que explique la muerte temprana en estos pacientes, la omisión del manejo antibiótico en dos casos constituye un factor de mal pronóstico y la desestimación del diagnóstico de FMMR, aun en hospitales de referencia. En dichas circunstancias es posible explicar estos hallazgos desde cuatro puntos de vista: dosis insuficientes de doxiciclina durante las primeras 72 h de tratamiento[17]; sobrecarga de líquidos parenterales mediante cargas rápidas de cristaloides[18]; administración de aminas inotrópicas[18], y elevada población de alto riesgo (niños menores de nueve años de edad)[19].

El incremento de la permeabilidad microvascular y la extravasación masiva de plasma, así como las pérdidas de agua y electrólitos por fiebre, vómitos, diarrea e hiporexia, condicionan que el choque en la FMMR primariamente sea hipovolémico. Posteriormente se suman otros factores que contribuyen al establecimiento del componente séptico, tales como la disfunción miocárdica, las anormalidades en la vasorregulación periférica y la presencia de citoquinas[9,16,20].

Las rickettsias no producen exotoxinas que expliquen los cambios fisiopatológicos observados en la FMMR. Sin embargo, la proliferación e infección de las células endoteliales por las bacterias inducen estrés oxidativo, lesión y necrosis celular, lo cual desencadena una respuesta inflamatoria de fase aguda con activación de macrófagos y liberación de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral α, interferón γ e interleucina 1β). La eliminación de las células apoptósicas infectadas a través de los linfocitos T citotóxicos (CD8+) y la activación de mediadores del tipo selectina E, ciclooxigenasa 2, prostaglandinas y leucotrienos también favorecen una mayor lesión endotelial y una disfunción osmótica e inmune, con una disminución de linfocitos CD4+[11,21]. Finalmente, la acumulación de macrófagos y linfocitos contribuye al desarrollo de una vasculitis linfohistiocítica, característica de la enfermedad (Fig. 1)[14].

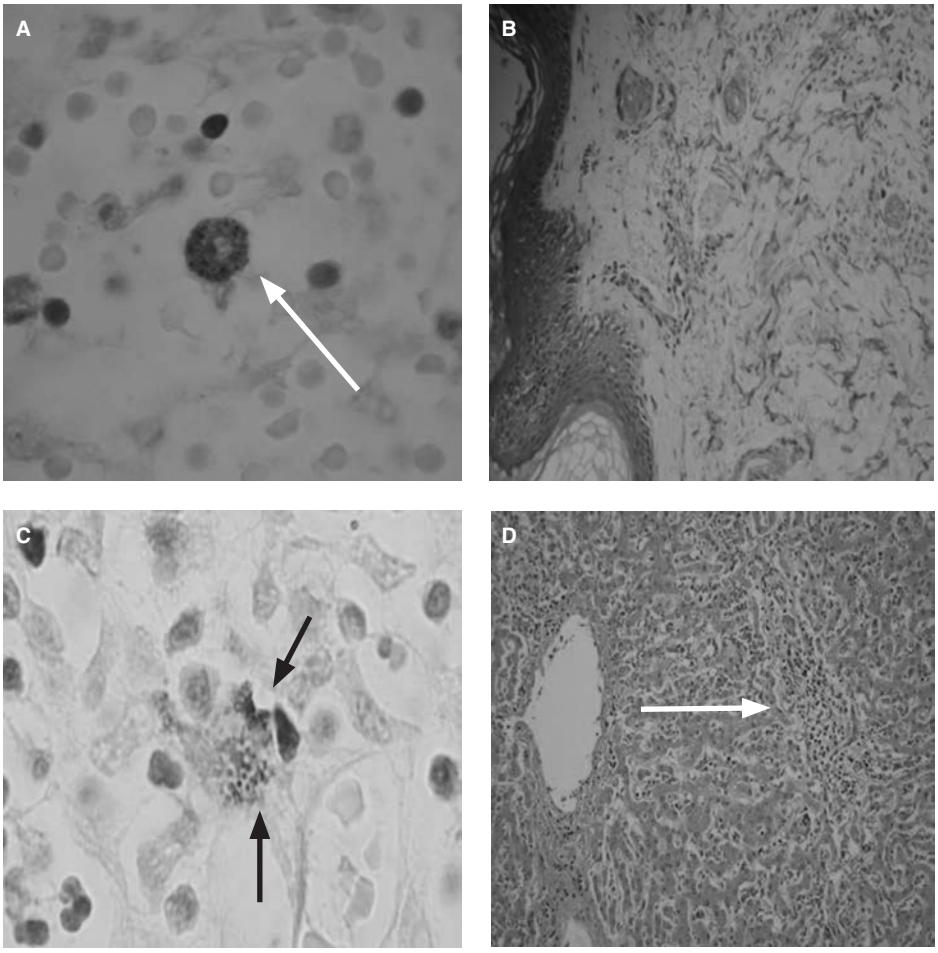


Figura 1. ***A:*** *tinción de Pinkerton positiva a rickettsias (flecha) en la biopsia de piel.* ***B:*** *panorámica de piel con vasculitis.* ***C:*** *tinción de Pinkerton positiva a rickettsias en el hígado (flechas).* ***D:*** *infiltrado mononuclear en los espacios porta (flecha).*

La disfunción respiratoria aguda observada en los pacientes con FMMR tiene su origen en el desarrollo de edema y hemorragia pulmonar[22], que generalmente es secundaria al edema pulmonar no cardiogénico. En la serie que se discute, tal complicación se identificó en el 66% de los pacientes que fallecieron durante las primeras 72 h de manejo; la hipoxemia, los infiltrados pulmonares y las alteraciones en el índice de Kirby fueron las características más importantes de su presentación clínica. Sobre la base de estos hallazgos y de datos experimentales que demuestran la expansión del espacio extracelular y plasmático con una sobrehidratación intracelular del tejido pulmonar[23], debe enfatizarse un manejo cauteloso de líquidos y electrólitos que evite mayor hipervolemia y, en consecuencia, mayor riesgo de complicaciones pulmonares, lo cual ocurre frecuentemente en niños pequeños con una FMMR grave.

La miocarditis no es una complicación rara en la FMMR; de hecho, se considera una de las principales causas de muerte[17,24,25]. Debe sospecharse ante las siguientes condiciones: falla cardíaca o cardiomegalia, compromiso hemodinámico que requiera aminas, disfunción ventricular y elevación de los niveles en sangre de CPK-MB o troponina. Es difícil establecer la incidencia de esta complicación, pero un estudio de casos publicado recientemente ha reportado el hallazgo de miocarditis en el 34% de niños con tifo de los

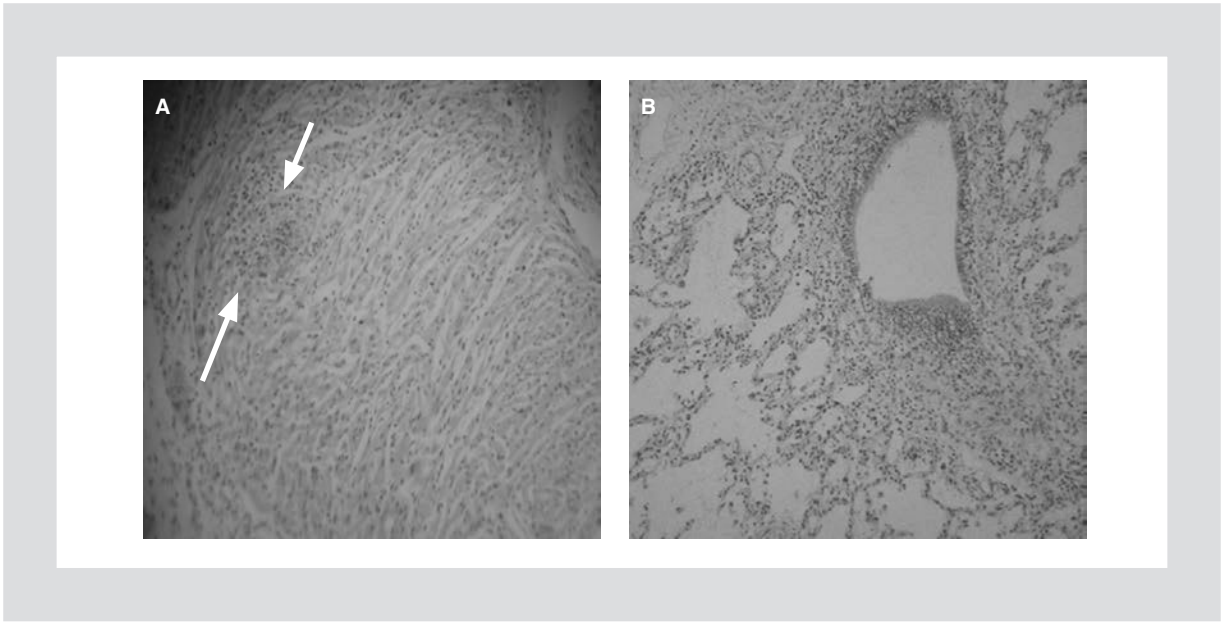


Figura 2. ***A:*** *microfotografía del corazón con signos de miocarditis; se observa un infiltrado mononuclear.* ***B:*** *microfotografía del pulmón con infiltrado linfocitario, edema y hemorragia peribronquial.*

matorrales[26]. El presente análisis indica que dicha entidad pasó desapercibida por los médicos tratantes, a pesar de la elevada letalidad atribuida al choque refractario y la disfunción cardiovascular[27]. Por lo tanto, el reto es considerar la miocarditis como una complicación grave y frecuente de la FMMR; el ecocardiograma puede confirmar el daño al miocardio y orientar las intervenciones terapéuticas.

Las manifestaciones clínicas de disfunción cerebral en la FMMR se han atribuido a la presencia de edema, lesiones trombovasculíticas proliferativas o destructivas de diversas áreas del encéfalo y las meninges. Los estudios experimentales realizados en monos por Liu, et al.[23] han evidenciado también un elevado contenido de agua a nivel del encéfalo, con un incremento significativo a nivel del bulbo raquídeo. Estos autores concluyen que la sobrehidratación y el edema del bulbo raquídeo pueden contribuir a la muerte como resultado de la depresión de los centros cardiovascular y respiratorio.

De la misma manera, Walker, et al.[22] han establecido que las principales causas de muerte por FMMR se deben a una disfunción del tracto respiratorio y su asociación con un síndrome de dificultad respiratoria aguda. Debido a la infección de la microcirculación pulmonar y el edema pulmonar no cardiogénico. De forma similar, el estudio de Buckingham, et al.[18] reveló que el coma, el apoyo con inotrópicos y el uso de cargas rápidas de líquidos en niños gravemente enfermos se asociaron a resultados adversos en los casos estudiados. Debido a la sobrecarga hemodinámica y la sobrehidratación ya existente en el pulmón y el encéfalo, se recomienda una extrema cautela en la administración de agua y electrólitos al tratar esta enfermedad, especialmente cuando afecta a niños pequeños[23].

A pesar de la gravedad de la FMMR en ninguno de los pacientes analizados se confirmó la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID). Durante la evolución de la enfermedad se origina un estado procoagulante secundario a la lesión endotelial que se acompaña de la liberación de trombina, la destrucción y activación de plaquetas, el incremento de factores fibrinolíticos y consumo de anticoagulantes. El resultado es un estado de homeostasis que se manifiesta mediante hemorragias y lesiones trombóticas. Se considera que la disfunción de la hemostasis y la generación de trombina son factores de mal pronóstico en la FMMR. La anormalidad de los estudios de coagulación es muy variable, pero la prueba para el dímero D, accesible en nuestro medio, tiene suficiente sensibilidad y especificidad para establecer un diagnóstico correcto de CID[16].

El presente estudio también muestra que la FMMR produce daño renal, el cual se observa en casos graves y representa en sí un signo de mal pronóstico. Conlon, et al.[28], al estudiar una serie de casos clínicos, reportaron que la elevación de la creatinina por encima

de 2 mg/dl al ingreso de los pacientes incrementó en 17 veces la letalidad del padecimiento.

En el desarrollo de la insuficiencia renal están implicados varios factores, entre los cuales se incluyen la hipotensión arterial, la insuficiencia prerrenal, la trombosis y la infección de las células endoteliales renales por RR. La disfunción renal es una manifestación más de la falla orgánica múltiple, y sin duda contribuye a la muerte del paciente al determinar limitaciones importantes en el manejo del choque.

La coinfección bacteriana con foco neumónico fue la causa asociada a la muerte en el 33% de los niños con cuatro o más días de hospitalización. Las características clínicas de la enfermedad y los cuidados intensivos e invasivos a que fueron sometidos los pacientes explican en parte el elevado riesgo de contraer este tipo de infecciones nosocomiales. No obstante, debe considerarse el daño tanto a la inmunidad humoral como celular, así como el balance nitrogenado negativo en los pacientes[29].

Sin duda alguna, una de las mayores dificultades encontradas en el manejo de la FMMR es la corrección del estado de choque, sin precipitar una sobrehidratación ni contribuir al riesgo de muerte de los pacientes.

Este trabajo tiene varias limitaciones. En primer lugar, el estudio se realizó en un hospital de referencia, por lo que los casos no representan la verdadera incidencia de la rickettsiosis. En segundo lugar, únicamente se analizaron los datos que estaban registrados en los expedientes, por lo que algunos hallazgos pudieron haber sido excluidos. Una tercera limitación es la posibilidad de que los casos probables se debieran a otras etiologías. A pesar de ello, el presente reporte puede proporcionar un mejor entendimiento de las complicaciones de la FMMR en los niños y adolescentes y, en consecuencia, mejorar su tratamiento.

Bibliografía

1. Feigin RD, Zinder RL, Edwards MS. Rickettsial diseases. En: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3.a ed. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1992. p. 1847-53.
2. Mariotte CD, Bustamante ME. Hallazgo del Rhipicephalus sanguineus infectado naturalmente con fiebre manchada en Sonora (México). Rev Inst Salud Enf Trop. 1944;5:297-330.
3. Martínez-Medina MA, Padilla-Zamudio G, Solís-Gallardo LP, Guevara-Tovar M. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas: reporte de dos casos. Gac Med Mex. 2005;141(4):309-12.
4. Martínez MM, Álvarez HG, Padilla ZG, Rojas GM. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas: consideraciones clínicas y epidemiológicas. Gac Med Mex. 2007;143:137-40.
5. Álvarez-Hernández G. La fiebre manchada de las Montañas Rocosas, una epidemia olvidada. Salud Publica Mex. 2010;52(1):1-3.
6. Openshaw JJ, Smerdlow DL, Krebs JW, et al. Rocky Mountain spotted fever in the United States-2007: interpreting contemporary increases in incidence. Am J Trop Med Hyg. 2010;83:174-82.
7. Alvarez Hernández G, Contreras Soto. Letalidad por fiebre manchada por Rickettsia rickettsii en pacientes de un hospital pediátrico del Estado de Sonora, 2004-2012. Salud Publica Mex. 2013; 55(2):151-2.
8. Kirkland KB, Wilkinson WE, Sexton DJ, Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis. 1995;20:1118-21.
9. Hand WL, Miller JB, Reinarz JA, Sanford JP. Rocky Mountain spotted fever. A vascular disease. Arch Intern Med. 1970;125(5):879-82.
10. Samuels LA, Newell KL. Case 32-1997-a 43 year old woman with rapidly changing pulmonary infiltrates and markedly increased intracranial pressure. N Engl J Med. 1997;337:1149-56.
11. Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. Clin Infect Dis. 2007;45(Suppl 1):s39-44.
12. Chen LF, Sexton DJ. What's New in Rocky Mountain spotted fever? Infect Dis Clin N Am. 2008;22:415-32.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory detection of Rocky Mountain spotted fever. [Internet] Disponible en: http:// www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rmsf.
14. Walker DH, Paddock CD. Fatal Rocky Mountain spotted fever in a 2-year-old child. Pathology Case Reviews. 2011;16:238-41.
15. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care. 2005;6:2-8.
16. Walker DH, Ismail D. Emerging and re-emerging rickettsioses: endothelial cell infection and early disease events. Nat Rev Microbiol. 2008;6:375-86.
17. Cunha BA. Clinical features of Rocky Mountain spotted fever. Lancet. 2008;8:143-4.
18. Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, Woods CR, Jackson MA, Patterson LE. Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever in children. J Pediatr. 2007;150:180-4.
19. Dahlgren SF, Holman RC, Paddock CD, Callinan LS, McQuiston JH. Fatal Rocky Mountain spotted fever in the United States, 199-2007. Am J Trop Med Hyg. 2012;86:713-9.
20. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. Pediatrics. 2010;125:1031-41.
21. Walker DH, Olano JP, Feng HN. Critical role of cytotoxic T lymphocytes in immune clearance of rickettsial infection. Infect Inmmun. 2001;69:1841-6.
22. Walker DH, Crawford CG, Cain BG. Rickettsial infection of the pulmonary microcirculation: basis for interstitial of the pneumonitis in Rocky Mountain spotted fever. Human Pathol. 1980;11:263-72.
23. Liu CT, Hilmas DE, Griffin MJ, Pedersen CE, Haddick CL, Beisbel WR. Alterations of body fluid compartments and distribution of tissue water and electrolytes in Rhesus monkeys wit Rocky Mountain spotted fever. J Infect Dis. 1978;138:42-8.
24. Feltes TF, Wilcox WD, Feldman WE. M-mode echocardiographic abnormalities in Rocky Mountain spotted fever. South Med J. 1984;77:1130-2.
25. Marin JG. Left ventricular dysfunction in Rocky Mountain spotted fever. Clin Cardiol. 1983;6:501-6.
26. Kumar K, Krishnamurthy S, Delhikumar CG, Narayanan P, Biswal N, Srinivasan S. Scrub typhus in children al a tertiary hospital in southern India: clinical profile and complications. J Infect Public Health. 2012;5:82-8.
27. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodinamic support in fluid refractory pediatric septic shock. Pediatrics. 1998;102:1-6.
28. Conlon PJ, Procop WG, Fowler V, Eloubeidi MA, Smith SR, Sexton DJ. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in patients with Rocky Mountain spotted fever. Am J Med. 1996;101:621-6.
29. Villagómez AJ, Guzmán RG, Méndez RR, Cabrera AR, Marín AR. Terapia nutricional en sepsis. En: Carrillo Espere R, ed. Sepsis. Academia Mexicana de Cirugía. México: Editorial Alfil; 2010. p. 369-78.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:796-811

GACETA MÉDICA DE MÉXICO

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Una revisión sistemática del maltrato en el estudiante de medicina

Antonio Chávez-Rivera[1], Luciana Ramos-Lira[2] y Luis Felipe Abreu-Hernández[3]*

[1]Programa de Maestría y Doctorado, UNAM; [2]Dirección de Investigaciones Epidemiológicas y Psicosociales, Instituto Nacional de Psiquiatría; [3]División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México

Resumen

El maltrato en los estudiantes de medicina es una problemática ampliamente descrita en la literatura internacional, pero su conceptualización y su forma de registro son muy heterogéneas. El presente trabajo de revisión tiene como objetivo determinar las principales características de este maltrato a partir del análisis sistemático de la literatura publicada entre 1980 y 2016. Utilizando las bases de datos se obtuvieron 118 trabajos publicados bajo los criterios seleccionados. En el documento se presentan las definiciones con mayor consenso, así como la cimentación de las siguientes categorías: direccionalidad, tipos, perpetradores, escenarios, grupos vulnerables, consecuencias, quejas y forma de justificar el maltrato. Para tratar de combatir el maltrato en los estudiantes de medicina se propone sustituir el verticalismo y la sumisión obligada por el trabajo en equipo y la colaboración entre todos, así como promover las estrategias de denuncia y amonestación del perpetrador.

PALABRAS CLAVE: *Maltrato. Abuso. Acoso. Estudiantes de medicina.*

Abstract

Mistreatment of medical students is an international problem that has been reported for decades in different countries, but its conceptualization and registration form are very heterogeneous. This review aims to identify the main features of this mistreatment from a systematic analysis of the literature published between 1980 and 2016. Using databases, 118 published papers were obtained under the selected criteria. Most widely accepted definitions are presented and structuring of the following categories: directionality, types, perpetrators, scenarios, vulnerable groups, consequences, complaints, and the way they justify mistreatment. Concluding, in order to bring down abuse in medical students, it is proposed to replace the verticality and submission by teamwork and collaboration among all, and promote strategies of complaint and admonition of the perpetrator. (Gac Med Mex. 2016;152:796-811)

Corresponding author: *Antonio Chávez-Rivera, maltratoenmedicina@yahoo.com.mx*

KEY WORDS: *Abuse. Mistreatment. Medical students. Sexual harassment.*

Correspondencia:
*Antonio Chávez-Rivera
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud
Unidad de Posgrado
UNAM
Posgrados, Zona Cultural, Ciudad Universitaria
Del. Coyoacán
C.P. 14510, Ciudad de México, México
E-mail: maltratoenmedicina@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 19-01-2016
Fecha de aceptación: 18-04-2016

Introducción

Los primeros registros de maltrato en los estudiantes de medicina se sitúan alrededor de la década de 1960[1,2], y desde entonces se han realizado diversos estudios en diferentes países que han permitido apreciar que se trata de una problemática internacional con múltiples proporciones y facetas. Uhari, et al.[3] reportaron una aproximación de su magnitud y concluyeron que tres de cada cuatro estudiantes de medicina habían experimentado algún tipo de maltrato durante su formación médica (el de tipo sexual fue el de mayor índice). Por otro lado, Iglesias Benavides, et al.[4] señalan que el maltrato psicológico predomina en un 98%, y se acentúa en las áreas clínicas, mientras que Nagata-Kobayashi, et al.[5] mencionan que el abuso verbal es el tipo de abuso más frecuentemente reportado y colocan el Servicio de Cirugía como el principal escenario.

Con base en los reportes anteriores, es evidente que los tipos de maltrato, los perpetradores, las víctimas y los escenarios donde esto incurre son muy heterogéneos; incluso el concepto de maltrato puede variar de un contexto a otro[6]. El propósito de este artículo de revisión es determinar las principales características del maltrato que ocurre en el estudiante de medicina a partir de un análisis sistemático, sin restar importancia a las consecuencias que genera en el alumno: apatía[7], deshumanización[8], depresión[5,9,10] e ideación suicida[10], que afectan a su salud física[7], mental[7], social[11,12] y familiar[11,12], y a la atención de los pacientes[13].

Objetivo

El objetivo del trabajo fue determinar las principales características del maltrato que ocurre en el estudiante de medicina a partir del análisis sistemático de la literatura.

Método

El trabajo fue de tipo descriptivo. La bibliografía se obtuvo en varias etapas, como se describe a continuación.

La búsqueda de la información se obtuvo de diferentes bases de datos utilizando las palabras clave *mistreatment, harassment, bulliyng, discrimination, misconduct, belittlement* y *abuse*, que se cruzaron con *medical student*, y se obtuvo un total de 28 combinaciones. Las bases de datos utilizadas fueron EBSCO, recurso electrónico más utilizado en bibliotecas (las abreviaturas del nombre de su fundador Elton B. Stephens Company, por sus siglas en Inglés), OVID, (líder en servicios de información con reconocimiento internacional), ISI, servicio en línea de información científica (*Institute for Scientific Information*, por sus siglas en Inglés) y PROQUEST Nombre de la plataforma que da servicio a las publicaciones electrónicas en línea. Se contemplaron los años 1980 a 2016, adquiriendo trabajos de investigación tanto de corte descriptivo como analítico y artículos de revisión o metaanálisis.

A continuación, se procedió a revisar el material bajo los siguientes criterios:

- Se excluyeron aquellos documentos que sólo realizaban una reflexión sin sustento en la investigación, tales como editoriales, cartas al editor y material de tipo especulativo.
- Se incluyeron trabajos de investigación empírica, metodológicamente rigurosos, donde se asociara el maltrato con otras variables, así como artículos de revisión y metaanálisis que realizaban un balance sobre la investigación en el campo.

La definición de las variables para establecer el análisis se describe más adelante.

El material se recuperó en texto completo en formato PDF, en la mayoría de casos, y el resto se adquirió por medio de los servicios bibliotecarios.

Se elaboraron fichas bibliográficas que concentraban la información relevante y se agruparon de acuerdo a las diferentes variables asociadas al maltrato.

Con base en la información recabada, se procedió a ordenar las categorías principales y describir cada una de ellas abordando las aportaciones de los autores y comparándolas con otros autores que describen el mismo concepto.

Se graficó el panorama general del maltrato en el estudiante de medicina de acuerdo a la literatura obtenida (Fig. 1).

Adicionalmente se procedió a estructurar una tabla (Tabla 1) que concentrara las características principales de cada uno de los artículos utilizados para elaborar el presente trabajo, tales como primer autor, año de publicación, país de procedencia, diseño de la investigación, características de la muestra (número y sexo de los participantes, lugar donde se realizó la investigación), evaluación del maltrato (instrumento) y resultados (tipo y prevalencia del maltrato), conservando el orden en el que aparecía su cita textual.

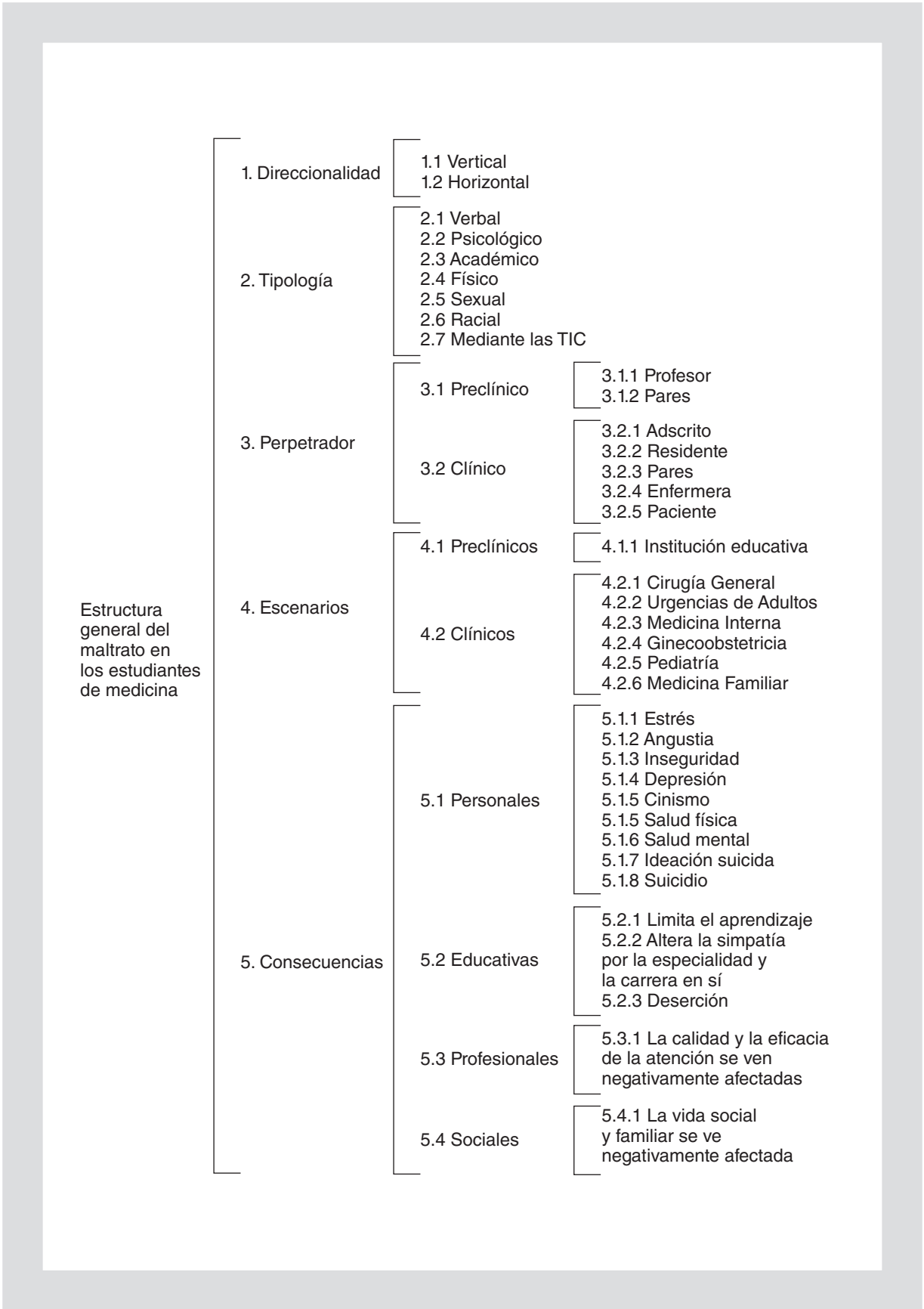


Figura 1. *Estructura general del maltrato en estudiantes de medicina dónde se muestras sus respectivas categorías y clasificaciones.*

Tabla 1. Resultados de los trabajos encontrados*

Número	Autor	Año	País	Diseño	Muestra	Evaluación del maltrato	Resultados
1	Ogden PE, et al.	2005	EE.UU.	*Ex post facto*	Participaron 220 personas: 54 médicos, 42 enfermeras, 71 residentes y 53 estudiantes de medicina. El 52.2% fue del sexo femenino y el 47.8%, del masculino	Testimonios videograbados y cuestionarios aplicados	El 44.8% respondió haber recibido abusos durante su entrenamiento médico, el 40.8% de médicos residentes y el 28.3% de estudiantes de medicina
2	Kassebaum DG, et al.	1998	EE.UU.	*Ex post facto*	Se aplicó en 125 escuelas de medicina acreditadas en EE.UU. (norte, sur, medio oeste y oeste). Participaron 13,168 personas; el 58.5% fue del sexo masculino y el 41.5%, del femenino	Cuestionario de la Escuela de Medicina para Graduados	El 5, 049 (38.3%) reportó haber sido maltratado por lo menos en una ocasión. Del total de personas que recibieron maltrato, el 38.1% provenía de escuelas públicas y el 38.6%, de escuelas privadas. Hubo un 25.5% de acoso sexual y un 3.2% de maltrato físico
3.	Uhari M, et al.	1994	Finlandia	*Ex post facto*	Participaron 255 estudiantes de escuelas de medicina de Finlandia (Oulu y Tampere) con una media de edad de 24.9 años. El 63.9% fue del sexo femenino y el 36.1%, del masculino	Cuestionario diseñado por Baldwin, et al. (1988) y, posteriormente, un cuestionario elaborado por varios investigadores de EE.UU.	El 74.2% reportó haber experimentado algún tipo de maltrato durante su formación médica. No hubo diferencias significativas entre ambas escuelas. El maltrato verbal fue a los profesores preclínicos en el 13% de los casos y a los clínicos en el 11%. Hubo maltrato psicológico en el 7% de los preclínicos y el 6% de los clínicos, y maltrato físico en el 5% de los preclínicos y el 4% de los clínicos
4	Iglesias Benavides JL, et al.	2005	México	*Ex post facto*	Participaron, elegidos al azar, 404 alumnos de los tres últimos años de la carrera de medicina de la UANL . Hubo 142 alumnos de cuarto año, 135 de quinto año y 127 de sexto. El 53.2% fue del sexo femenino y el 46.8%, del masculino	Se aplicó un cuestionario de 44 reactivos: 18 referentes al maltrato institucional, 16, al acoso sexual y 10, al apoyo personal y académico que se percibía de la institución	El 30.97% aceptó haber experimentado algún tipo de maltrato. El 7.92% provenía de los instructores; el 38.7%, de profesores de básicas; el 38.7%, de residentes, y el 14.3%, de profesores de clínicas. El acoso sexual provino en el 75.7% de los casos de los residentes. El 57.6% recibieron apoyo institucional
5	Nagata-Kobayashi S, et al.	2005	Japón	*Ex post facto*	Participaron 559 estudiantes de medicina. El cuestionario se aplicó en seis escuelas de medicina de Japón entre septiembre de 2003 y enero de 2004 durante las horas de clase de forma voluntaria y confidencial. El 73% fue del sexo masculino y el 27%, del femenino. La media de edad fue de 24.7 años.	El cuestionario se elaboró con estudios provenientes de Medline con artículos de 1996 a abril de 2002 y preguntas provenientes de entrevistas personalizadas con egresados de la misma escuela	Del total de cuestionarios aplicados, sólo el 54.4% fueron regresados y contestados satisfactoriamente. El 68.5% manifestó haber sido abusado por lo menos en una ocasión y el abuso verbal fue el más frecuentemente reportado

(Continúa)

Tabla 1. Resultados de los trabajos encontrados* *(Continuación)*

Número	Autor	Año	País	Diseño	Muestra	Evaluación del maltrato	Resultados
6	Wilkinson TJ, et al.	2006	Nueva Zelanda	*Ex post facto*	El cuestionario se aplicó en el año 2001 en las cuatro escuelas de medicina de Nueva Zelanda. De los 1,660 estudiantes, solamente el 83% (1,384) completaron el estudio. El 44.1% fue del sexo masculino y el 55.9%, del femenino. El 85% de los participantes eran menores de 25 años de edad	El cuestionario se construyó con información proveniente de los estudiantes de medicina de la misma universidad	El 68% reportó haber experimentado al menos un episodio de maltrato; el 63% por su raza, el 49% sufrió humillación, el 39%, abuso sexual y el 13%, golpes físicos
7	Maida AM, et al.	2006	Chile	*Ex post facto*	Se aplicaron 757 cuestionarios en la Universidad de Chile durante los años 2001 y 2002. El 48.5% fue del sexo masculino y el 51.5%, del femenino	Se utilizó la Encuesta de Percepción de Conductas Abusivas, de forma voluntaria y anónima, con la aprobación previa del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile	El 86.1% reportó haber recibido más de dos incidentes abusivos; el 25.1% gritos, el 41.6% discriminaciones y el 1.2% abuso físico
8	Wolf TM, et al.	1991	EE.UU.	*Ex post facto*	Se aplicaron 143 cuestionarios en los años 1989-1990. La media de edad fue de 28 años. El 70% fue del sexo masculino y el 30%, del femenino	El cuestionario fue desarrollado por la *American Medical Association´s Office of Education Research* (Baldwin, 1988); contempló la frecuencia, el tipo y la fuente de maltrato en la escuela de medicina	El 98.9% reportó algún tipo de maltrato; el 92% recibió gritos, el 25% fue golpeado y el 51% recibió acoso sexual. El principal perpetrador fue el residente en el 90.8% de los casos
9	Dyrbye LN, et al.	2006	EE.UU.	*Ex post facto*	Se aplicaron 545 cuestionarios en el Estado de Minnesota en el año 2004. El 45.45% fue del sexo masculino y el 54.6%, del femenino. La edad osciló entre los 25 y los 30 años.	El cuestionario consistió en 118 reactivos para identificar el bienestar y cómo podían las escuelas de medicina hacer cambios para mejorar la calidad de vida de los estudiantes	El 45% de los estudiantes presentó síndrome de *burnout*. El agotamiento emocional, la despersonalización y los logros personales se situaron en rangos moderados
10	Elnicki DM, et al.	2002	EE.UU.	*Ex post facto*	El cuestionario se aplicó en 11 escuelas de medicina de EE.UU. al finalizar el tercer año de carrera en los años 1997 y 1998. El 59% de los estudiantes fue del sexo masculino y el 41%, del femenino. La edad media fue de 26 años	El cuestionario fue adaptado del instrumento utilizado en la Universidad de Brown y la Universidad de Virginia del Oeste	El 11% de los estudiantes respondió haber experimentado algún tipo de abuso durante su rotación en el Servicio de Medicina Interna. Las mujeres manifestaron haber recibido mayor abuso (14 vs. 9.8%). No hubo diferencias significativas entre los grupos raciales

(Continúa)

Tabla 1. Resultados de los trabajos encontrados* *(Continuación)*

Número	Autor	Año	País	Diseño	Muestra	Evaluación del maltrato	Resultados
11	Maida AM, et al.	2003	Chile	*Ex post facto*	Se aplicaron 144 cuestionarios a estudiantes de quinto año de la Escuela de Medicina de Chile. El 52% fue del sexo masculino y el 47%, del femenino. La edad media fue de 23 años	El cuestionario fue desarrollado por medio de viñetas sobre situaciones de abuso considerando los estudios de Sheehan, et al. (1990)	El 91% de los estudiantes manifestó haber experimentado por lo menos un episodio de abuso. El 79% reportó abuso emocional; el 23%, abuso físico, y el 2.46%, acoso sexual
12	Sheehan KH, et al.	1990	EE.UU.	*Ex post facto*	Se aplicaron 75 cuestionarios a los alumnos de tercer año en 1988. El 59% fue del sexo masculino y el 41%, del femenino. La media de edad fue de 26.1 años	El cuestionario se desarrolló en colaboración con la Oficina de la Asociación Médica Americana de Investigación Educativa	El 85% de los estudiantes manifestaron que habían sido agredidos verbalmente, el 24% con algún daño físico, el 49% con asignación de tareas como castigo, por lo menos en una ocasión
13	Lubitz MR, et al.	1996	EE.UU.	*Ex post facto*	De los 260 cuestionarios, se respondieron 91. El cuestionario se aplicó de julio a agosto de 1994 durante el tercer año de carrera. El promedio de edad fue de 26.5 años. El 53% fue del sexo masculino y el 47%, del femenino	El cuestionario, que se completó de forma anónima, se edificaba con cuatro categorías principales; maltrato verbal, físico, sexual y académico. Se basó en los estudios de Sheehan, et al.	Más del 90% de los participantes reportó abuso en una ocasión por lo menos; el 43% reportó tres tipos de abuso. Las mujeres reportaron tres veces más abuso sexual que los hombres. No hubo diferencias en términos de edad, raza o grado
15	Baldwin DC Jr, et al.	1991	EE.UU.	*Ex post facto*	De un total de 989 cuestionarios, 581 se respondieron completamente. La media de edad fue de 27.1 años. El 62% fue del sexo masculino y el 38%, del femenino	El cuestionario se aplicó durante la primavera de 1988 en 10 escuelas de medicina de EE.UU. a estudiantes de cuarto año	La humillación pública alcanzó el 86.7%; tomar crédito de otra persona, el 53%; ser tratado de forma injusta de acuerdo al grado, el 34.8%; el maltrato físico, el 26.4%, y el acoso sexual, el 55%. Los residentes y los médicos tratantes fueron las principales fuentes de maltrato
16	Moscarello R, et al.	1994	Canadá	*Ex post facto*	De los 397 cuestionarios, sólo 347 fueron completados por alumnos, de forma voluntaria y anónima. Se aplicó a principios de 1990 a estudiantes desde primero hasta cuarto año de la carrera de medicina de la Universidad de Toronto. El 66% fue del sexo masculino y el 34%, del femenino	Se desarrolló un instrumento llamado estudio de abuso en el estudiante de medicina con 165 reactivos de opción múltiple para ser contestado en 30 min	El 42% de las mujeres y el 11% de los hombres reportaron haber experimentado acoso sexual antes de cursar la carrera de medicina, y el 46% de las mujeres y el 19% de los hombres durante el entrenamiento en la escuela de medicina

(Continúa)

Tabla 1. Resultados de los trabajos encontrados* *(Continuación)*

Número	Autor	Año	País	Diseño	Muestra	Evaluación del maltrato	Resultados
17	Musselman LJ, et al.	2005	Canadá	*Ex post facto*	Se realizaron 5 entrevistas grupales y 22 individuales en 2 departamentos de cirugía, con un total de 22 facultativos y 14 residentes	El estudio se fundamentó en una metodología cualitativa anclada en un marco de constructivismo social acerca de cómo los maestros y los alumnos del Departamento de Cirugía definen la intimidación y el acoso	Si se desea utilizar la intimidación y el acoso como herramientas para la educación en el área de la cirugía debe tomarse muy en cuenta su funcionalidad y su disfuncionalidad, puesto que hay abundante evidencia de que los estudiantes aprenden mejor cuando el miedo, la frustración y el conflicto no son parte de su entorno educativo
20	Silver HK, et al.	1990	EE.UU.	*Ex post facto*	De los 519 alumnos que recibieron el cuestionario, 431 lo completaron en su totalidad. Se aplicó a los estudiantes desde primer año hasta cuarto, con una media de 27 años de edad	El cuestionario derivó de la información obtenida de los médicos adscritos y estudiantes que participaron en el estudio piloto de Rosenberg y Silver	El 46.4% de los respondientes declararon que habían experimentado algún tipo de abuso durante su estancia en la escuela de medicina. El 80.6% de los casos tuvo lugar en el cuarto año. El 49.6% de los estudiantes indicaron que habían tardado un mes o más tiempo en superar la adversidad y el 16.2% manifestó que les afectaría de forma permanente
21	Cook DJ, et al.	1996	Canadá	*Ex post facto*	De los 225 participantes, el 82% completó el cuestionario. El 50% fue del sexo masculino y el 50%, del femenino. Pertenecían a los programas de entrenamiento médico de la Universidad de Mc Master. Se aplicó de julio de 1993 a junio de 1994. La edad media fue de 30.5 años	En un inicio el cuestionario fue construido por medio de la base de datos Medline a partir de 1966; posteriormente se reestructuró con las aportaciones emitidas por los alumnos de los siete programas. Se aplicó de forma voluntaria y confidencial	El 50% de los participantes reportaron haber experimentado abuso psicológico. Diez mujeres reportaron haber experimentado discriminación por su orientación sexual. El 40% reportó haber experimentado lenguaje corporal ofensivo, material didáctico sexista y comentarios indeseados con relación a su forma de vestir
22	Mejía R, et al.	2005	Argentina	*Ex post facto*	De los 421 participantes, 322 respondieron completamente. El 55% fue del sexo femenino y el 45%, del masculino. El 35% se encontraba en el primer año; el 31%, en el segundo; el 20%, en el tercero; el 12%, en el cuarto, y el 0.5%, en el quinto. La muestra estuvo conformada por alumnos provenientes de los diferentes hospitales de la Universidad de Buenos Aires, del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y de municipios de Buenos Aires	El instrumento se construyó por medio de la búsqueda bibliográfica en Medline, con entrevistas y con la solicitud de instrumentos elaborados por otros autores. El instrumento aplicado describía 13 situaciones de maltrato y a 10 posibles perpetradores	El 90% refirió haber recibido algún tipo de maltrato. El 64% reportó haber recibido gritos; el 57%, haber sido humillado en público; el 15%, haber recibido golpes físicos, y el 10%, haber sufrido discriminación religiosa o racial. El 26% señaló a sus superiores como los principales perpetradores; el 19%, a los jefes de residentes; el 14%, a los médicos de planta; el 8%, a los jefes de sala, y el 8%, a los enfermeros

(Continúa)

Tabla 1. Resultados de los trabajos encontrados* *(Continuación)*

Número	Autor	Año	País	Diseño	Muestra	Evaluación del maltrato	Resultados
24	Oancia T, et al.	2000	Canadá	*Ex post facto*	El estudio se aplicó en una escuela de medicina de Canadá con la participación de 44 estudiantes de reciente ingreso, 177 estudiantes de medicina, 134 residentes y 215 docentes. El porcentaje de mujeres fue del 46% de reciente ingreso, el 49% de estudiantes de medicina, el 47% de residentes y el 25% de docentes	El cuestionario utilizado provenía de los trabajos realizados por Cook, et al. y abarcaba los dominios de abuso psicológico y sexual, discriminación por género, racial, discapacidad y comentarios por homosexualidad. Utilizó una escala de tipo Likert	En general, el abuso y las conductas discriminatorias fueron percibidos más frecuentemente con el aumento del entrenamiento y el nivel de experiencia. En desviación estándar las cifras del abuso psicológico fue de ($F [4,514] = 12.58$, $p < 0.0000$), abuso sexual ($F [4,520] = 14.06$, $p < 0.0000$), abuso físico ($F [4.520) = 16.12$, $p < 0.0000$) ($F [4.519) = 23.54$, $p < 0.0000$) discriminación sexual ($F [4,519] = 23.54$, $p < 0.0000$) discriminación racial ($F [4,519] = 6.69$, $p < 0.0002$), respectivamente y fue percibido mas frecuentemente en residentes y médicos docentes comparados con los estudiantes.
25	Richman JA, et al.	1992	EE.UU.	*Ex post facto*	Se aplicó el estudio en la Escuela de Medicina de Chicago en 1987. Se inició con 184 estudiantes y finalizó con 137. El 66.5% fue del sexo masculino y el 33.5%, del femenino	Los cuestionarios se fueron aplicando desde el primer año hasta cuarto para investigar síntomas depresivos, ansiedad, hostilidad y problemas con la forma de beber. Los síntomas depresivos fueron medidos por el Centro Epidemiológico de Estudios de la Depresión; la ansiedad, mediante el perfil de los estados de ánimo de nueve elementos; la hostilidad, con la lista de cotejo acerca de los síntomas (SCL-90-R) de seis elementos, y el problema con la forma de beber, con el examen de proyección sobre el alcoholismo de Michigan de 24 elementos	El 71.8% de los estudiantes reportó por lo menos un episodio de experiencias abusivas durante su entrenamiento médico; de éstos, el 54% manifestó haber recibido gritos por parte de los facultativos, residentes y demás personal. El 35.4% manifestó inconformidad por escuchar humor de tipo sexual y el 33% manifestó un trato injusto debido al género

(Continúa)

Tabla 1. Resultados de los trabajos encontrados* *(Continuación)*

Número	Autor	Año	País	Diseño	Muestra	Evaluación del maltrato	Resultados
26	Schuchert MK	1998	EE.UU.	*Ex post facto*	Se aplicó un estudio en 1996 a los graduados de las escuelas de medicina de EE.UU., con un total de 13,168 participantes. El 78.8% fueron menores de 31 años de edad	Se utilizó el cuestionario de la Escuela de Medicina para Graduados	El 38.3% de los que respondieron el cuestionario experimentaron abuso verbal durante su educación. Con respecto al nivel de confianza en sus habilidades clínicas, el 28.4% lo reportaron como alto, el 56.5%, como medio y el 15.1%, como bajo
27	Baldwin DC, et al.	1998	EE.UU.	*Ex post facto*	El cuestionario se envió por correo en 1991. En un inicio participaron 989 estudiantes de medicina, de los cuales 857 realizaron estudios de posgrado en 10 escuelas diferentes. Finalmente 571 estudiantes completaron el instrumento. El documento no brinda información demográfica detallada (sexo, edad, etc.).	El cuestionario aplicado correspondía al *American Medical Association's Annual Survey of Graduate Medical Education*	El 44.5% observó que los registros de los pacientes habían sido falsificados por otras personas. El 73.8% observó maltrato hacia los pacientes por parte de otras personas. El 46.7% testificó que otras personas tomaron el crédito ajeno. El 72.3% reportó que sus colegas habían sido obligados a trabajar en condiciones desiguales en por lo menos una ocasión

*Se han omitido los trabajos que, por su estructura, no podían contestar a las características establecidas.

Resultados

Se encontraron 89,563 referencias, pero sólo 118 cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión. Con este material, se extrajo la información requerida para detallar cada una de las categorías y que finalmente estuvo contenida en no más de 27 trabajos.

En la tabla 2 se muestra el número de artículos obtenidos según la base de datos utilizada y la palabra clave.

De acuerdo con los autores[3,5-7,11-13], la concentración y el orden de las variables se establecen como se explica a continuación.

Abuso

Las variables esenciales para realizar el análisis fueron el maltrato y el abuso. Coverdale, et al.[14] reconocen que existe una amplia variedad de conductas que no son fáciles de definir o de validar, sobre todo cuando se habla del abuso o *bullying*. Algunos autores[2,3,7,11] cuando se refieren al abuso utilizan los mismos indicadores que describen el maltrato[4,15]. Incluso Moscarello, et al.[16] aclaran textualmente que utilizan ambos términos como sinónimos. Wilkinson, et al.[6] admiten la variedad de conceptos de un estudio a otro, y, en consecuencia, adoptan el concepto de «experiencias adversas».

Definición de maltrato

En sí, el término maltrato es difícil de definir ya que intervienen factores culturales y sociales, incluyendo el enfoque de la disciplina desde la cual se pretenda abordar. Por otro lado, es necesario tomar en cuenta los diferentes contextos en los que ocurre para que exista una discrepancia entre las acciones de maltrato y la percepción de la víctima[17].

Wilkinson, et al.[6] señalan que la definición puede variar de un estudio a otro, pero que, en general, se establece como la conducta perjudicial, hiriente u ofensiva impuesta de una persona a otra.

En el intento de contribuir a una mejor definición del maltrato, es necesario considerar la intención del perpetrador, la gravedad y frecuencia de la agresión y la susceptibilidad de la víctima como se describe a continuación.

Según Blancas Bustamante[18], no basta con un solo acto hostil, sino que es indispensable que sea una conducta reiterada y sistemática, entendiendo por sistemática una conducta que atiende a un procedimiento deliberado y aplica un método premeditado para perjudicar a una persona. De manera similar, Hirigo-

Tabla 2. Curva de palabras clave con la base datos y sus repectivos resultados*

Estudiante de medicina	Maltrato	Acoso	*Bullying*	Discriminación	Mal comportameinto	Menosprecio	Abuso
EBSCO	12	17	4	6	13	2	12
OVID	2	17	–	2	1	–	1
ISI	6	2	3	1	4	2	2
PROQUEST	2	3	1	1	–	1	1

*Los números representan la cantidad de artículos encontrados en los recursos digitales en línea.

yen[19] textualmente menciona: «… tomado por separado no es realmente grave; es el efecto acumulativo de microtraumatismos frecuentes y repetidos lo que constituye la agresión».

Sin embargo, también es necesario considerar la gravedad del hecho, puesto que las agresiones violentas como los golpes físicos o las realizadas con algún objeto no requieren de su reiteración para ser consideradas maltrato, pues un solo hecho se constituye en evidencia suficiente. De igual forma, en el ámbito sexual, basta con el intento o sus manifestaciones verbales para que el comportamiento sea ofensivo. Desde luego, cuando existen tocamientos o el acto sexual se consuma, es todavía más agresivo, aunque se produzca en una sola ocasión, peor aún si ocurre de manera reiterada.

Por otro lado, Maida, et al.[7] mencionan que para considerarse una conducta abusiva debe darse en un contexto de desequilibrio de poder. Sin embargo, hay estudios que demuestran que las agresiones también pueden darse entre iguales (pares)[2,3,6,15,16], sin que exista una jerarquía o poder superlativo sobre la víctima. Por lo tanto, el maltrato no siempre se presenta en situaciones de desigualdad.

Para tratar de romper este círculo destructivo, la víctima debe reconocer que no se trata de una situación «normal» e inevitable, consustancial a su propia condición. Esto implica rebasar tres barreras: la dificultad de percibir e identificar el maltrato, atreverse a presentar una denuncia y confiar en las autoridades para que éstas puedan combatirlo. Frecuentemente el maltrato es percibido como tal, pero la víctima considera que la denuncia puede resultarle contraproducente o inútil[5].

Para fines de este trabajo se construyó la siguiente definición de maltrato: «Es cualquier comportamiento que atenta contra la integridad física, moral o psíquica de una persona o que vulnera sus derechos, y le genera mortificación, daño psicológico y/o físico, o limita el aprendizaje, ya sea por medio de estrategias interpersonales o herramientas virtuales efectuadas por un individuo o mediante la concertación de varios».

A continuación se analizan las características que configuran el maltrato.

Direccionalidad

Las agresiones pueden ser efectuadas en dos condiciones respecto a la jerarquía organizacional: vertical[7] y horizontal[7]. Es vertical cuando una parte de los implicados se localiza en la parte superior y la otra, en la inferior; de esta manera, los docentes preclínicos, los clínicos y los médicos residentes se encuentran en una categoría superior al estudiante común. También puede ocurrir a la inversa, de abajo hacia arriba, cuando los subordinados agreden a un superior. En el aspecto horizontal ninguno de los implicados posee una jerarquía superior o poder superlativo respecto a los otros, es decir, que el maltrato se produce entre iguales.

Tipología

De acuerdo a su clasificación e incidencia (de mayor a menor), varios autores[3,7,11-13] coinciden en establecer los siguientes tipos de maltrato.

Maltrato verbal

Silver, et al.[20] definen las agresiones verbales como aquéllas que conllevan insultos, crueldad, humillación o afirmaciones injustas, todo ello con el propósito de ofender. Sheehan, et al.[12] las describen como una comunicación a base de gritos cargados de antipatía, rudeza y hostilidad, menosprecios, humillaciones, maldiciones y ofensas. Tomando en cuenta estas características, los autores manifiestan que del 73 al 85% de la población estudiada ha sido tratada con estas

variantes en por lo menos una ocasión a lo largo de su trayectoria estudiantil, cifras que coinciden con lo reportado por Maida, et al.[11].

Por otro lado, Sheehan, et al.[12] señalan a los residentes y los médicos adscritos, Uhari, et al.[3], a las enfermeras y Maida, et al.[11], a los profesores como los principales perpetradores del maltrato hacia los estudiantes en esta dimensión.

De acuerdo con Lubitz, et al.[13], existen variaciones en el maltrato verbal que se presenta entre los diferentes servicios clínicos, y los servicios en los que ocurren con mayor frecuencia este tipo de conductas son los siguientes: en primer lugar, el Servicio de Cirugía General; en segundo lugar, el Servicio de Ginecoobstetricia, y, en tercer lugar, el Servicio de Medicina Interna.

En relación con el grupo más vulnerable, en ese mismo estudio destaca el sexo femenino: 73.8%, frente al 63.8% del sexo masculino. Los hallazgos de Nagata-Kobayashi, et al.[5] son similares: 63.3% en el sexo femenino frente al 52.8% en el masculino.

Maltrato psicológico

Cook, et al.[21] definen el maltrato psicológico como la conducta que hace que la gente se sienta herida, devaluada o incompetente, y puede incluir gritos, insultos, ignorar a la persona o hacer comentarios irrespetuosos. Sheehan, et al.[12] describen que se trata de asignar tareas como castigo, amenazar con poner una calificación baja, tomar el crédito del trabajo de otros, quitar privilegios de los que normalmente uno disfruta, competir maliciosamente en contra de uno, colocar trampas en los exámenes o trabajos escritos, comportarse de forma hostil con la persona que ha alcanzado un logro, intentar poner al superior en contra de uno y emitir comentarios negativos en relación con la posibilidad del estudiante de convertirse en médico.

Maida, et al.[7] mencionan que se trata de amenazar con perjudicar académicamente, hablar mal de la persona para perjudicarla, asignar tareas injustas, acreditarse el trabajo injustamente, ignorar o descalificar el trabajo, tratar de forma humillante o discriminar.

Aunque algunos autores manifiesten que en este segmento se incluyen los gritos, las malas palabras y los comentarios negativos, es pertinente incluirlos dentro del terreno del maltrato verbal; de igual forma, la intención de perjuicio académico, como asignar calificaciones bajas, puede ubicarse más claramente en el terreno del maltrato académico.

El maltrato psicológico se limitaría entonces solamente a los comportamientos que tienen como objetivo que las personas se sientan desplazadas del lugar que les corresponde, incompetentes o devaluadas frente a sí mismas o frente a otras. Son acciones que incluyen que el superior alce los ojos cuando el subalterno manifiesta una idea, muecas o sonrisas burlescas, señas con las manos manifestando desprecio o incompetencia, encomendar tareas que no corresponden a la condición de estudiante de medicina para degradarlo (como por ejemplo realizar la limpieza), mantenerlo sosteniendo objetos por mucho tiempo sin objetivo alguno, aislarlo y no dirigirle la palabra en absoluto, enviarlo a realizar compras y excluirlo de toda actividad deliberadamente.

Los hallazgos de Uhari, et al.[3] y de Maida, et al.[7] señalan al docente como el principal perpetrador de maltrato psicológico, mientras que Sheehan, et al.[12] reportan a los residentes y los internos como los principales autores que incurren en este tipo de conductas. Según los hallazgos de Uhari, et al.[3], el sexo femenino es el más afectado.

Maltrato académico

Silver, et al.[20] describen el maltrato académico como asignar una carga de trabajo académica o clínica de manera excesiva o inapropiada, lo que consiste en realizar tareas fuera de las funciones del estudiante o actividades innecesarias y recibir calificaciones o evaluaciones incorrectas o injustas. Dentro de este concepto, Kassebaum, et al.[2] agregan la privación del sueño y las evaluaciones erradas.

De acuerdo con los primeros autores, en la institución educativa, las evaluaciones incorrectas o injustas se distinguen significativamente, mientras que realizar actividades adicionales o tareas ajenas a las estipuladas, según sugieren, se catalogaría dentro del terreno del maltrato psicológico. Por otro lado, en el ambiente clínico, de acuerdo con Kassebaum, et al.[2], señala que la privación deliberada del sueño, y se contempla la posibilidad de integrarla al maltrato psicológico, puesto que se priva a la víctima de los derechos que le corresponden para socavarla de alguna manera.

Para Nagata-Kobayashi, et al.[5] el maltrato, en general, constituye el negar al estudiante la oportunidad de examinar pacientes, impedirle practicar técnicas médicas y el oponerse a que asista a conferencias o reuniones académicas. Sin embargo, al tratarse de recursos para adquirir o consolidar los conocimientos del alumno, se sugiere que estos indicadores se incluyan en el terreno del maltrato académico, al igual que las múltiples amonestaciones por escrito hacia la

jefatura de enseñanza con propósitos de perjudicar al alumno.

Por otro lado, Nagata-Kobayashi, et al. señalan que la prevalencia alcanza un 23.2% en los alumnos, con una distribución del 25.3% en los hombres y del 19.4% en las mujeres. Lubitz, et al.[13] manifiestan una proporción mucho más alta: 76.4% (70.2% en los hombres y 83.3% en las mujeres). Los servicios con mayor frecuencia son los siguientes: Cirugía, Ginecoobstetricia y Medicina Interna.

Maltrato físico

Cook, et al.[21] definen el maltrato físico como el de aquella persona que se conduce de forma insolente, golpeando o dando empujones a otras personas, de forma que la situación se sale de control y desencadena conductas que atentan contra la integridad física de los involucrados.

Las agresiones pueden suscitarse de forma gradual y comprenden amenazas de agresión física, estar expuesto a riesgos médicos deliberados, empujones[7,11], arrojar el expediente o algún otro objeto con intención de dañar[7] e incluso ataques de mayor intensidad como bofetadas[12], jalones de cabello[7], patadas[12], mordidas, arañazos, pellizcos, escupitajos o daño a objetos personales[22] de manera intencional.

Resulta importante señalar que las amenazas con armas[11], los golpes con el instrumental[20] o las lesiones con el electrocauterio al subalterno dentro de un acto quirúrgico de forma deliberada son ejemplos muy claros de maltrato físico.

En relación con la frecuencia, Maida, et al.[11] señalan que el 23.6% de los estudiantes reportaron por lo menos un incidente de maltrato físico; Baldwin, et al.[15] reportan un 18.1% en el pregrado, cifra que aumenta al 42.6% en el posgrado.

Maltrato sexual

Dentro de las primeras definiciones de maltrato sexual se enumeran las pretensiones, el acoso, los avances físicos y los comentarios sexistas[20,23]. Más adelante, Kassebaum, et al.[2] lo definen como la petición de favores sexuales a cambio de calificaciones u otro tipo de recompensas; adicionalmente a los comentarios sexistas, se incluyen los sobrenombres de acuerdo a la personalidad del estudiante y los avances de tipo sexual indeseados por el estudiante y efectuados por el personal académico.

Baldwin, et al.[15] subrayan que se trata de menosprecios sexistas, favoritismo, mostrar material de tipo sexual, negación de oportunidades, chismes mal intencionados y recompensas a cambio de favores sexuales, entre otros. Cook, et al.[21] agregan el enunciar bromas sexistas, realizar cumplidos en relación con el cuerpo o la figura, sugerir la forma de vestirse y realizar proposiciones sexuales explícitas.

Maida, et al.[11] sitúan en esta dimensión el estar sometido a avances sexuales sin consentimiento, los apodos de connotación sexual, los tocamientos y caricias indeseados, condicionar las calificaciones a cambio de favores sexuales, forzar la actividad sexual y observar la actividad sexual de terceros; su estudio encontró que el 26.4% de los estudiantes reportaron por lo menos un incidente de este tipo.

Nagata-Kobayashi, et al.[5] ubican en este punto las rotaciones clínico-hospitalarias en que algunos estudiantes de medicina son el blanco para recibir una atención especial no solicitada, invitaciones persistentes, proposiciones explícitas indeseadas, exponer material ofensivo como fotos, caricaturas, etc., emitir lenguaje corporal ofensivo como miradas lascivas, señas…, o acercamientos físicos y ofrecimiento de incentivos a cambio de favores sexuales. En su estudio encontraron que el grupo más vulnerable eran las mujeres, con un 54.1%, mientras que en los hombres la proporción fue de casi la mitad, del 25.3%.

Uhari, et al.[3] también incluyen en este rubro el menosprecio y la discriminación sexual, e indican que el menosprecio se presenta en el 32% de los casos y la discriminación sexual, en el 23%.

Los escenarios con mayor incidencia de maltrato sexual, de acuerdo con los estudios realizados por Nora[23], señalan al Servicio de Cirugía General en primer término y al de Ginecología y Obstetricia en segundo lugar. Por otro lado, Wolf, et al.[8] mencionan que los principales actores que incurren en este tipo de conductas son los residentes, tanto en el caso de los hombres como de las mujeres.

Maltrato racial

Kassebaum, et al.[2] establecen que se trata de comentarios o críticas ofensivas en relación con la raza o etnia del estudiante. Sheehan, et al.[12] manifiestan que los grupos más vulnerables son todos aquellos que no pertenecen a la raza blanca o hispánica. Sin embargo, según los hallazgos de los primeros autores, la incidencia más alta la obtuvo la raza negra, seguida de la hispana y, por último, de la asiática, destacando que los hombres eran los más vulnerables en todos los casos. La raza

negra conservó su posición destacada aun en escuelas públicas y privadas, sin diferencias significativas. Por otro lado, el alumnado reportó como principales perpetradores, en una escala de mayor a menor, a los médicos adscritos dentro del hospital, a los médicos adscritos dentro del aula y a los profesores preclínicos[2].

Maltrato mediante el uso de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC)

El maltrato también puede producirse mediante el uso de las TIC (correo electrónico, redes sociales, blogs, páginas personales, chat, videochat, telefonía celular, llamadas y mensajes de texto), herramientas con las cuales se pueden difundir mensajes de contenido agresivo o violento, como cuando se usa la telefonía celular para fotografiar o videograbar a una persona y después exhibirla en las redes sociales. El maltrato comienza cuando se utilizan estas herramientas con el propósito de humillar o ventilar errores para su burla individual o colectiva potenciando el agravio. El ejercicio de esta dinámica resulta cómodo para el agresor, ya que puede refugiarse en el anonimato utilizando un pseudónimo y de esta forma incitar a otras personas para participar en dicho espacio con las mismas intenciones. Sería interesante conocer su prevalencia y consecuencias, pero en la literatura sobre el maltrato en los estudiantes de medicina este tema se encuentra poco explorado debido a que se trata de un suceso relativamente reciente.

Es conveniente señalar que los diferentes tipos de maltrato pueden combinarse entre sí, lo que potencializa el daño originado a la víctima.

Perpetradores

En los reportes elaborados por Sheehan, et al.[12] se señala al residente como el principal perpetrador, lo cual coincide con las cifras de Baldwin, et al.[15], pero contrasta con los trabajos de Maida, et al.[11], quienes señalan a los profesores como los principales agresores en todos los tipos de maltrato.

Wolf, et al.[8] mencionan que el mayor porcentaje lo alcanzan los médicos residentes, seguidos del personal de enfermería y los profesores clínicos. Iglesias Benavides, et al.[4] reportan a un grupo conformado por los profesores de ciencias básicas y los residentes como la principal fuente de maltrato, y, en menor proporción, reportan otro grupo compuesto por compañeros pares, enfermeras y pacientes.

Es necesario precisar que el maltrato puede variar dependiendo del nivel hospitalario. Si el hospital es de segundo o tercer nivel, el número de residentes aumenta y, por lo tanto, la escala de jerarquías se extiende y la conducta del personal de mayor jerarquía hacia el de menor jerarquía es mucho más gélida y distante. Por el contrario, si el centro de atención es de primer nivel, la escala de jerarquías se reduce y la cantidad de residentes es mucho menor o nula. En consecuencia, la relación entre el inmediato superior y el subordinado es más directa, más estrecha, y puede que la incidencia del maltrato sea distinta que en el primer grupo.

Escenarios

Nagata-Kobayashi, et al.[5] señalan que el servicio con mayor número de actos violentos es el de Cirugía General, seguido por el de Medicina Interna y, en significativa menor proporción, los de Oftalmología y Medicina General[9,14]. Sin embargo, para Lubitz, et al.[13], el segundo lugar lo ocupa el Servicio de Ginecología y el tercero, el de Medicina Interna. Finalmente, los dos grupos de autores coinciden en catalogar el Servicio de Medicina General o Medicina Familiar como el servicio con menor maltrato.

Grupos vulnerables

Se especula que existen características especiales en las víctimas que sirven como detonadores para que se suscite el maltrato. A continuación se describen aquéllas que reporta la literatura.

Atributos personales

En algunos estudios el género[2,8,15,20], la edad[13,15], el estatus marital[8,15] y la religión[15] no son variables que hagan detonar el maltrato, puesto que no reportan evidencias significativas que demuestren agresión a un grupo más que a otros. Sin embargo, Nagata-Kobayashi, et al.[5] señalan que el género femenino recibe experiencias de maltrato más frecuentemente que el género masculino. Por otro lado, para autores como Lubitz, et al.[13] la raza no es una variable que reporte mayor frecuencia de maltrato, pero para Kassebaum, et al.[2] sí hay una incidencia mayor de maltrato para la raza negra que para la hispana o la asiática.

Aspectos académicos

Lubitz, et al.[13] y Elnicki, et al.[10] sostienen que no hay

evidencias de que los alumnos reciban mayor maltrato en función de su grado académico. Sin embargo, Silver, et al.[20] señalan que los índices de mayor incidencia ocurren en el tercer y el cuarto años, lo cual coincide con los hallazgos de Oancia, et al.[24] y Maida, et al.[7], que demuestran que este tipo de conductas se observan más frecuentemente a medida que asciende el grado académico y el nivel de experiencia.

Consecuencias del maltrato

Las repercusiones del maltrato hacia los alumnos se agrupan en las siguientes categorías.

Personales

Silver, et al.[20] manifiestan que unas de las alteraciones más frecuentes son el estrés y la constante angustia[25]. Nagata-Kobayashi, et al.[5] mencionan que las víctimas manifiestan incomodidad, ansiedad, enojo, miedo, nerviosismo y depresión[5,9,10]. De hecho, el hecho de que el alumno se encuentre involucrado en un ambiente hostil puede llevar a que se debiliten la ilusión y el entusiasmo que poseía en un inicio y a que se desmotive, convirtiéndose con el paso del tiempo en una persona con cinismo[2,7,8], pesimismo[8], apatía y deshumanización[8]. Elnicki, et al.[10] reportan el caso de un estudiante sometido en un ambiente tan hostil que llegó a desarrollar ideación suicida y requirió terapia con antidepresivos. Sin embargo, los autores también manifiestan que la víctima puede utilizar esta experiencia adversa para rechazar este proceder y no llegar a convertirse en un perpetrador, con la posibilidad de transformarse en una persona mucho más fuerte en el aspecto psicoemocional.

Ahora bien, aunque es probable que un maltrato menor haga más fuerte a la persona, un maltrato avasallador tiene un alto potencial destructivo. Por ello no sorprende que algunos autores señalen un impacto negativo en la salud mental[12,13] y el incremento en el consumo de alcohol[5,25] en estos casos.

Educativas

En el proceso educativo, el estudiante que ha sido víctima de maltrato manifiesta falta de confianza en sus habilidades clínicas[26], disminución en el entusiasmo por estudiar[5], dificultad en la habilidad para estudiar[13], lo cual limita su aprendizaje[5].

Por otro lado, Elnicki, et al.[10] señalan que la rotación clínica se torna incómoda para el alumno y le genera sentimientos adversos hacia la especialidad en la que fue agredido, evitando así futuras rotaciones. Es decir, que el maltrato puede llevar a que la inclinación que se tenía en un inicio por alguna especialidad médica disminuya hasta el punto del desagrado[15,13] teniendo como resultado el deseo de cambiar de escuela[4] o el anhelo de desertar de la carrera[5,7,11,12].

La meta de la educación médica es esencialmente preparar para brindar atención a los pacientes, pero este objetivo profesional se ve debilitado en la medida en que hay evidencias de que el estudiante de medicina que ha recibido maltrato durante su formación posteriormente reproducirá esta conducta hacia el paciente.

Profesionales

En el marco profesional, de acuerdo con Lubitz, et al.[13], la eficacia en el cuidado del paciente por parte del alumno sometido a innumerables abusos se ve perjudicada. Maida, et al.[11] señalan que el 35% de la población estudiada manifestó que la calidad del trabajo en general resultó negativamente afectada. Incluso el alumno en sus actividades profesionales desarrolla otro tipo de conductas secundarias, como falsificar el registro de los pacientes[27], es decir, inventar que se han llevado a cabo procedimientos y estudios, mentir sobre el estado actual del enfermo y/o alterar los resultados del laboratorio, posiblemente por temor a ser reprendido por el superior, tratando de evitar castigos y amonestaciones futuras. Sin embargo, el alterar los registros puede ocasionar múltiples problemas de magnitudes inimaginables.

Sociales

No es difícil imaginar que el estar envuelto en un ambiente hostil es un terreno fértil para generar conflictos que desembocan en el rompimiento de lazos sentimentales[12], lo que puede originar enemistades que desarrollan gradualmente sentimientos de odio y venganza, hasta llegar incluso a desear asesinar a alguien[10]. Maida, et al.[11] señalan que el 25.6% de la población estudiada manifestó un perjuicio en su vida social y el 6% en su vida familiar.

Acerca de las quejas

Nagata-Kobayashi, et al.[5] afirman que el mayor porcentaje de alumnos víctimas de maltrato no presentaron quejas debido a dos motivos: primero, para algu-

nos no fue un problema suficientemente significativo como para reportarlo ante las autoridades competentes; segundo, los alumnos consideraron que efectuar un reporte de maltrato generaría otros problemas adicionales, que empeorarían aún más su situación. Iglesias Benavides, et al.[4] reportan que la mitad de de la muestra consideró que la queja con un superior no serviría de nada y la otra mitad respondió lo contrario. Por lo tanto, es posible imaginar la existencia de un importante subreporte de las quejas.

Acerca de la justificación

De acuerdo con las aportaciones de la población estudiada, Musselman, et al.[17] señalan que la agresión puede ser aceptable (justificada) por el alumno si conlleva fines educativos para mejorar su desempeño clínico y/o reporta beneficios para el paciente. Y se considera disfuncional (injustificada) cuando los comentarios o las actitudes se encuentran fuera del contexto estrictamente clínico o no conllevan propósitos de enseñanza. Por otro lado, el agresor la justifica como una herramienta para fomentar el sentido de responsabilidad en el alumno.

Discusión y conclusiones

En las organizaciones altamente jerarquizadas, con poderes claramente asimétricos, frecuentemente calcadas de los contextos militares, las órdenes se ejercen verticalmente y deben ser acatadas, con sumisión y sometimiento. Los niveles superiores poseen el poder y los subordinados se encuentran en situación de desventaja y desprotección. Por ello, una organización jerárquica como la de los hospitales grandes facilita que se cometan actos de maltrato, casi sin consecuencias para el perpetrador, sobre todo cuando las autoridades (jefes de enseñanza y directores) contemplan dichos actos como irrelevantes o «normales».

Por lo regular, dentro de un ambiente clínico, los superiores se encargan de imponer un sentido de la jerarquía que va en detrimento de quienes se encuentran en los escalones inferiores de la organización. Por ello, si el residente no tuvo la oportunidad de dormir o de tomar sus alimentos, mucho menos tendrá derecho el subalterno de hacerlo, esto sólo por marcar un orden jerárquico, aunque el subalterno tenga la posibilidad para llevarlo a cabo.

Mientras estas conductas continúen apuntando a una jerarquía acentuada, limitarán la posibilidad del alumno de adquirir confianza en su superior, obstaculizando la iniciativa, la reflexión, la crítica, el aporte de ideas, la participación y el entusiasmo, e impidiendo el trabajo en equipo y el aprendizaje colaborativo.

Por otro lado, es necesario enfatizar que el médico adscrito o el residente ocupan un lugar importante para compartir con el alumno el conocimiento relacionado con el proceder clínico; fungen como autoridad y modelo a seguir, así que si incurren en conductas hostiles, el alumno puede adoptarlas de forma inconsciente y reproducirlas posteriormente en cualquiera de los contextos en que se desempeñe, perpetuando así el maltrato.

Otro aspecto importante a considerar es el reconocimiento de estas conductas. Un estudio realizado por Nagata-Kobayashi, et al.[5] señala que el 30% de los alumnos no reconocieron las conductas abusivas cuando ocurrieron. El hecho de no percibir estas conductas puede explicarse por varios factores: el desconocimiento de lo que se entiende por maltrato, el hecho de haber experimentado conductas similares de forma reiterada a través del tiempo hasta el grado de pasar inadvertidas y, por último, las costumbres o tradiciones propias de la institución justificadas como la única forma de trabajar.

La propuesta para tratar de disminuir la incidencia del maltrato apunta a reducir las jerarquías, puesto que en el ejercicio de las mismas se favorece el autoritarismo, la arbitrariedad, el mal uso o abuso del poder, y son más proclives a propiciar el maltrato.

Si se implementa un sentido de equidad, equilibrio y armonía en la institución, es posible que florezca un óptimo trabajo en equipo que ofrezca actitudes que beneficien y motiven directamente a cada uno de los miembros, incluso al paciente mismo.

La literatura deja claro que no se trata de casos aislados, fortuitos y poco comunes, sino de un sistema que afecta directamente a la víctima, con una intensidad y dimensiones variables. Con la finalidad de evitar que se perpetúen estas conductas tan nocivas de generación en generación y de una institución a otra, la propuesta consiste en abandonar un ambiente hostil y cambiarlo por otro más agradable con el objetivo de brindar mayores oportunidades de aprendizaje y, por ende, mejor atención al paciente.

Resulta imprescindible crear mecanismos que modifiquen el clima organizacional y, en su caso, favorecer la denuncia y proteger a las víctimas, a la vez que se amonesta a los perpetradores. Si no se combate

frontalmente el maltrato, no será posible mejorar la calidad de la atención y construir entornos favorables al aprendizaje.

Bibliografía

1. Odgen PE, Wu EH, Elnicki MD, et al. Do attending physicians, nurses, residents, and medical students agree on what constitutes medical student abuse? Acad Med. 2005;80(10 Suppl):S80-3.
2. Kassebaum DG, Cutler ER. On the culture of student abuse in medical school. Acad Med. 1998;73(11):1149-58.
3. Uhari M, Kokkonen J, Nuutien M, et al. Medical student abuse: An international phenomenon. JAMA. 1994;271(13):1049-51.
4. Iglesias Benavides JL, Saldívar Rodríguez JL, Bermúdez Barba V, Guzmán López A. Maltrato del estudiante de medicina. Percepción de 404 alumnos de cuarto, quinto y sexto años de la carrera. Med Univer. 2005;7(29):191-202.
5. Nagata-Kobayashi S, Sekimoto M, Koyama H, et al. Medical student abuse during clinical clerkships in Japan. J Gen Intern Med. 2006; 21(3):212-8.
6. Wilkinson TJ, Gill DJ, Fitzjohn J, Palmer CL, Mulder RT. The impact on students of adverse experiences during medical school. Med Teach. 2006;28(2):129-35.
7. Maida AM, Herskovic MV, Pereira A, Salinas-Fernandez L, Esquivel C. [Perception of abuse among medical students of the University of Chile]. Rev Med Chil. 2006;134(12):1516-23.
8. Wolf TM, Randal HM, Von Almen K, Tynes LL. Perceived mistreatment and attitude change by graduating medical students: a retrospective study. Med Educ. 1991;25(3):182-90.
9. Dyrbye LN, Thomas MR, Huntington JL, et al. Personal life events and medical student burnout: A multicenter study. Acad Med. 2006;81(4):374-84.
10. Elnicki DM, Curry RH, Fagan M, et al. Medical student´s perspectives on and responses to abuse during the internal medicine clerkship. Teach Learn Med. 2002;14(2):92-7.
11. Maida AM, Vásquez A, Herskovic V, et al. A report on student abuse during medical training. Med Teach. 2003;25(5):497-501.
12. Sheehan KH, Sheehan DV, White K, Leibowitz A, Baldwin DWJr. A pilot study of medical student abuse, student perceptions of mistreatment and misconduct in medical school. JAMA. 1990;263(4):533-7.
13. Lubitz MR, Nguyen DD. Medical student abuse during third-year clerkships. JAMA. 1996;275(5):414-6.
14. Coverdale JH, Balon R, Roberts LW. Mistreatment of trainees: verbal abuse and other bullying behaviors. Acad Psychiatry. 2009;33(4): 269-73.
15. Baldwin DC Jr, Daugherty SR, Eckenfels EJ. Student perceptions of mistreatment and harassment during medical school. West J Med. 1991;155(2):140-5.
16. Moscarello R, Margittai J, Rossi M. Differences in abuse reported by female Canadian medical students. CMAJ. 1994;150(3)357-63.
17. Musselman LJ, MacRae HM, Reznick RK, Lingard LA. You learn better under the gun: intimidation and harassment in surgical education. Med Educ. 2005;39(9):926-34.
18. Blancas Bustamante C. El acoso moral en la relación de trabajo. Pontifica Universidad Católica del Perú, Facultad de Derecho. Palestra Editores S.A.C.; 2007. p. 24.
19. Hirigoyen MF. El acoso moral en el trabajo. Barcelona: Paidós; 2001. p. 19.
20. Silver HK, Glicken AD. Medical student abuse, Incidence, Severity and Significance. JAMA. 1990;263(4):527-32.
21. Cook DJ, Liutkus JF, Risdon CL, Griffith LE, Guyatt GH, Walter SD. Residents' experiences of abuse, discrimination and sexual harassment during residency training. Can Med Assoc J. 1996;154(11):1657-65.
22. Mejía R, Diego A, Alemán M, Maliandi MR, Lasala F. [Perception of mistreatment during medical residency training]. Medicina (B Aires). 2005;65(4):295-301.
23. Nora ML. Sexual harassment in medical education: A review of the literature with comments from the law. Acad Med. 1996;71(1):113-8.
24. Oancia T, Bohm C, Carr T, Cujec B, Johnson D. The influence of gender and specialty on reporting of abusive and discriminatory behavior by medical students, residents and physician teachers. Med Educ. 2000;34(4):250-6.
25. Richman JA, Flaherty JA, Rospenda KM, Christensen ML. Mental health consequences and correlates of reported medical student abuse. JAMA. 1992;267(5):692-4.
26. Schuchert MK. The relationship between verbal abuse of medical students and their confidence in their clinical abilities. Acad Med. 1998;73(8):907-9.
27. Baldwin DC, Daugherty SR, Rowley BD. Unethical and unprofessional conduct observed by residents during their first year of training. Acad Med. 1998;73(11):1195-200.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:812-8

GACETA MÉDICA DE MÉXICO **ARTÍCULO DE REVISIÓN**

Las relaciones de género y el maltrato en las escuelas de medicina: una agenda pendiente en México y el mundo

Luz María Ángela Moreno-Tetlacuilo[1], Harumi Quezada-Yamamoto[1], Elsa Susana Guevara-Ruiseñor[2], Nora Ibarra-Araujo[3], Nora Liliana Martínez-Gatica[1] y Roberto Pedraza-Moreno[1]*

[1]Facultad de Medicina, UNAM; [2]Facultad de Psicología FES «Zaragoza», UNAM; [3]Universidad Intercultural del Estado de México. México

Resumen

El objetivo de esta revisión es describir y analizar el estado que guarda la violencia de género (VG) en las escuelas de medicina en el mundo, y sus consecuencias en la salud y la trayectoria académica del estudiantado de pregrado, principalmente femenino. Se presentan diferentes modalidades reportadas en la literatura: discriminación de género (DG), sexismo, hostigamiento sexual (HS), etc. El incremento de mujeres en las escuelas de medicina no ha mejorado transcendentalmente su condición en estas instituciones, donde se reproducen los regímenes de género y androcentrismo, favoreciendo la VG, que constituye un problema de salud pública, académico y de derechos humanos.

PALABRAS CLAVE: *Violencia. Género. Educación médica. Pregrado.*

Abstract

The purpose of this review is to describe and analyze the status of gender violence in medical schools around the world, and its consequences in undergraduate students' health and academic development, mainly on female students. The different modalities reported in the literature are presented: gender discrimination, sexism, and sexual harassment, among others. The increase of women in medical schools has not transcendentally improved their condition in these institutions, where androcentrism and gender regimes that favor gender violence reproduce. This type of violence is a public health, human rights, and academic problem. (Gac Med Mex. 2016;152:812-8)

Corresponding author: *Luz María Ángela Moreno-Tetlacuilo, luztetla@gmail.com*

KEY WORDS: *Gender. Medical Education. Undergraduate. Violence.*

Correspondencia:
*Luz María Ángela Moreno-Tetlacuilo
Departamento de Salud Pública
Facultad de Medicina
UNAM
Circuito Interior, s/n, 6.o piso, edificio B
Ciudad Universitaria
Col. Copilco el Alto, Del. Coyoacan
C.P. 04510, Ciudad de México, México
E-mail: luztetla@gmail.com

El trabajo se realizó en el Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Fecha de recepción: 16-03-2016
Fecha de aceptación: 30-04-2016

Introducción

La emergencia del movimiento feminista despertó el interés por la VG y el sexismo. En 1981 Silver publicó el primer estudio sobre violencia en estudiantes de medicina (EM) y describió el deterioro gradual en el ánimo y la salud del estudiantado por los abusos que sufría[1]. A la fecha se han realizado numerosas investigaciones, principalmente en países desarrollados, que reportan la existencia de VG hacia los EM, que en este trabajo se concibe como la violencia que se ejerce contra personas derivada de los regímenes de género en cada sociedad, es decir, se refiere a cualquier acto que lesione la dignidad o autoestima de las personas en el plano físico, psicológico y/o sexual. Este proceso implica el ejercicio de relaciones asimétricas de poder que se traducen en diferentes formas de dominación/subordinación entre grupos o personas y son socialmente instituidas, inestables, dispersas y modificables. Se estructuran, a nivel macro, desde las distintas instituciones sociales y se expresan, a nivel micro, en el ámbito escolar, tanto en la relación entre pares como en la relación entre el personal docente y el alumnado. Es un proceso estructural, sedimentado y legitimado en un orden sociocultural que dota a las personas que ocupan el campo social masculino de condiciones de posibilidad para ejercer esa violencia, reforzarla y legitimarla como un comportamiento deseable; es un medio de control, y no un fin en sí mismo[2,3].

La necesidad de conocer más ampliamente esta problemática nos condujo a profundizar en la situación que guarda esta problemática a nivel global, incluyendo América Latina y México. Por ello, el objetivo de este trabajo es mostrar el panorama de VG que vive el estudiantado de medicina y los diferentes ejes que la configuran.

Metodología

A través de PubMed, Ovid, Scielo y varios libros, se revisaron las investigaciones publicadas entre 1993 y 2015 sobre VG y sexismo hacia las estudiantes de medicina mujeres (EMM) y los estudiantes de medicina varones (EMV), en diversas regiones e instituciones educativas. Se incluyeron únicamente textos que contenían datos sobre estudiantes de pregrado y que desagregaban los datos por sexo.

Resultados

Se encontró un total de 40 artículos sobre el tema que referían investigaciones realizadas principalmente en países desarrollados; en América Latina las publicaciones son más bien escasas, como se muestra en la tabla 1.

La revisión mostró la existencia de VG, DG, sexismo y HS como una práctica frecuente en el ámbito escolar de las EM; se reportan también las consecuencias de dicha violencia, así como el papel que juegan los roles de género como obstáculos para el desarrollo académico del estudiantado. A continuación se profundiza en todo ello.

Violencia de género

Se observa que existe reflexión e introspección en el estudiantado sobre su propia situación como mujeres y hombres frente a la violencia, y ésta se relaciona con aspectos culturales, familiares y sociales de los contextos donde han crecido[4], pero también con su origen social y condición étnica. Tanto las mujeres como los varones reportan altos índices de violencia verbal y emocional (70 vs. 66%), que resulta un poco

Tabla 1. Artículos sobre VG hacia el estudiantado de medicina por países según su nivel de desarrollo

Países desarrollados		Países en desarrollo	
EE.UU.	17	Colombia	5
Canadá	5	México	7
Reino Unido	3	Chile	1
Finlandia	1		
Japón	1		
Subtotal: 27		Subtotal: 13	
Total: 40			

más alta entre los varones, así como violencia física (8 vs. 6%)[5], pero las mujeres sufren más VG (47-63 vs. 17-30%)[6-9] y presentan la mayor prevalencia, independientemente de la etnia, pues, como pudieron observar en 2011 Rees, et al., el 9.4% de los EMV negros y el 16.8% de las EMM negras reportaron hostigamiento racial y de género[9].

Discriminación de género y sexismo

Es el tipo de VG más común en las EMM y el que ellas más reportan. El 10-33% de los EMV refirieron ser afectados frente al 15.5-69% de las EMM[6,8,10-12]. En 2014 un metaanálisis mostró una prevalencia significativamente mayor en las mujeres que en los varones ($p < 0.05$)[13]. Estas modalidades de violencia se manifiestan como comentarios despectivos o insultos sexistas (EMM: 11.5%; EMV: 3.4%), favoritismo del personal académico (EMM: 9.0%; EMV: 2.9%)[8], burlas, autoritarismo y humillación[14-17]. En general, el 16-25% del estudiantado ha escuchado nombres o comentarios sexistas[18], que frecuentemente tienen un tinte homofóbico o degradante para las EMM lesbianas[11].

Tales expresiones provienen de profesores, médicos de base, residentes y pacientes durante toda la carrera; algunos hacen referencia a que el lugar de las mujeres es el ámbito doméstico, y no la escuela de medicina, con afirmaciones como que las mujeres deberían estudiar peluquería o diseño, y no medicina, o el profesor les pregunta qué hacen ahí si deberían estar vendiendo verdura en el mercado[11,17-21].

También se minusvalora su inteligencia: «¡Ustedes hembras y sus cerebros del tamaño de un guisante!», «Las mujeres tienen pelusa en sus cabezas». Se les dice que son incapaces de hacer los trabajos considerados masculinos: «Eres… una niña… No es posible que sepas… hacer esta técnica quirúrgica»[11,15]. Se les asigna «preparar un pastel para el turno» o «lavar la loza por ser la única mujer»[21], o el profesor manda a las mujeres que ocupen los asientos traseros del salón[19]. No les dan la misma atención en su aprendizaje que a sus compañeros, que son más alentados al estudio y al cuestionamiento[22]. Asimismo, la percepción de las EMM es que las enfermeras las aborrecen[9,11,23].

Se reporta una modalidad de discriminación que ellas mencionan como sigue: «No me dejan participar»[24]. Hay médicos-docentes que desalientan a las EMM que quieren hacer una especialidad[25]: «Mejor ponga un consultorio de medicina general junto a su casa, para que pueda atender a su familia»[19]. Los y las pacientes también las discriminan, las identifican como personal de apoyo o enfermería, llamándolas señoritas o enfermeras, en lugar de doctoras, en contraposición con los EMV, a quienes tratan como médicos desde el inicio[22,25]. Tienen menos recompensas por hacer el mismo trabajo que sus compañeros varones sólo por limitaciones estructurales y las evalúan más bajo sólo por ser mujeres[18,23], al grado que a principios del milenio el 21% de las evaluaciones más bajas de las EMM se debían al género (en 2012 se reportó un 7%[18]).

Por su lado, los EMV consideran que las residentes y las médicas, principalmente del Servicio de Obstetricia, favorecen a las EMM, pues a ellos les dan más carga y trabajos más pesados o muestran desagrado por ellos[11,23]. También creen que los residentes y médicos favorecen a sus compañeras.

Hostigamiento y abuso sexual

El HS es cualquier acercamiento, asedio o presión de naturaleza sexual, física o verbal que se ejerce en una relación desigual de poder y que no es deseado por quien lo recibe, derivado de la posibilidad de condicionar beneficios e imponer sanciones[26]. Las situaciones de hostigamiento ocurren en ciclos básicos (26.34%) y clínicos (73.66%)[27]. Las EMM son más afectadas[11,21] y su ocurrencia aumenta con el número de años de estudio[8,13,27]; se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las EMM, sobre todo en el cuarto y el quinto años[27]. Su frecuencia varía entre el 22.4 y el 70% en las EMM y tiene un promedio del 33% en los EMV. Del porcentaje de EMM, hasta el 30% experimentan amenazas y solicitudes sexuales con violencia[6,9-11,15,18]. En los estudios que no desagregan por sexo, su frecuencia varía entre el 3 y el 59.6%[13,14,28].

El hostigamiento se manifiesta como invitaciones a salir por parte de un docente, bromas poco delicadas, miradas incómodas, preguntas a las estudiantes por sus hábitos sexuales, pláticas sexuales no deseadas, piropos obscenos, insinuación de relaciones sexuales, atención sexual no deseada o chantaje académico[15,17,21,29]. Algunos ejemplos citados en las investigaciones son los siguientes: al atender un parto el profesor se coloca por detrás de las EMM y se acerca demasiado[15]; una alumna que había exentado un examen, al negarse a pasar al frente para que el maestro «admirara su figura», fue obligada a presentar el examen[19].

El abuso sexual se presenta en el 7-28% del estudiantado; el 46-54% son mujeres y el 19-39%, hombres[5,10,15].

Las formas de abuso referidas son: ser espiado/a en los baños, ser forzado/a a desnudarse, exhibición de órganos sexuales, observar masturbación, presión para practicar sexo oral, manoseos, tocar los hombros, la espalda o las piernas, caricias en la espalda, pellizcar la cintura, caricias en las manos, frotar o masajear y agarrar los pechos[11,15].

Escenarios donde ocurre la violencia

El espacio más común son las rotaciones clínicas, especialmente durante el internado[6,9,15,28,30,31]. En el Servicio de Cirugía es donde ocurre más VG y otras formas de violencia[6,11,12,32], seguido por la rotación de Ginecoobstetricia, y, en general, se ejerce sobre las mujeres. Los EMV son los más afectados en el Servicio de Ginecología[33]. Las EMM refirieron mayor violencia ($p < 0.001$) en los Servicios de Cirugía, Urgencias, Medicina Interna y Neurología[4,6,15,16].

Perpetradores

Un estudio reportó que el 50% de las EMM hostigadas fueron agredidas por médicos, frente al 23% de los EMV. Durante los primeros años los agresores son los compañeros y a partir del cuarto año lo son los médicos[5]. Otros estudios señalaron a los hombres con alguna posición de poder como los principales perpetradores[9,14,16], principalmente profesores de clínica, médicos de base o residentes, primordialmente del Servicio de Cirugía[11,13-16,23,27,28,32,34,35], seguidos de los docentes o instructores de ciclos básicos[13,14,21,27,28,35], del personal de enfermería[13,16,23,28,34] y, en menor medida, de los internos o estudiantes[13,15,23,32,34]. Los profesores fueron señalados mayoritariamente por ejercer abuso verbal, psicológico y sexual[21,25], y los pares, por practicar agresiones físicas[21]. En ocasiones la agresión provino de los pacientes o sus familiares[11,13,28].

Percepción

Más mujeres (48.6-92.8%) que varones (50.7-83.2%) han experimentado, observado o escuchado incidentes relacionados con estudiantes que han sufrido HS, DG o algún otro tipo de violencia. Los EMV reportan más experiencias acerca de otros y las EMM, más experiencias propias en diferentes etapas de la carrera[6,11,36-38]. Para los EMV es más difícil identificar ciertos comportamientos como agresivos o violentos[4], mientras que para las mujeres es más difícil reconocerse como víctimas de violencia, a pesar de tener información. Además, ellas perciben menor DG y HS conforme avanzan en la carrera[39]. Ambos perciben el maltrato como parte del entrenamiento médico[34,35].

Efecto en el desempeño académico, la salud y otras consecuencias

En las escuelas de medicina a nivel global se acepta el castigo como un recurso «natural» para la formación de los EM, y, según Castro[19], se utiliza como una «herramienta didáctica». Este maltrato crónico afecta negativamente a los EMV y las EMM. El abuso verbal, sexual y académico se asocia con un puntaje significativamente menor en las escalas de autoconfianza, autoestima, habilidad para aprender y habilidad para proveer un efectivo cuidado de los y las pacientes[32]. En la evaluación académica, los efectos del abuso verbal y la discriminación afectan principalmente a la función estudiantil y al deseo de continuar en la misma institución en años posteriores[32]. El maltrato tiene una influencia significativa para seleccionar ciertas especialidades en la residencia[28,26].

Las EMM que han experimentado HS y discriminación están menos satisfechas con la calidad de su educación, tienen menos seguridad en sus habilidades clínicas[10,40] y son afectadas negativamente para seleccionar la especialidad aun sin que ellas los hayan padecido en carne propia[36]. Un número significativo ha pensado en abandonar la carrera. Alrededor del 8% creen que el efecto será permanente[21].

Las EMM son desalentadas a seguir especialidades etiquetadas como «masculinas». Abiertamente se proclama que la cirugía y la urología no son para las mujeres[25,35]. Esto, sumado a la menor cantidad de mentores que admiten EMM en sus clases, constituye una importante barrera para su avance profesional[41,42].

Las EMM que se encuentran en un grupo exclusivo de hombres consideran que deben poner mayor empeño, no equivocarse, demostrar que tienen el derecho de estar en esa posición, mostrar seriedad y profesionalismo, y constantemente se consideran menos capaces que sus compañeros[23], en contraste con los EMV, que cuentan con mayor libertad para expresarse y actuar[22].

El maltrato también repercute en la salud en forma de estrés, tristeza, depresión, nerviosismo, tensión, insatisfacción en las actividades, culpa, susto/sobresalto, impulsos violentos, dificultades para dormir y/o problemas emocionales[19,21,28,34,40,42,43]. Cook, et al. observaron un alto grado de *burnout* entre los estudiantes que habían experimentado un maltrato recurrente

por parte de los profesores y residentes ($p < 0.01$). El estudiantado expuesto al maltrato por parte de sus superiores no mostró recuperación y presentó mayor depresión y estrés[34]. Las mujeres aparecieron significativamente más afectadas en su salud mental y física; las que sufrieron discriminación presentaron menor autoconfianza y autoestima y más aislamiento[19,21,42].

Respuesta institucional y estrategias de afrontamiento del estudiantado

En general, se resta importancia a este problema[4]. Hay una pobre respuesta de las autoridades ante esta situación, e incluso llegan a mostrar cierta desaprobación para difundir el problema, pues consideran que ello puede afectar a la imagen institucional[15,42]. La mayoría del estudiantado no busca apoyo institucional por varias razones: miedo a las represalias de alguien que está en una posición de poder, desconocimiento del reglamento, falta de tiempo, vergüenza, temor de que no les crean, creencia de que el perpetrador tiene derecho a agredirles, porque son «lo más bajo», ideas de que no es posible desafiar a un superior, falta de confianza en las autoridades y creencia de que estos comportamientos son parte necesaria de la formación médica[9,13,19,22]. El estudiantado afronta el conflicto de diferentes formas: aceptándolo pasivamente, evitando la acción, utilizando la defensa verbal o buscando un mediador para solucionarlo[28,37], pero en este escenario las mujeres son las que perciben menos apoyo[27].

Discusión

Esta revisión muestra que la VG y la DG, así como otros tipos de violencia, son prácticas frecuentes en el contexto de la educación médica a nivel global, México incluido. Todas las investigaciones coinciden en que su magnitud y severidad son mayores en las mujeres que en los varones, que se presenta de manera generalizada en los diferentes servicios y que proviene de diversos agentes.

Las investigaciones también muestran que dichas prácticas se han «naturalizado» e incluso adoptado como una herramienta «necesaria» para la formación médica[44], que se transmite mediante el currículum oculto y se legitima material y simbólicamente mediante un *habitus* médico que reproduce la desigualdad genérica. Esto indica la persistencia de una estructura jerárquica en las escuelas de medicina y una visión tradicional de la educación que emplea el castigo como un medio de control y dominio mediante relaciones asimétricas de poder en todo el proceso educativo[45]. En esta estructura el estudiantado ocupa una posición subalterna y sus mecanismos de resistencia suelen tener un bajo impacto ante el peso que adquiere su actuar en una sociedad altamente jerarquizada. Si bien todo acto de resistencia beneficia al estudiantado al deslegitimar la estructura de poder, existe una tendencia a negarlo y juzgarlo negativamente[46], porque frecuentemente recrudece la violencia de los docentes hacia aquellas personas que tienden a desafiar su poder.

Si bien la presencia de la violencia en las escuelas de medicina y en los hospitales-escuela forma parte de un contexto social que legitima las asimetrías de género, las prácticas que ahí se reproducen cotidianamente forman parte de una cultura académica, transmitida por generaciones, que reproduce formas de percepción, pensamiento y acción tendientes a mantener a las mujeres y lo femenino en el espacio subvaluado del no poder. Por tanto, la violencia es el resultado, según Castro[44], de la conformación de un *habitus* médico que se ha legitimado por generaciones mediante una estructura educativa y una cultura académica donde la VG forma parte del logos institucional que se transmite desde los primeros años de formación del estudiantado hasta el ejercicio de la práctica médica.

Las escuelas de medicina también reproducen las relaciones jerárquicas de poder entre los géneros que se manifiestan en la DG y VG contra las mujeres y los hombres que no cumplen con los estándares sociales de la masculinidad. Esta violencia perdura abiertamente como parte de la cultura institucional universitaria[47] y subsiste en las escuelas de medicina como un rechazo manifiesto de algunos profesores que todavía consideran que las mujeres deben permanecer en el espacio doméstico y cuidar de la familia u optar por profesiones afines.

El incremento numérico de mujeres en las escuelas de medicina no ha mejorado de manera transcendente su posición en estas escuelas[7], lo que puede atribuirse al carácter altamente jerarquizado y androcéntrico del campo médico. La violencia y discriminación que ellas viven es consecuencia de la posición de inferioridad y subordinación que se otorga a las mujeres en los regímenes de género bajo la norma de la superioridad masculina sobre lo femenino y que permea el campo médico en forma de androcentrismo, que instituye lo masculino como la norma para todas las actividades humanas y minimiza lo femenino[48,49].

Además, la discriminación y rechazo hacia los EMV y las EMM homosexuales en estas instituciones reverbera la homofobia existente en la sociedad. Homofobia que se originó al instaurarse en el siglo XIX la heterosexualidad como lo «normal»[50], situando la diferencia como socialmente inaceptable. La aceptación de la diversidad sexual sería parte de la solución de esta problemática.

El HS que ejercen algunos docentes, principalmente varones, hacia las EMM es el resultado de un sistema inequitativo de género, y no un acto individual como a menudo se concibe[47]. La violencia sexual se considera un dispositivo de la corporalidad cuya existencia obedece a una necesidad estratégica de controlar los cuerpos femeninos[51], y se ejerce contra las mujeres por el solo hecho de serlo, porque sus agresores las consideran carentes de los derechos mínimos de libertad y respeto. En su ejercicio, también interviene la subjetividad masculina estructurada socialmente desde el orden de género para desear y poseer a las mujeres a cualquier costo, pero que escapa a la conciencia de los actores[52]. Todo ello ocurre en un contexto de relaciones de género jerárquicas y asimétricas que conforman cuerpos socialmente vulnerables «como lugar de deseo y de vulnerabilidad física»[51].

Por esta razón, los estudiantes varones reciben más violencia física y verbal, resultante de la socialización masculina en que los varones aprenden a resolver sus conflictos mediante la agresión física. Esto hace más difícil que los varones consideren ciertos comportamientos como agresivos o violentos, pues les adjudican un valor convencional de costumbre o tradición. Por su lado, las mujeres perciben menos la violencia porque conciben muchos de estos actos como normales dentro de su cultura; son conductas legitimadas socialmente que no se consideran incorrectas (violencia simbólica). Incluso se condena más que la agresión el que no se tenga lo necesario para tolerarla[23,39]. Es necesario hacer visibles los factores subjetivos que apuntalan esta violencia y transformar las relaciones asimétricas de poder que colocan a las mujeres y a algunos hombres en una posición de vulnerabilidad.

El escaso involucramiento de las instituciones educativas en la generación de políticas públicas y preventivas que resuelvan esta problemática y la desconfianza del estudiantado para su denuncia posiblemente se originen en la aceptación institucional tácita de la disciplina como formativa y necesaria en la educación[53] y en la reproducción de los regímenes de género y las concepciones genéricas del cuerpo y la sexualidad femenina en estas escuelas.

Conclusiones

La VG en las escuelas de medicina constituye un problema de derechos humanos, de salud pública y académico, por sus efectos en la salud física y mental del estudiantado y por sus consecuencias en la trayectoria académica, principalmente de las estudiantes, en quienes las secuelas son más profundas, severas y perecederas. Es indispensable generar políticas públicas que desnaturalicen y visibilicen la violencia, y modificar las relaciones de género asimétricas en las escuelas/facultades de medicina y en los hospitales-escuela. Resulta ineludible resignificar el cuerpo y la sexualidad de las EMM y darles el estatus de sujetos de derecho. Es necesario crear centros especializados y confiables para la denuncia que apoyen al estudiantado con soluciones efectivas que aseguren la confidencialidad sin temor a las represalias, y visibilizar la magnitud y trascendencia del problema. Al mismo tiempo, se deben generar políticas que atiendan la violencia que viven los estudiantes varones por su condición de género.

Esperamos que esta revisión permita que el personal académico y de salud reflexione y tome conciencia sobre la VG y otros tipos de violencia que vive el estudiantado en su formación médica, y tome medidas para resolver este problema.

Agradecimientos

Las autoras y el autor damos las gracias al Dr. Enrique Luis Graue Wiechers por la revisión de este manuscrito y por sus valiosas sugerencias y comentarios. De igual forma, agradecemos al Dr. Antonio Rafael Villa que haya revisado el manuscrito y a Nelly Yared Alvarado León su participación en la recolección de información.

Bibliografía

1. Silver H. Medical students and medical school. JAMA. 1982;247(3):309-10.
2. Izquierdo J. Los órdenes de la violencia: especie, sexo y género. En: Fisas V. El sexo de la violencia: género y cultura de la violencia. Barcelona, España: Icaria; 1998. p. 1-21.
3. Ramírez J. Identificando los hilos para tejer madeja. En: Madejas entreveradas. Violencia, masculinidad y poder. México: Plaza y Valdés; 2005. p. 27-95.
4. Fernández-Moreno S. La violencia de género en las prácticas institucionales de salud: afectaciones del derecho a la salud y a las condiciones de trabajo en salud. Rev Gerenc Polit Salud. 2007;6(12):52-76.
5. Moscarello R, Margittai K, Rossi M. Differences in abuse reported by female and male canadian medical students. CMAJ. 1994;150(3):357-63.
6. Nora L, McLaughlin M, Fosson S, et al. Gender discrimination and sexual harassment in medical education. Acad Med. 2007;77(12): 1226-34.
7. Schroen A, Brownstein M, Sheldon G. Women in academic general surgery. Acad Med. 2004;79(4):310-8.

8. Rautio A, Sunnari V, Nuutinen M, Laitala M. Mistreatment of university students most common during medical studies. BMC Med Educ. 2005;5(1):36.
9. Rees C, Monrouxe L. «A morning since eight of just pure grill»: a multischool qualitative study of student abuse. Acad Med. 2011;86(11): 1374-82.
10. Bickel J. Gender equity in undergraduate medical education: a status report. J Womens Health Gend Based Med. 2001;10(3):261-70.
11. Witte F, Stratton T, Nora L. Stories from the field: Students' descriptions of gender discrimination and sexual harassment during medical school. Acad Med. 2006;81(7):648-54.
12. Nagata-Kobayashi S, Sekimoto M, Koyama H, et al. Medical student abuse during clinical clerkships in Japan. J Gen Intern Med. 2006; 21(3):212-8.
13. Fnais N, Soobiah C, Chen M, et al. Harassment and discrimination in medical training. Acad Med. 2014;89(5):817-27.
14. Moreno-Cubillos C, Sepúlveda-Gallego L. Discriminación y violencia contra los estudiantes de medicina de la Universidad de Caldas. Inv Ed Med. 2013;2(5):37-41.
15. Fernández-Moreno S, Hernández-Torres G, Paniagua-Suárez R. Violencia de género en la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia: Universidad de Antioquia; 2005.
16. Moreno-Tetlacuilo LMA,Villa AR, Ibarra Araujo N, Alvarado León NY, Nájera LV, Guevara Ruiseñor ES. Gender violence against medical students at Faculty of medicine, UNAM, Mexico. Praga, República Checa: Conference Abstract Book, AMEE; 2013. p. 649.
17. Moreno-Tetlacuilo LMA. «Violencia de género y sexismo hacia el alumnado de medicina». Memorias del III Encuentro Internacional de Estudios de Género en el Siglo XXI: Experiencias de Transversalidad. Acapulco: Universidad Autónoma de Guerrero; 6-8 de junio de 2013. p. 619-31.
18. Mavis B, Sousa A, Lipscomb W, Rappley M. Learning about medical student mistreatment from responses to the medical school graduation questionnaire. Acad Med. 2014;89(5):705-11.
19. Castro R. Génesis y práctica del habitus médico autoritario en México. Rev Mex Sociol. 2014;76(2):167-97.
20. Carr PL, Ash AS, Friedman RH, et al. Faculty perceptions of gender discrimination and sexual harassment in academic medicine. Ann Intern Med. 2000;132(11):889-96.
21. Maida S, Herskovic M, Pereira S, Salinas-Fernández L, Esquivel C. [Perception of abuse among medical students of the University of Chile]. Rev Med Chil. 2006;134(12):1516-23.
22. Babaria P, Abedin S, Nunez-Smith M. The effect of gender on the clinical clerkship experiences of female medical students: Results from a qualitative study. Acad Med. 2009;84(7):859-66.
23. Bleakley A. Gender matters in medical education. Med Educ. 2012; 47(1):59-70.
24. Hoyos O, Romero L, Valega S, Molinares C. El maltrato entre iguales por abuso de poder y exclusión social en estudiantes de una universidad privada de la ciudad de Barranquilla. Pens Psicol. 2009;16:109-25.
25. Moreno Tetlacuilo LMA, Cabrera Joachin CM. La perspectiva de investigación en el estudiantado de Ciencias de la Salud. En: Guevara Ruiseñor ES, coord. El sueño de Hypatia. Las y los estudiantes de la UNAM ante la carrera científica. México: UNAM, Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades; 2012. p. 153-218.
26. Bedolla-Miranda P. El hostigamiento sexual, los y las universitarias. En: Bustos-Romero O, Blázquez-Graf N. Qué dicen las académicas acerca de la UNAM. México: UNAM; 2003. p. 173-86.
27. Iglesias-Benavides J, Saldívar-Rodríguez D, Bermúdez-Barba V, Guzmán-López A. Maltrato del estudiante de medicina. Percepción de 404 alumnos de cuarto, quinto y sexto años de la carrera. Med Univer. 2005;7(29):191-202.
28. Mariscal-Palle E, Navia-Molina O, Paniagua J, de Urioste Nardin R, Espejo Aliaga EE. Maltrato y/o violencia: fenómeno de estudio en centros de enseñanza asistenciales: Internado Rotatorio de Medicina gestión 2005-2006. Cua Hosp Clin. 2007;52(1):46-54.
29. Nora LM. Sexual harassment in medical education: a review of the literature with comments from the law. Acad Med. 1996;71(1 Suppl):S113-8.
30. Lempp H, Seale C. The hidden curriculum in undergraduate medical education: qualitative study of medical students' perceptions of teaching. BMJ. 2004;329(7469):770-3.
31. Nora LM, McLaughlin MA, Fosson SE, et al. Gender discrimination and sexual harassment in medical education: perspectives gained by a 14-school study. Acad Med. 2002;77(12 Pt 1):1226-34.
32. Lubitz R. Medical student abuse during third-year clerkships. JAMA. 2007;275(5):414-6.
33. Lyon DS. Where have all the young men gone? Keeping men in obstetrics and gynecology. Obstet Gynecol. 1997;90(4 Pt 1):634-6.
34. Cook A, Arora V, Rasinski K, Curlin F, Yoon J. The prevalence of medical student mistreatment and its association with burnout. Acad Med. 2014;89(5):749-54.
35. Castro R. [Gender norms and the development of the medical habitus: in the years of medical schooling and residency]. Salud Colect. 2014;10(3):339-51.
36. Stratton T, McLaughlin M, Witte F, Fosson S, Nora, L. Does students' exposure to gender discrimination and sexual harassment in medical school affect specialty choice and residency program selection? Acad Med. 2005;80(4):400-8.
37. Moreno SP, Sanabria PA, Artemo L, Valencia QCL. ¿«Sutilezas» de la discriminación y la violencia basada en el género? Situación de los y las estudiantes de pregrado y posgrado de una facultad de medicina en Bogota D.C. Rev Med. 2015;23(1):29-39.
38. Jacobs CD, Bergen MR, Korn D. Impact of a program to diminish gender insensitivity and sexual harassment at a medical school. Acad Med. 2000;75(5):464-9.
39. Nora LM, Daugherty SR, Hersh K, Schmidt J, Goodman LJ. What do medical students mean when they say sexual harassment? Acad Med. 1993;68(10 Suppl):S49-51.
40. Frank E, Carrera JS, Stratton T, Bickel J, Nora LM. Experiences of belittlement and harassment and their correlates among medical students in the United States: longitudinal survey. BMJ. 2006;333(7570):682.
41. Turbes S, Krebs E, Axtell S. The hidden curriculum in multicultural medical education. Acad Med. 2002;77(3):209-16.
42. Carr P, Szalacha L, Barnett R, Caswell C, Inui T. A «Ton of Feathers»: Gender discrimination in academic medical careers and how to manage it. J Womens Health. 2003;12(10):1009-18.
43. McDermut JF, Haaga DA, Kirk L. An evaluation of stress symptoms associated with academic sexual harassment. J Trauma Stress. 2000; 13(3):397-411.
44. Castro R. Habitus profesional y ciudadanía: hacia un estudio sociológico sobre los conflictos entre el campo médico y los derechos en salud reproductiva en México. En: Castro R, Lopez A, eds. Poder médico y ciudadanía: el conflicto social de los profesionales de la salud con los derechos reproductivos en América Latina. Montevideo, Uruguay: Universidad de la República/UNAM-CRIM; 2010. p. 50-72.
45. Giroux H. Teorías de la reproducción y la resistencia en la nueva sociología de la educación: un análisis crítico. En: México: Cuadernos Políticos, ERA;1985. p. 36-65.
46. Apple M. El currículo oculto y la naturaleza del conflicto. En: Ideología y currículo. España: Akal; 1986. p. 111-38.
47. Buquet A, Cooper J, Mingo A, Moreno H. Intrusas en la universidad. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2013.
48. Ortiz-Gómez T. Historia de la historiografía de las mujeres, la medicina y la salud en los siglos XIX y XX. En: Medicina, historia y género, 130 años de investigación feminista. España: KRK ediciones; 2006. p. 81-153.
49. Salamea L, Bueso M, Patriota T, et al. Estudio sobre tolerancia social e institucional a la violencia basada en género en Colombia. Bogotá, Colombia: Fondo de las Naciones Unidas y España para el Cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio; 2010. p. 153.
50. Foucault M. La voluntad del saber. En: Historia de la sexualidad. 26.ª ed. México: Siglo Veintiuno Editores; 1996.
51. Muñiz E. El cuerpo y sus circunstancias. En: Huacuz-Elías MG. La bifurcación del caos. Reflexiones interdisciplinarias sobre violencia falocéntrica. México: Editorial Itaca; 2013. p. 85-105.
52. Izquierdo M. La estructura social como facilitadora del maltrato. En: Huacuz-Elías MG. La bifurcación del caos. Reflexiones interdisciplinarias sobre violencia falocéntrica. México: Editorial Itaca; 2013. p. 33-58.
53. Mora-Pizano A. La violencia como mandato y disciplinador social. Una mirada a la violencia contra las alumnas de la Universidad Autónoma de Chapingo. En: Huacuz-Elías MG. La bifurcación del caos. Reflexiones interdisciplinarias sobre violencia falocéntrica. México: Editorial Itaca; 2013. p. 237-66.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:819-30

Análisis de la mortalidad por VIH/SIDA en México en el periodo 1990-2013: ¿se cumplirá la meta establecida en los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) para el año 2015?

*Enrique Bravo-García[1] e Hilda Ortiz-Pérez[2]**

[1]Spectrum: Educación, Salud y Sociedad, A.C.; [2]Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: *Evaluar la factibilidad de cumplir con la meta mexicana de mortalidad por SIDA en los ODM, a nivel nacional y por entidad federativa.* **Método:** *Para el periodo 1990-2013 se estimaron las tasas anuales de disminución/aumento de la mortalidad por SIDA según quinquenios, a partir de datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y el Consejo Nacional de Población (CONAPO). Posteriormente, se analizó la factibilidad de cumplir con la meta de los ODM para el año 2015, mediante la estimación del año en que el país y cada entidad federativa podrían alcanzarla.* **Resultados:** *Se estimó que únicamente 13 de 32 entidades (40%) podrían cumplir la meta de mortalidad por SIDA establecida en los ODM. México, como país, y las 19 entidades restantes (60%), no lo conseguirán. Es importante enfatizar que siete entidades, en lugar de disminuir, tuvieron una tendencia ascendente en la mortalidad en el último quinquenio analizado.* **Conclusiones:** *El acceso gratuito y universal a la terapia antirretroviral contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no ha logrado reducir la mortalidad por SIDA en México en la forma esperada. Es urgente mejorar el acceso a la detección temprana del VIH con estrategias más agresivas, así como vincular y retener en tratamiento a las personas con VIH hasta lograr que sean virológicamente indetectables.*

PALABRAS CLAVE: *Mortalidad. VIH. SIDA. México. Objetivos de desarrollo del milenio.*

Abstract

Objective: *We aimed to assess the feasibility of achieving the goal of Mexican AIDS mortality in the Millennium Development Goals, nationally and by state.* **Methods:** *For the period 1990-2013, we estimated annual rates of decline/increase in AIDS mortality according to five-year interval, using published data from the Mexican Instituto Nacional de Estadística y Geografía and Consejo Nacional de Población. Subsequently, we analyzed the feasibility of achieving the Millennium Development Goals target by 2015 by estimating the year in which the country and each state could achieve them.* **Results:** *We estimated that only 13/32 states (40%) would achieve the goal established for AIDS mortality by Millennium Development Goals. Mexico, as a country, and the remaining 19 states (60%) did not will attain it. It is important to emphasize that seven states,*

Correspondencia:
*Hilda Ortiz-Pérez
Departamento de Atención a la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco
Calzada del Hueso, 1100
Col. Villa Quietud, Del. Coyoacán
C.P. 04960, Ciudad de México, México
E-mail: hortiz@correo.xoc.uam.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 27-08-2015
Fecha de aceptación: 07-09-2015

rather than decrease, had an upward trend in mortality in the last five years analyzed. **Conclusions:** *The free and universal access to antiretroviral treatment against HIV/AIDS has failed to reduce mortality as expected in Mexico. It is urgent to improve access to HIV testing by using more aggressive strategies. Also, it is necessary to apply interventions to link and retain persons in care until they are virologically suppressed.* (Gac Med Mex. 2016;152:819-30)
Corresponding author: *Hilda Ortiz-Pérez, hortiz@correo.xoc.uam.mx*

KEY WORDS: *AIDS. HIV. Mexico. Millennium Goals. Mortality.*

Introducción

La Cumbre del Milenio de las Naciones Unidas, realizada en Nueva York en septiembre de 2000, tuvo como resultado la *Declaración del Milenio*, documento aprobado por 189 países y firmado por 147 jefes de estado y de gobierno, que estableció el mayor compromiso internacional de la historia para impulsar el desarrollo económico y social de los países y mejorar las condiciones de vida, educación y salud de las poblaciones, en un marco de respeto a los derechos humanos, equidad de género y cuidado del medio ambiente[1]. Un año después, en 2011, se formularon los ODM, que son ocho objetivos muy ambiciosos que los países se comprometieron a cumplir para el año 2015. Estos objetivos van desde reducir la pobreza extrema y la mortalidad materna hasta lograr la enseñanza primaria universal y detener la epidemia del VIH/SIDA[2].

Para monitorear el logro de los ODM se establecieron 21 metas y 60 indicadores oficiales, de tal modo que las Naciones Unidas publican, desde el año 2005, informes que muestran los avances logrados[3].

El sexto de los ODM incluye los dos compromisos relativos al VIH/SIDA: haber detenido y comenzado a reducir la propagación del VIH/SIDA en 2015, y garantizar el acceso universal al tratamiento del VIH/SIDA a todas las personas que lo necesiten en el año 2010. Para ir monitoreando el grado de avance en materia de VIH/SIDA, a nivel internacional se definieron dos metas, pero México incorporó cuatro metas adicionales, entre ellas el compromiso de reducir la mortalidad por SIDA a 3.5 muertes por cada 100,000 habitantes[4].

Desde el inicio de la epidemia y hasta el año 1996, la adquisición del VIH se consideraba prácticamente como una sentencia de muerte, ya que los tratamientos disponibles eran poco eficaces. A partir de ese año, la introducción de un nuevo grupo de antirretrovirales, denominados inhibidores de la proteasa, cambió radicalmente el pronóstico de los pacientes con VIH/SIDA: se demostró que una combinación de estos con los medicamentos ya existentes lograba retrasar el daño del sistema inmunitario, disminuir las infecciones oportunistas y mejorar sustancialmente la calidad de vida[5]. En 1996, estas nuevas terapias se empezaron a utilizar ampliamente en los EE.UU., y como resultado, el número de muertes por VIH/SIDA se redujo en casi un 50% en 1997, seguido de una reducción adicional del 20% en 1998[6]. En algunos países europeos el impacto fue similar, al disminuir casi en un 80% el número de muertes por VIH/SIDA en los primeros 3 años de uso[7]. En América Latina, Brasil y Argentina lograron reducir sus tasas de mortalidad por SIDA en un 50 y un 20%, respectivamente[8].

En México, esta nueva terapia se empezó a utilizar con los pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) en el año 1997[9], pero fue en el año 2003 cuando se convirtió en una política de salud pública de acceso gratuito y universal, de tal forma que se logró incorporar al tratamiento a las personas que no tenían seguridad social[10]. Como resultado, a finales de 2012 un total de 84,146 personas estaban recibiendo tratamiento antirretroviral. Sin embargo, en la primera década del acceso universal, 49,227 personas murieron a causa del VIH/SIDA, con una tasa de mortalidad que permaneció estable. En otras palabras, el acceso universal a la terapia antirretroviral no se había reflejado en una disminución significativa de la mortalidad por VIH/SIDA en México[11].

El objetivo del estudio fue evaluar la factibilidad de que México pueda alcanzar la meta de disminución de la mortalidad por VIH/SIDA establecida en los ODM para el año 2015, tanto a nivel nacional como de sus entidades federativas.

Métodos

Para obtener la información de las muertes ocurridas en México se descargaron las bases de datos anuales de defunciones, disponibles en el sitio del Internet del INEGI[12]. El último archivo disponible corresponde al

año 2013, y el más antiguo es de 1990. Debido a que las bases anuales no estaban estandarizadas en cuanto a tipo, catálogo de valores y nombre de las variables, se tuvieron que estandarizar, aplicando los criterios recomendados para este tipo de situaciones y utilizando el software ©Microsoft Access como manejador de base de datos.

Las muertes por VIH/SIDA de 1990-1997 se identificaron con los códigos 279.5 (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida) y 279.6 (Complejos relacionados con el SIDA) de la 9ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)[13]. A partir de 1998 se empezó a utilizar en México la 10ª revisión de la CIE, por lo cual, a partir de ese año y hasta 2013, las muertes a causa del SIDA fueron identificadas con los siguientes códigos: B20 (Enfermedad por VIH, resultante en enfermedades infecciosas y parasitarias), B21 (Enfermedad por VIH, resultante en tumores malignos), B22 (Enfermedad por VIH, resultante en otras enfermedades especificadas), B23 (Enfermedad por VIH, resultante en otras afecciones) y B24 (Enfermedad por VIH, sin otra especificación)[14].

Se utilizó la *Lista mexicana para la selección de las principales causas de mortalidad* con el propósito de conocer el lugar que ocupa el SIDA como causa de muerte, tanto en la población general como por sexo y grupos de edad[15].

Para el cálculo de las tasas de mortalidad por VIH/SIDA se utilizó la fórmula utilizada por México en los ODM[16], que resulta de dividir el número de defunciones por VIH/SIDA en un año específico entre la población media total de ese mismo año, multiplicado por 100,000. No se realizó un ajuste de las tasas de mortalidad, ya que la meta de mortalidad de los ODM utiliza tasas crudas de mortalidad, pese a que la epidemiología siempre recomienda utilizar tasas ajustadas.

Para el cálculo de las tasas se utilizaron como denominador las estimaciones de población nacional y por entidades elaboradas por el CONAPO para los años 1990-2013, que debido a sus atribuciones legales tienen el carácter de estimaciones oficiales[17,18].

Para conocer el grado de avance en el cumplimiento de las metas de los ODM para México se revisó el último informe oficial publicado que contiene los datos hasta 2012[4], así como las cifras de 2013 incorporadas en un sitio de Internet que, aunque carece de un nombre de dominio gubernamental, aparecen los logotipos de la Presidencia de la República y del INEGI, por lo cual se consideró que también son cifras oficiales[16].

A continuación, se calculó la tasa anual de incremento/decremento de la mortalidad en el periodo 1993-2013, dividiendo el periodo en cuatro quinquenios para determinar el comportamiento de la mortalidad en los distintos años y realizar mejor la proyección de cifras de mortalidad para el año 2015, tanto nacionales como por entidades federativas.

Finalmente se realizó la comparación de las estimaciones realizadas con la meta comprometida por México, para establecer si el país en su conjunto y qué entidades podrían cumplir con la meta de mortalidad por VIH/SIDA de los ODM.

Resultados

En el periodo 1990-2013, un total de 100,524 personas fallecieron en México a causa del VIH/SIDA, lo que representa aproximadamente una de cada 100 defunciones del periodo. Las defunciones a causa del VIH/SIDA se incrementaron de manera sostenida en el periodo 1990-2008, al pasar de 1,515 en 1990 a 5,183 en 2008, año en que se registró la cifra más elevada, trayendo como resultado el aumento de la tasa cruda de mortalidad de 1.18 a 4.66 por cada 100,000 habitantes. En 2013, el VIH/SIDA ocupó el decimoquinto lugar como causa de muerte en la población en general, con un total de 4,965 defunciones y una tasa de 4.19 por 100,000 habitantes (Tabla 1). Esto significa que cada día murieron 13-14 personas a causa del VIH/SIDA en México.

En general, la tasa de mortalidad por VIH/SIDA en hombres ha sido alrededor de cinco veces superior a la registrada en mujeres. El valor máximo de la mortalidad en hombres se registró en 1996, con una tasa de 7.96 por 100,000 habitantes; disminuyó a 7.47 en 2003, año en que se logró el acceso universal, y con diversas variaciones de alza y baja se ubicó en 7.07 en el año 2013. En las mujeres la situación ha sido paradójica: antes, durante y después del acceso parcial y universal a los medicamentos antirretrovirales se ha incrementado la tasa de mortalidad, salvo en algunos años, de manera sostenida en todo el periodo analizado, de modo que la tasa de mortalidad en 2013 es la misma de 2003 y superior a la registrada en 1996, año en que no había acceso a los antirretrovirales (Fig. 1).

En 2013, las entidades que tuvieron las tasas de mortalidad por SIDA más elevadas fueron Tabasco (10.58 por 100,000 habitantes), Quintana Roo (9.02) y Veracruz (8.65). En contraste, Zacatecas (1.03), Guanajuato (1.43) e Hidalgo (1.92) registraron las menores tasas. Llama la atención la diversidad de cifras entre

Tabla 1. Defunciones totales y por SIDA según año de registro. México, 1993-2013*

Año	Defunciones totales	Defunciones por SIDA	Porcentaje defunciones por SIDA	Tasa de mortalidad por SIDA
1990	421,182	1,493	0.4	1.71
1991	409,473	2,008	0.5	2.27
1992	407,881	2,529	0.6	2.81
1993	414,250	3,138	0.8	3.43
1994	416,821	3,482	0.8	3.74
1995	427,875	3,986	0.9	4.22
1996	434,185	4,338	1.0	4.52
1997	438,205	4,171	1.0	4.29
1998	442,466	4,082	0.9	4.14
1999	441,647	4,181	0.9	4.19
2000	435,486	4,196	1.0	4.16
2001	441,004	4,317	1.0	4.23
2002	457,680	4,463	1.0	4.32
2003	470,692	4,607	1.0	4.40
2004	472,273	4,719	1.0	4.45
2005	493,957	4,650	0.9	4.34
2006	493,296	4,944	1.0	4.56
2007	513,122	5,093	1.0	4.64
2008	538,288	5,183	1.0	4.66
2009	563,516	5,114	0.9	4.53
2010	590,886	4,857	0.8	4.25
2011	589,646	5,036	0.9	4.35
2012	601,259	4,972	0.8	4.25
2013	610,730	4,965	0.8	4.19
Total	11,525,820	100,524	0.9	–

Tasa de mortalidad por 100,000 habitantes.
*No se incluyen las defunciones de personas que residían en el extranjero o cuyo sitio de residencia se desconocía.

las entidades, y que la diferencia entre aquellas con mayor y menor tasa (Tabasco y Zacatecas) sea de más de siete veces (Fig. 2).

Pero lo más preocupantes es que, haciendo un balance de la mortalidad en el periodo 2003-2013, es decir, entre el año en que se logró en México el acceso universal y gratuito al tratamiento antirretroviral y el año más reciente de mortalidad, en el 50% de las entidades (16/32) la tasa de mortalidad por SIDA se incrementó en lugar de disminuir (Fig. 3).

De acuerdo con las estimaciones realizadas en este estudio, México tendrá una tasa de mortalidad por VIH/SIDA de 4.01 defunciones por cada 100,000 habitantes en el año 2015, cifra que excedería en un 15% la meta de 3.5 establecida en los ODM. Por ello, lo más probable es que no se logre la meta propuesta, salvo que se produzca una disminución abrupta del número de defunciones en 2014-2015, lo cual es poco probable debido a la tendencia observada de la mortalidad.

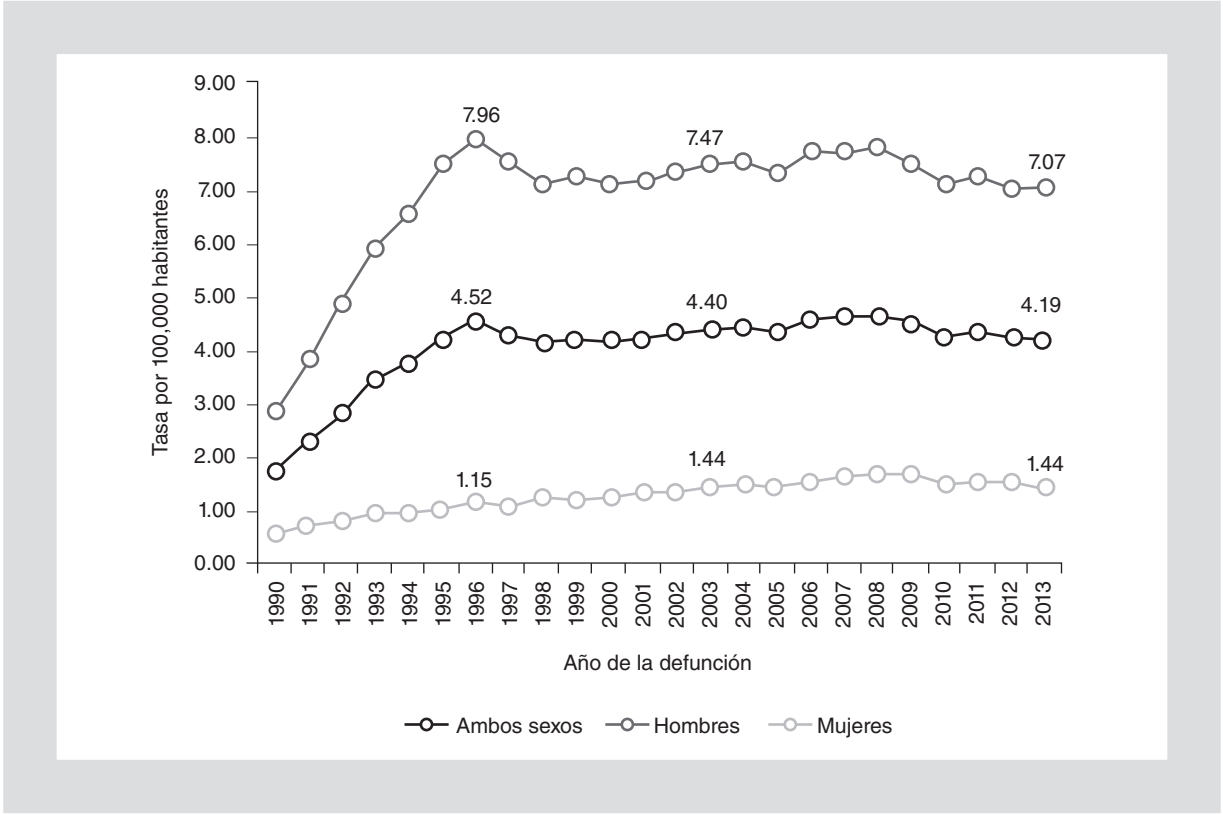


Figura 1. *Mortalidad por SIDA. México, 1990-2013.*

Esta situación ya ha sido reconocida de alguna forma en los informes oficiales, en donde se sostiene que, de las seis metas comprometidas en materia de VIH/SIDA, México ya cumplió con tres de ellas y que otras dos seguramente se cumplirán en 2015. La única meta que tiene un «progreso estancado o deterioro» es la de reducir la mortalidad por SIDA a 3.5 muertes por cada 100,000 habitantes (Tabla 2)[4,16].

Para evaluar la factibilidad de alcanzar la meta en las entidades federativas, que constituye el objetivo central de este estudio, los datos indican que en el año 2013 únicamente 12/32 entidades del país tenían una tasa de mortalidad por VIH/SIDA inferior o igual a la meta establecida en los ODM. Con las estimaciones realizadas hacia 2015, las entidades que muy probablemente cumplirán la meta serán Aguascalientes, Chihuahua, Durango, Guanajuato, Hidalgo, México, Michoacán, Oaxaca, Puebla, San Luis Potosí, Sinaloa, Tlaxcala y Zacatecas; es decir, 13/32 entidades, lo que representa el 40% de las entidades del país. Por su parte, se estimó que cinco entidades (16% del total) podrían alcanzar la meta antes de 2025 (Baja California Sur, Chiapas, Ciudad de México, Jalisco y Nuevo León), y que otras siete entidades (22% del total) lo podría conseguir después de 2015 (Baja California, Campeche, Guerrero, Morelos, Tamaulipas, Veracruz y Yucatán). En el caso de las siete entidades restantes (Coahuila, Colima, Nayarit, Querétaro, Quintana Roo, Sonora y Tabasco) no fue posible proyectar el posible año de cumplimiento de la meta, pero ya que tuvieron una tendencia ascendente de mortalidad en el periodo 2008-2013, base de la estimación, tampoco podrán cumplir con la meta (Tabla 3).

Discusión

El desarrollo de medicamentos antirretrovirales eficaces contra el VIH ha sido uno de los mayores éxitos de la medicina de finales del siglo XX. A 15 años de su descubrimiento, el VIH/SIDA había dejado ser una sentencia de muerte para convertirse en una enfermedad crónica controlable[19].

Cuando este tipo de tratamientos se utilizó de manera amplia, se logró un impacto espectacular en la reducción del número de muertes a causa del VIH/SIDA en los EE.UU., Brasil, Argentina y otros países europeos. Sin embargo, la mortalidad por VIH/SIDA en México no se ha reducido en la forma esperada[10], y

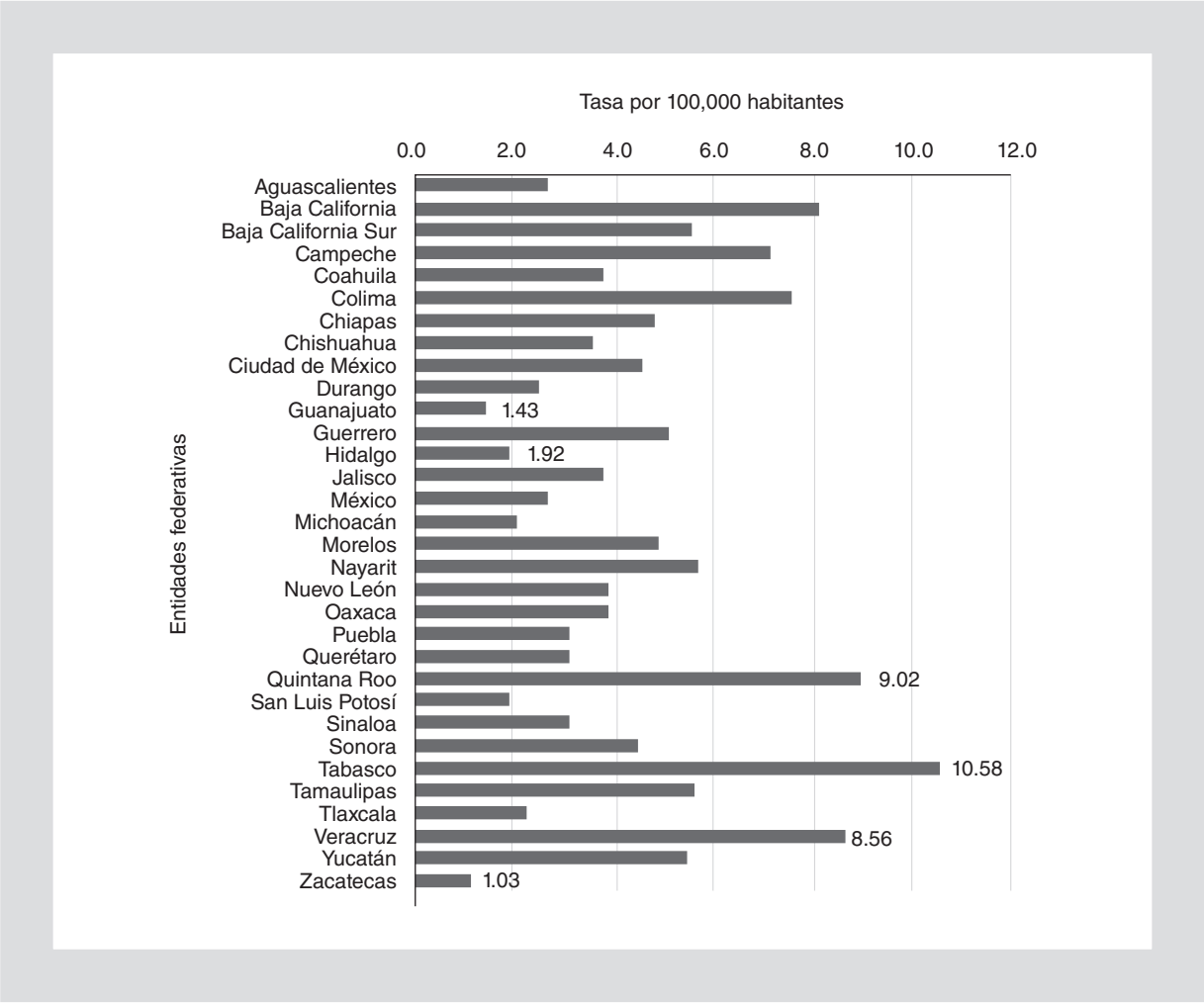


Figura 2. *Mortalidad por SIDA según entidad federativa. México, 2013.*

por lo tanto lo más probable es que no se alcance la meta establecida en los ODM.

Si en México existe acceso universal y gratuito al tratamiento antirretroviral desde el año 2003, ¿por qué no se ha tenido el impacto esperado después de una década? Aunque existe una disminución del 5.3% en la tasa de mortalidad por VIH/SIDA en hombres durante el periodo 2003-2013, la mortalidad no ha disminuido en mujeres, es decir, sigue siendo la misma tasa (1.13 por cada 1,000,000 habitantes): ¿por qué el acceso a los antirretrovirales no ha tenido impacto en las mujeres? Finalmente, ¿por qué se incrementó la tasa de mortalidad en la mitad de las entidades federativas en lugar de disminuir? Por ejemplo, un estudio reciente confirmó que mientras en Ciudad de México la mortalidad por SIDA disminuyó un 59% en el periodo 1990-2011, en Tabasco aumentó un 245% en ese mismo lapso[20].

Como sucede con este tipo de fenómenos epidemiológicos, no existen respuestas únicas y simples, sino que se puede identificar un conjunto de factores que, en mayor o menor medida, pueden estar influyendo de manera negativa.

Un instrumento que ayuda a analizar estos factores es el «continuo de atención» de las personas que viven con VIH, coloquialmente denominado «cascada de atención». Esta idea fue inicialmente concebida por Greenberg, et al.[21] para Washington, D.C.[21], y desarrollada más tarde por Gardner, et al.[22] para los EE. UU. en su conjunto[22]. La cascada de atención permite monitorear la atención médica que reciben las personas desde el momento en que son detectadas con el VIH hasta que logran alcanzar el control virológico. La primera versión de la cascada para México fue presentada en Vancouver en 2014[23], y un año después fue actualizada por el Centro Nacional para la Prevención y

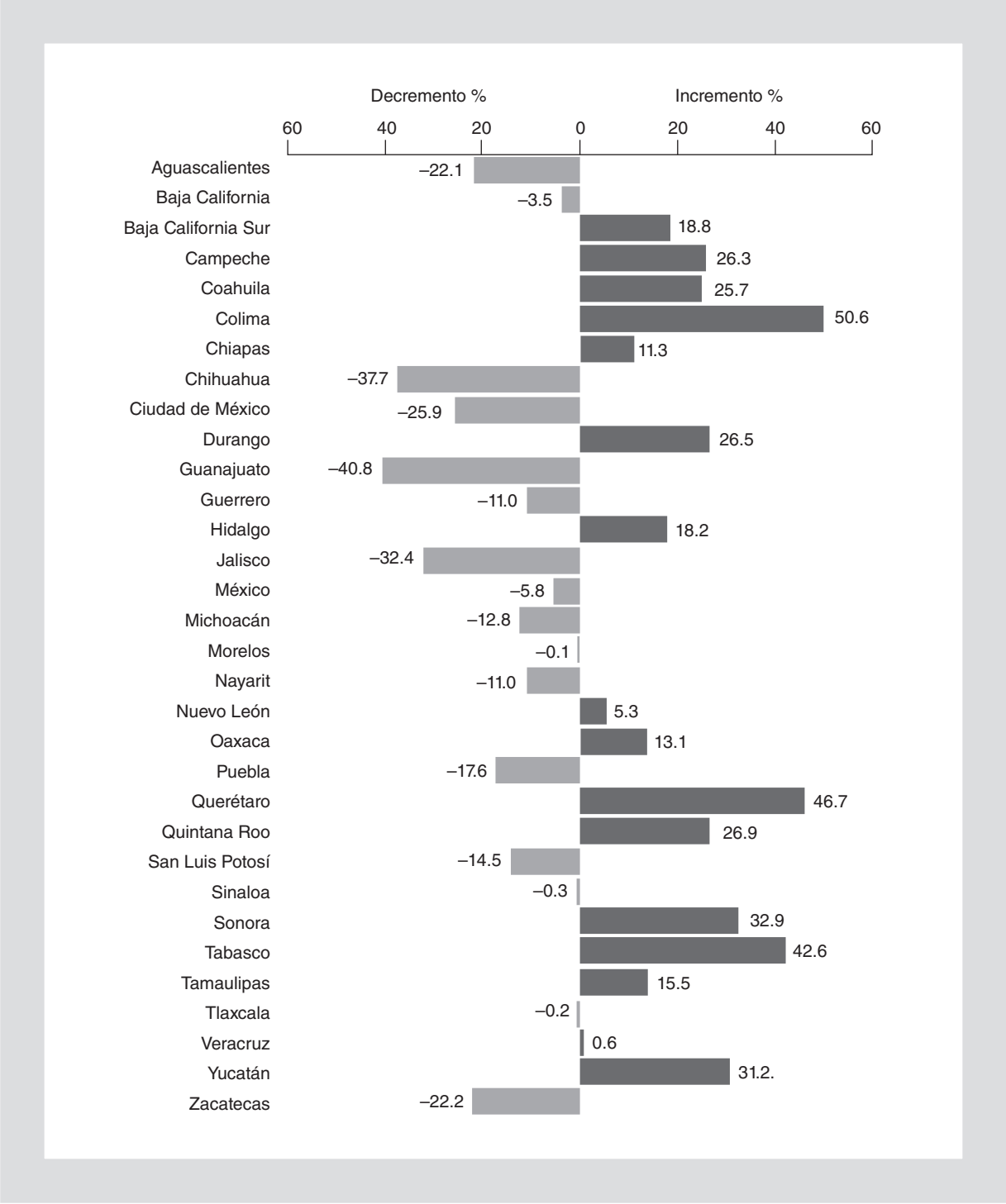


Figura 3. *Porcentaje de incremento/decremento en la mortalidad por SIDA, según entidad federativa. México, 2003-2013.*

el Control del VIH (Censida) y difundida por la Organización Panamericana de la Salud en una publicación regional[24]. Utilizando la información de este instrumento y de algunos estudios adicionales, se pueden destacar seis factores explicativos:

1. *Baja cobertura en la detección de las personas con VIH*. De acuerdo con estimaciones oficiales, en México existían 180,000 personas viviendo con el VIH en el año 2013. Sin embargo, solo 112,663 (63%) habían sido detectadas por los

Tabla 2. Indicadores asociados al VIH/SIDA en los ODM. Avances de México al 2013

	Objetivo/meta	Meta 2015*	Cifra 2013†	Origen de la meta	¿Cómo va México?†
6.A.	Haber detenido y comenzado a reducir, para el año 2015, la propagación del VIH/SIDA				
6.1.	Prevalencia de VIH en población adulta (15 a 49 años)	< 0.6	0.23	Reformulado	Meta cumplida
6.2.	Proporción de la población que usó preservativo en la última relación sexual en hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH)	> 70.0	73.1	Propuesto por México	Meta cumplida
6.11.	Incidencia de SIDA según año de diagnóstico	5.9	6.0	Propuesto por México	A cumplirse en 2015
6.12.	Tasa de mortalidad por VIH/SIDA (por 100,000 habitantes)	3.5	4.2	Propuesto por México	Progreso estancado o deterioro
MMM 6.1.	Porcentaje de adultos y niños con el VIH que se sabe que continúan con el tratamiento 12 meses después de empezar la terapia antirretroviral	90.0	90.9	Metas Más allá del Milenio (MMM)	Meta cumplida
6.B.	Lograr, para el año 2010, el acceso universal al tratamiento del VIH/SIDA de todas las personas que lo necesiten				
6.5.	Proporción de la población portadora del VIH con infección avanzada que tiene acceso a medicamentos antirretrovirales	80.0	82.2 (2012)	Lista oficial de la ONU	A cumplirse en 2015

*Meta establecida en los Objetivos de Desarrollo del Milenio para el año 2015[16].
†Avance de México en el cumplimiento de las metas al 2013[4].

servicios de salud, lo que significa que 67,337 (37%) están infectadas por el VIH y no lo saben[24]. Se trata de una cobertura baja, sobre todo si se compara como países como los EE.UU. y Francia, que tienen coberturas superiores al 80%[25,26]. A pesar de ello, México se ha comprometido con las metas 90-90-90 establecidas por la OMS y el ONUSIDA para el año 2020. Estas metas son las siguientes: el 90% de todas las personas que viven con el VIH conocerá su estado serológico; el 90% de todas las personas diagnosticadas con el VIH recibirán tratamiento antirretroviral; y el 90% de todas las personas que reciban tratamiento antirretroviral lograrán la supresión viral[27]. Sin duda, se trata de metas muy ambiciosas. Por ejemplo, para alcanzar una cobertura de detección del 90% en el año 2013, el número de personas detectadas en México tendría que haber sido 162,000, es decir, casi 50,000 personas adicionales a las detectadas de manera acumulada hasta dicho año. Esto es una brecha enorme. Aunque lo más probable es que México no alcance la meta del 90% en el año 2020, es urgente aumentar significativamente la cobertura de detección en los próximos años. De otro modo, será muy difícil reducir la mortalidad por VIH/SIDA a corto plazo.

2. *Diagnóstico e inicio de tratamiento tardíos en las personas con VIH*. Las personas que son diagnosticadas con el VIH de manera tardía son más propensas a desarrollar el cuadro clínico del SIDA, padecer infecciones oportunistas, tener una menor respuesta al tratamiento antirretroviral y, en consecuencia, un mayor riesgo de morir[28]. De acuerdo con datos del Censida correspondientes al periodo 2008-2013, el 49% de los pacientes que ingresaron a tratamiento antirretroviral en la Secretaría de Salud ya tenían su sistema inmunitario afectado (CD4 < 200 cel/ml), lo que significa que una de cada dos personas ingresó

Tabla 3. Tasas de mortalidad por SIDA según entidad federativa. México, 1993-2013, y proyección a 2015

Entidad federativa	Tasa de mortalidad					Tasa anual de incremento/ decremento				Tasa 2015*	Año ODM†
	1993	1998	2003	2008	2013	1993-98	1998-03	2003-08	2008-13		
Aguascalientes	1.25	2.36	3.48	1.73	2.72	0.22	0.22	−0.35	0.20	3.11	2003
Baja California	5.52	8.67	8.43	8.98	8.13	0.63	−0.05	0.11	−0.17	7.79	>2025
Baja California Sur	1.60	4.32	4.69	7.27	5.57	0.54	0.07	0.52	−0.34	4.89	2019
Campeche	1.67	3.86	5.67	7.29	7.16	0.44	0.36	0.32	−0.03	7.10	> 2025
Coahuila	1.93	2.63	2.95	2.74	3.70	0.14	0.06	−0.04	0.19	4.09	‡
Colima	2.99	5.20	5.04	6.66	7.59	0.44	−0.03	0.32	0.19	7.96	‡
Chiapas	0.67	2.50	4.30	5.48	4.79	0.37	0.36	0.24	−0.14	4.51	2022
Chihuahua	1.94	3.24	5.78	6.29	3.60	0.26	0.51	0.10	−0.54	2.53	2014
Ciudad de México	9.13	8.67	6.16	5.69	4.57	−0.09	−0.50	−0.09	−0.22	4.12	2018
Durango	0.98	1.55	2.01	2.33	2.55	0.11	0.09	0.06	0.04	2.63	2007
Guanajuato	1.20	1.75	2.42	1.71	1.43	0.11	0.13	−0.14	−0.06	1.32	2015
Guerrero	3.19	4.59	5.74	5.47	5.11	0.28	0.23	−0.05	−0.07	4.96	> 2025
Hidalgo	1.54	1.65	1.63	1.65	1.92	0.02	0.00	0.00	0.05	2.03	2015
Jalisco	5.80	5.67	5.54	3.87	3.75	−0.03	−0.03	−0.33	−0.02	3.70	2023
México	4.67	3.86	2.79	2.99	2.63	−0.16	−0.21	0.04	−0.07	2.48	2015
Michoacán	1.55	2.19	2.30	1.85	2.01	0.13	0.02	−0.09	0.03	2.07	2012
Morelos	5.10	5.68	4.91	4.96	4.91	0.12	−0.15	0.01	−0.01	4.89	> 2025
Nayarit	3.17	3.67	6.39	5.67	5.69	0.10	0.54	−0.14	0.00	5.69	‡
Nuevo León	2.93	3.91	3.71	4.18	3.91	0.20	−0.04	0.09	−0.06	3.80	2020
Oaxaca	1.12	3.53	3.42	5.26	3.86	0.48	−0.02	0.37	−0.28	3.31	2015
Puebla	4.29	4.34	3.72	3.60	3.07	0.01	−0.12	−0.02	−0.11	2.85	2011
Querétaro	1.12	2.34	2.14	1.85	3.14	0.24	−0.04	−0.06	0.26	3.65	‡
Quintana Roo	3.23	4.17	7.11	7.37	9.02	0.19	0.59	0.05	0.33	9.69	‡
San Luis Potosí	1.54	1.52	2.25	2.66	1.92	0.00	0.15	0.08	−0.15	1.63	2012
Sinaloa	1.85	2.78	3.11	4.23	3.10	0.19	0.07	0.22	−0.23	2.65	2013
Sonora	1.21	2.68	3.35	4.22	4.45	0.29	0.13	0.17	0.05	4.55	‡
Tabasco	0.92	4.49	7.42	10.26	10.58	0.72	0.59	0.57	0.06	10.71	‡
Tamaulipas	1.71	2.55	4.92	5.65	5.63	0.17	0.47	0.15	0.00	5.63	>2025
Tlaxcala	1.94	2.67	2.26	1.91	2.25	0.15	−0.08	−0.07	0.07	2.39	2010
Veracruz	2.68	5.26	8.59	10.29	8.65	0.52	0.67	0.34	−0.33	7.99	>2025
Yucatán	5.03	5.63	4.17	5.87	5.47	0.12	−0.29	0.34	−0.08	5.32	>2025
Zacatecas	1.05	0.84	1.33	1.35	1.03	-0.04	0.10	0.01	−0.06	0.90	2010
Total nacional	3.43	4.14	4.40	4.66	4.19	0.14	0.05	0.05	-0.09	4.01	2020

Tasa por 100, 000 habitantes.
*Tasa estimada para el año 2015 según el incremento/decremento de la mortalidad en el periodo 2008-2013.
†Año en que la entidad logró o logrará la tasa de 3.5 × 100,000 habitantes comprometida por México en los ODM.
‡No fue posible estimar la tasa de mortalidad para el año 2015 en las siete entidades señaladas, ya que tuvieron una tasa superior a la meta de los ODM en 2013, además de una tendencia ascendente de la mortalidad en los últimos 5 años.

a tratamiento de manera tardía; sin embargo, es importante señalar que hubo una reducción global del 10% en el inicio tardío entre el año 2008 (53%) y el 2013 (45.6%). Por sexo, la proporción de hombres con inicio tardío (53%) superó significativamente a la proporción de mujeres (39%)[29]. Otro estudio realizado con la misma fuente de información, pero complementado con una encuesta representativa de los sitios de atención médica, encontró que el diagnóstico tardío y el inicio tardío del tratamiento son los factores determinantes más importantes en la mortalidad temprana a causa del SIDA, ya que sumados con los valores de la carga viral explican el 44.4% de la variabilidad en la mortalidad temprana entre los diferentes centros de atención médica[30]. Bajo el contexto anterior, si continúa la tendencia positiva en el diagnóstico y el tratamiento oportunos, se puede esperar que México logre una disminución significativa en la mortalidad por VIH/SIDA en los próximos años.

3. *Deficiente vinculación de las personas detectadas con VIH con los servicios de salud*. Otro grupo está formado por las personas que fueron diagnosticadas con el VIH y su vinculación con los servicios de salud. Se ha estimado que solo el 86% (97,000/112,663) de las personas detectadas con VIH están bajo control médico o en tratamiento antirretroviral[24]. Se ha perdido el seguimiento de más 15,000 personas viviendo con el VIH. Para mostrar la importancia de este factor, un estudio realizado con pacientes de la Secretaría de Salud en el periodo 2008-2012 encontró una mortalidad temprana por SIDA muy elevada (58.9% de todas las muertes registradas), y que el principal factor explicativo era el inicio tardío del tratamiento, debido a una detección tardía o a una vinculación deficiente con los servicios de salud una vez realizado el diagnóstico[31]. Otro estudio realizado en tres hospitales especializados de Ciudad de México encontró que, de las 128 muertes identificadas por causa del SIDA en el periodo del 1 de enero de 2010 al 30 de junio de 2013, el 18% de las personas que murieron llegó al internamiento sin diagnóstico de VIH, el 51% tenía menos de 6 meses de haber sido diagnosticadas y el 40.5% no había recibido tratamiento antirretroviral previo. El estudio concluye que el 57% de las muertes pudieron haberse evitado con una vinculación más temprana a la atención médica y un tratamiento antirretroviral oportuno[32].
4. *Baja cobertura de personas recibiendo tratamiento antirretroviral*. Se ha estimado que únicamente el 49% de las personas que viven con el VIH se encuentra recibiendo tratamiento antirretroviral[24]; es decir, que más de la mitad no lo reciben y, por lo tanto, están en riesgo de morir a causa del VIH/SIDA. Por ejemplo, un estudio de mortalidad por VIH/SIDA realizado en Veracruz, la entidad federativa con la segunda tasa más elevada del país, encontró que el 50.2% de las personas sin seguridad social que murieron por SIDA en el periodo 2009-2012 no recibieron tratamiento antirretroviral en la Secretaría de Salud[33]. Aunque los resultados corresponden a una sola entidad federativa, es de esperar que este fenómeno ocurra, en mayor o menor medida, en todas las entidades del país. De confirmarse lo anterior, este podría ser uno de los principales factores que explique por qué la mortalidad por VIH/SIDA no se ha reducido en la forma esperada en México, a pesar del acceso universal al tratamiento.
5. *Deficiente prescripción de antirretrovirales*. Uno de los pocos estudios realizados en México encontró una deficiente prescripción terapéutica en más del 50% de los casos analizados[34]. Aunque está situación corresponde a los primeros años del acceso universal, es muy probable que la experiencia de los médicos tratando a personas con VIH, así como la supervisión de los esquemas de tratamiento realizada por el Censida en los últimos 3 años, hayan disminuido las prescripciones médicas no adecuadas. Sin embargo, se requieren nuevos estudios para valorar si continúa siendo un factor relevante.
6. *Bajo porcentaje de éxito terapéutico.* El objetivo final de la terapia antirretroviral es lograr que la presencia del VIH en la sangre disminuya a valores tan bajos que la prueba de laboratorio la clasifique como «indetectable» (carga viral < 40 copias/ml). Por lo tanto, el VIH ya no afectará el sistema inmunitario del paciente, y además actuará como un mecanismo de prevención, ya que difícilmente podrá trasmitirlo a otra persona. En México, solo una de cada tres personas con VIH (33%) ha logrado una carga viral indetectable[24]. El éxito terapéutico es muy bajo, sobre todo si se compara con países como Francia y el Reino Unido, donde el éxito terapéutico se logra en el 52 y el 58% de las personas viviendo con VIH, respectivamente[26,35].

Además, existen otros factores más difíciles de analizar y cuantificar, pero que también podrían tener un impacto: el estigma y la discriminación hacia las personas con VIH, tanto social como familiar y de parte del personal de salud; la negación de la enfermedad y el rechazo a iniciar tratamiento antirretroviral; las barreras geográficas, económicas y sociales que existen para el acceso a los servicios de salud; y la falta de una adecuada capacitación en algunos sectores de los médicos tratantes.

Las reflexiones anteriores y los estudios citados revelan un creciente interés de la comunidad científica en analizar este fenómeno. Sin embargo, desde nuestro punto de vista, aún se requieren otros estudios que permitan cuantificar el peso que tiene cada factor, de manera aislada o combinada, en las tasas de mortalidad por VIH/SIDA en México.

En suma, México agregó el indicador de mortalidad por VIH/SIDA dentro de los ODM con una meta ambiciosa. Y aunque lo más probable es que no pueda alcanzarse en el año 2015, la existencia de la meta fue una medida estratégica que logró colocar el tema de la atención integral de las personas con VIH en la agenda de las instituciones de salud, como condición necesaria para la reducción de la mortalidad por VIH/SIDA en un momento histórico en que se tenía un sistema de atención incipiente.

Finalmente, hay que señalar que este trabajo tiene dos limitaciones importantes. La primera es que se basa en las defunciones por VIH/SIDA reconocidas oficialmente por el INEGI, es decir, no considera el subregistro de las muertes por VIH/SIDA debido a una mala clasificación de la causa de defunción. Un estudio reciente realizó el ejercicio de corregir la mala clasificación de las defunciones por VIH/SIDA y llegó a la conclusión de que en México se han acumulado 107,981 muertes por VIH/SIDA entre 1983 y 2012, es decir, un 11% más que el total de muertes reportadas por el INEGI[36]. Lo anterior muestra que es muy probable que la mortalidad por VIH/SIDA sea más alta que la reconocida oficialmente.

La segunda limitación es el indicador de los ODM, que utiliza la tasa cruda de mortalidad por VIH/SIDA, pese a que la epidemiología siempre recomienda utilizar tasas ajustadas. De haberse realizado el ajuste por edad para hombres y mujeres, las tasas de mortalidad por SIDA hubieran sido mayores. Por ejemplo, el último estudio citado refiere que, para el año 2012, la tasa ajustada de mortalidad por VIH/SIDA en México sería de 4.8 defunciones por 100,000 habitantes[36]. Si se compara esta cifra con la tasa bruta de mortalidad calculada en este estudio (4.25 por 100,000 habitantes), resulta un 13% superior.

Conclusiones

Nuestras proyecciones indican que México no alcanzará la meta de reducción de mortalidad por VIH/SIDA establecida en los ODM. Tampoco lo conseguirá el 60% de las entidades federativas. Existen diversas explicaciones sobre las causas que han propiciado que la mortalidad por VIH/SIDA en México no haya disminuido en la forma esperada, las cuales confirman la necesidad urgente de incrementar la cobertura de la detección oportuna de personas con VIH; vincular eficientemente a las personas detectadas con los servicios de salud; mejorar la retención y adherencia terapéutica de los pacientes en tratamiento; mejorar la capacitación médica para que la prescripción terapéutica cada vez sea mejor; y finalmente, incrementar el porcentaje de personas con supresión viral. En suma, aún queda un largo camino por recorrer.

Bibliografía

1. United Nations. United Nations Millennium Declaration. Resolution 55/2 adopted by the General Assembly, 8 September 2000. 2000. (Consultado el 24/3/2015.) Disponible en: http://www.un.org/millennium/declaration/ares552e.htm
2. Naciones Unidas. Podemos erradicar la pobreza: Objetivos de Desarrollo del Milenio y más allá de 2015. 2015. (Consultado el 20/2/2015.) Disponible en: http://www.un.org/es/millenniumgoals/
3. Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo del Milenio: Informe de 2014. Nueva York: Naciones Unidas; 2014.
4. CTESIODM. Los Objetivos de Desarrollo del Milenio en México: informe de avances 2013. México: Comité Técnico Especializado del Sistema de Información de los Objetivos de Desarrollo del Milenio; 2014.
5. Palella F, Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Satten G. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998;338:853-60.
6. Holtgrave D. Causes of the decline in AIDS deaths, United States, 1995-2002: prevention, treatment or both? Int J STD AIDS. 2005;16:777-81.
7. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio M. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Lancet. 2003;362:22-9.
8. Chequer P, Cuchí P, Mazin R, Calleja JM. Access to antiretroviral treatment in Latin American countries and the Caribbean. Aids. 2002;16:S50-7.
9. Uribe Zúñiga P, Magis Rodríguez C, Egremy Mendívil G, Arellano Delgado LM, Hernández Tepichín G. Respuesta institucional al VIH/SIDA. En: Alarcón Segovia D, Ponce de León Rosales S, editores. El SIDA en México: veinte años de la epidemia. México: El Colegio Nacional; 2003. p. 203-68.
10. Censida. Programa especial del VIH, SIDA e ITS, 2013-2018. México: Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA; 2014.
11. Bravo-García E, Ortiz-Pérez H. Ten years after: universal access to HAART but AIDS mortality has not decline in Mexico from 2003 to 2012 and Millennium Development Goal (MDG) are far away. Paper presented at: IAS 2014 - 20th International AIDS Conference 2014. Melbourne, Australia: July 20-25 2014; Abstract A-641-0179-09696.
12. INEGI. Mortalidad: microdatos - descarga. 2015. (Consultado el 12/1/2015.) Disponible en: http://www3.inegi.org.mx/sistemas/microdatos/encuestas.aspx?c=33398&s=est
13. OPS. Clasificación Internacional de Enfermedades: novena revisión. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1975.
14. OPS. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud: décima revisión. CIE-10. Lista de categorías. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1995.

15. DGIS. Lista mexicana para la selección de las principales causas de mortalidad. 2015. (Consultado el 1/4/2015.) Disponible en: http://www.dgis.salud.gob.mx/descargas/pdf/lista_mexicana.pdf. Accessed 01/04/2015.
16. SIODM. Objetivos de Desarrollo del Milenio. 2015; Disponible en: http://www.objetivosdedesarrollodelmilenio.org.mx
17. CONAPO. Proyecciones de la población 2010-2050. 2012. (Consultado el 8/9/2014.) Disponible en: http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones
18. CONAPO. Proyecciones de la población de México 2010-2050: documento metodológico. México: Consejo Nacional de Población; 2012.
19. Matic S, Lazarus JV, Donoghoe MC. HIV/AIDS in Europe: moving from death sentence to chronic disease management. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Europe; 2006.
20. Hernandez-Avila JE, Palacio-Mejia LS, Hernandez-Romieu A, Bautista-Arredondo S, Sepulveda Amor J, Hernandez-Avila M. Effect of universal access to antiretroviral therapy on HIV/AIDS mortality in Mexico 1990-2011. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;69:e100-8.
21. Greenberg AE, Hader SL, Masur H, Young AT, Skillicorn J, Dieffenbach CW. Fighting HIV/AIDS in Washington, D.C. Health Aff (Millwood). 2009;28:1677-87.
22. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. Clin Infect Dis. 2011;52:793-800.
23. Magis-Rodríguez C, Saavedra J, Bravo-García E. Engagement in HIV care spectrum: the treatment cascade in Mexico. 4th Treatment as Prevention Workshop; 2014. Vancouver, BC, Canada; April 1-4, 2014.
24. PAHO. 2014 Antiretroviral treatment in the spotlight: a public health analysis in Latin America and the Caribbean. Washington: Pan American Health Organization; 2014.
25. Centers for Disease Control and Prevention. HIV in the United States: the stages of care. Atlanta: CDC; 2012.
26. Supervie V, Costagliola D. The spectrum of engagement in HIV care in France: strengths and gaps. Paper presented at: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2013. Atlanta, USA; March 2013: Abstract # 1030.
27. UNAIDS. 90-90-90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneve: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2014.
28. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;46(Suppl 1):S3-8.
29. Magis-Rodríguez CL, Villafuerte-García A, Cruz-Flores RA, Uribe-Zúñiga P. Inicio tardío de terapia antirretroviral en México. Salud Publica Mex. 2015;57(Supl 2):127-34.
30. Bautista-Arredondo S, Serván-Mori E, Silverman-Retana O, et al. Exploración del rol de la oferta de servicios para explicar la variación de la mortalidad por SIDA en México. Salud Publica Mex. 2015;57(Supl 2):153-62.
31. Silverman-Retana O, Bautista-Arredondo S, Serván-Mori E, Lozano R. Mortalidad temprana por SIDA en México durante el periodo 2008-2012. Salud Publica Mex. 2015;57(Supl 2):119-26.
32. Martín-Onraet A, Piñeirua-Menéndez A, Perales-Martínez D, et al. Mortalidad hospitalaria en pacientes con infección por VIH: a diez años del acceso universal a TARAA en México. Salud Publica Mex. 2015;57(Supl 2):163-70.
33. Bravo-García E. Análisis de la mortalidad por SIDA en Veracruz 1998-2012. México; 2015. [Reporte de investigación no publicado.]
34. Bautista-Arredondo S, Mane A, Bertozzi SM. Economic impact of antiretroviral therapy prescription decisions in the context of rapid scaling-up of access to treatment: lessons from Mexico. Aids. 2006;20:101-9.
35. Delpech V, Brown AE, Conti S, Polavarapu V, Yin Z. Reducing onward transmission: viral suppression among key population groups living with HIV in the United Kingdom. Paper presented at: 19th Annual Conference of the British HIV Association (BHIVA) 2013. Manchester Central Convention Complex; 16-19 April 2013.
36. Cahuana-Hurtado L, Chilian-Herrera O, Bautista-Arredondo S, et al. Corrección de la mala clasificación de las muertes por SIDA en México. Análisis retrospectivo de 1983 a 2012. Salud Publica Mex. 2015;57(Supl 2):142-52.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:831-5

Presencia de lactoferrina (LF) en la esporotricosis linfocutánea. Péptido antimicrobiano unido a levaduras

Alejandro Palma-Ramos[1], Laura E. Castrillón-Rivera[1], María Elisa Vega-Mémije[2], Roberto Arenas-Guzmán[3] y Lucía Rangel-Gamboa[4]*

[1]Laboratorio de Inmunopotenciadores, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco; [2]Subdirección de Investigación, Hospital General Dr. Manuel Gea González; [3]Servicio de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González; [4]Departamento de Ecología de Agentes Patógenos, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Ciudad de México, México

Resumen

La esporotricosis es una micosis subcutánea frecuente en América Latina cuyos agentes causales son hongos dimórficos pertenecientes al complejo de especies crípticas Sporothrix schenckii. *La infección se adquiere por la inoculación traumática de material orgánico contaminado. La respuesta inmune del huésped incluye la quimiotaxis de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y la liberación de sus componentes granulares. La LF es una proteína perteneciente a la familia de las transferrinas que se encuentra presente dentro de las estructuras granulares. Se considera que afecta al crecimiento y desarrollo de agentes infecciosos, incluyendo bacterias y hongos. La expresión de LF en la esporotricosis no ha sido reportada previamente.* **Objetivo:** *Determinar la expresión de LF usando la técnica de inmunohistoquímica en la esporotricosis humana.* **Material y métodos:** *Se realizó una búsqueda en los archivos del Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González durante un periodo de cinco años; se seleccionaron los casos con diagnóstico de esporotricosis confirmado por biopsia y/o cultivo positivo.* **Resultados:** *Se identificaron seis casos, de los cuales sólo tres contaban con material biológico suficiente. En todos los casos se detectó la presencia de LF alrededor de las estructuras fúngicas.*

PALABRAS CLAVE: *Inmunidad innata. Lactoferrina.* Sporothrix schenckii.

Abstract

Sporotrichosis is a common subcutaneous mycosis in Latin America, produced by dimorphic fungi belong to Sporothrix schenckii complex of cryptic species. Infection is acquired by traumatic inoculation with contaminated organic material. Host immune response includes polymorphonuclear neutrophils chemotaxis and release of granular components. Lactoferrin is a protein member of the transferrin family of iron-binding proteins, present inside polymorphonuclear granular structure, and has been reported to affect growth and development of infectious agents, including fungal organisms. Nevertheless, lactoferrin expression in sporotrichosis infections has not been reported yet. **Objective:** *To determine the expression of lactoferrin using immunohistochemical staining in sporotrichosis human infection.* **Material and methods:** *The dermatology department's files during a period of five years were reviewed; cases with a diagnosis of sporotrichosis were selected and lactoferrin*

Correspondencia:
*Lucía Rangel-Gamboa
Departamento de Ecología de Agentes Patógenos
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Av. Calzada de Tlalpan, 4800
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan
C.P. 14080, Ciudad de México, México
E-mail: draluciarangel@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 15-07-2015
Fecha de aceptación: 02-08-2015

immunostaining was performed when enough biological material was available. **Results:** *Three cases with a diagnosis of sporotrichosis and adequate biological material on paraffin block were identified. In all cases, lactoferrin immunostaining was positive around yeast cell.* (Gac Med Mex. 2016;152:831-5)

Corresponding author: *Lucía Rangel-Gamboa, raluciarangel@yahoo.com.mx*

KEY WORDS: *Innate immunity. Lactoferrin. Sporothrix schenckii.*

Introducción

La esporotricosis es una micosis subcutánea frecuente en México y con una alta prevalencia en Latinoamérica[1-4] que se adquiere por la inoculación traumática de material orgánico contaminado[5]. La respuesta inmune del huésped incluye la quimiotaxis de PMN y la subsecuente liberación de sus componentes granulares[6]. La respuesta inmune innata es crucial en el control del crecimiento del patógeno y la activación subsecuente de la inmunidad adaptativa[7]. La primera línea de defensa de la inmunidad innata la constituyen las barreras naturales que separan el organismo del medio ambiente (piel y mucosas); en estos tejidos se producen sustancias antimicrobianas[8]. Una vez se introduce el hongo en el hospedero, enfrenta una serie de mecanismos de defensa que incluyen el reconocimiento por parte de los receptores celulares, la interacción con péptidos antimicrobianos (PAM) y la fagocitosis, entre otros[9]. En la actualidad, se considera que los PAM poseen propiedades antimicrobianas directas; además, activan y coordinan múltiples componentes de la repuesta innata y adaptativa. Entre los PAM mejor caracterizados se encuentran las β-defensinas, las catelicidinas, la LF, la lisozima, las perforinas, etc.[10].

La LF se considera un PAM importante que participa en la respuesta inmune contra virus, bacterias y hongos[11-13]. Es una proteína transportadora de hierro que no posee grupo hemo, es miembro de la familia de las transferrinas[14] y se caracteriza por su gran afinidad al hierro, incluso en Ph muy ácido. Si bien se ha identificado la presencia de LF en la respuesta inmune contra *Candida albicans*, no se ha reportado en otros hongos. El objetivo de este trabajo fue identificar la expresión de LF en cortes histológicos obtenidos de pacientes con esporotricosis.

Material y método

El presente trabajo fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes y se realizó cumpliendo lo estipulado en la declaración de Helsinki. Se revisaron los expedientes del Servicio de Dermatopatología de un periodo de cinco años (2003-2008). Se incluyeron los casos con diagnóstico de esporotricosis confirmado por estudio histológico y/o cultivo (Fig. 1). En todos los casos se descartaron otras infecciones cutáneas como causa de las lesiones clínicas. Se excluyeron tres casos que no contaban con suficiente material biológico. Los cortes histológicos fueron revisados de manera independiente por dos observadores. A continuación se describe la técnica para realizar las tinciones:

- Tinción con hematoxilina-eosina.

Se utilizó hematoxilina de Harris durante 1 min para teñir el tejido; posteriormente se lavó con agua. Para diferenciar se utilizó alcohol ácido, se lavó y seguidamente se aplicó agua amoniacal para virar; se lavó y tiñó nuevamente con eosina por 30 s; se deshidrató y se montó.

- Técnica para la detección de LF por inmunohistoquímica.

Para la detección de la LF se utilizó el *Cell and tissue staining kit goat kit HRP-AEC System* (catálogo núm. CTS009) de R&D Systems; el anticuerpo primario fue la inmunoglobulina G policlonal anti-LF humana, elaborada en cabra, a una concentración de 200 µg/ml, de los laboratorios Santa Cruz Biotechnology.

Resultados

Los cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina confirmaron los reportes previos encontrados en los expedientes clínicos y mostraron imágenes compatibles con esporotricosis, que se caracterizan por un infiltrado inflamatorio granulomatoso crónico, compuesto por histiocitos epitelioides, con o sin presencia de células gigantes multinucleadas; en el centro del granuloma se observaron colecciones de neutrófilos[15,16]. Sólo en el caso 3 se evidenciaron cuerpos asteroides. La tinción con LF en un caso facilitó y en los otros mejoró la visualización de las levaduras (Fig. 2). Concomitantemente, utilizando la detección con inmunofluorescencia, se encontró la presencia en el infiltrado

Figura 1. *Imagen clínica: esporotricosis linfocutánea.*

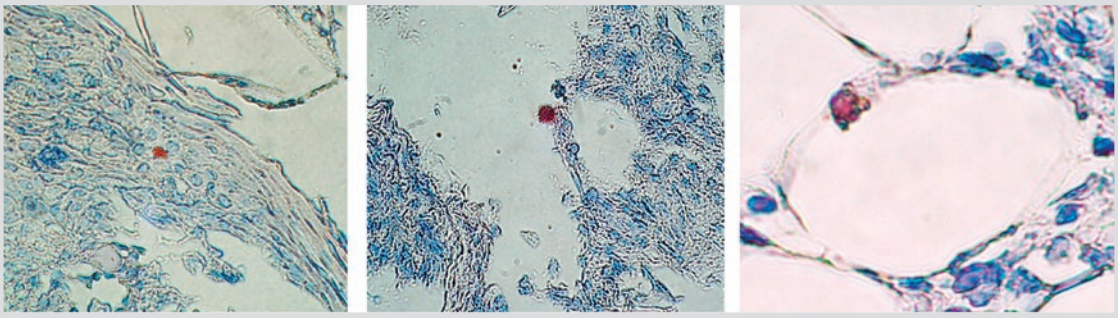


Figura 2. *Tinción de inmunohistoquímica para LF en epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo (cada foto corresponde a un paciente diferente).*

inflamatorio de linfocitos de tipo CD4+ en la epidermis, alrededor de las estructuras vasculares dérmicas y en el tejido celular subcutáneo (Fig. 3).

Discusión

La LF forma parte de la respuesta inmune innata y constituye un puente entre ésta y la respuesta adaptativa. Entre los mecanismos de acción reportados contra las bacterias se encuentran la permeabilización de la membrana, el secuestro del ion Fe^{3+}, la inhibición del crecimiento bacteriano y de la expresión de factores de virulencia[17,18]. La función bactericida de la LF se atribuye a su asociación directa sobre la superficie bacteriana. En bacterias gramnegativas su unión al lipopolisacárido daña la membrana externa[19]; en otras bacterias previene la adhesión a las células del huésped. Su acción en los hongos se reportó para *Candida* spp. Se describieron dos mecanismos antifúngicos: el secuestro del ion Fe^{3+} y los cambios en la permeabilidad de la membrana, de forma similar a lo que ocurre en las bacterias[20-22]. Las acciones sobre la membrana

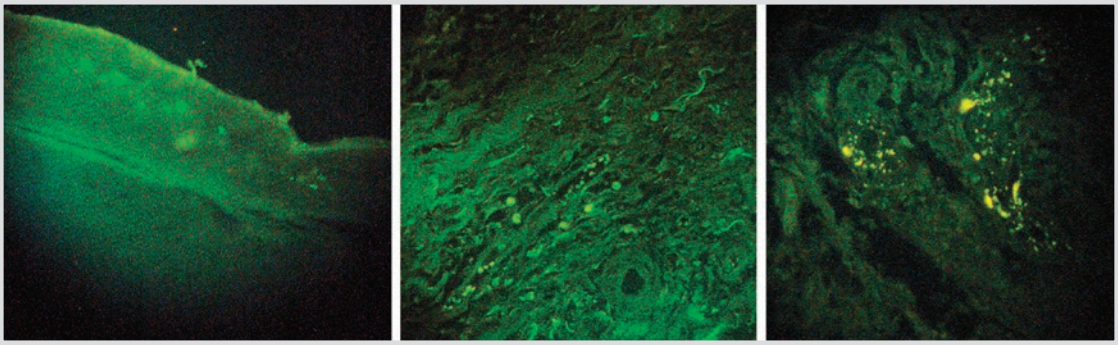


Figura 3. *Linfocitos CD4 presentes en epidermis, dermis y perivasculares.*

celular se observaron tanto con LF bovina como con LF humana y con péptidos derivados de éstas. Por ejemplo, utilizando un péptido constituido por los ocho primeros residuos del extremo N-terminal de LF bovina, se observó la unión al lípido A, presente en la membrana citoplasmática de una cepa multirresistente de *Candida* sp, lo que indujo la permeabilización de la membrana fúngica[23]. Otro efecto reportado fue la diferenciación de monocitos a macrófagos, acompañada de un aumento en el reconocimiento de patógenos[24]. Por otra parte, en condiciones experimentales, se asoció la acción de la LF con la activación de una respuesta inmune polarizada de tipo Th-1[25]. Se considera que la LF favorece la maduración de las células dendríticas y la activación de las células T. La administración oral de LF aumenta la producción de interleucina 8, interleucina 10 e interferón γ en los linfocitos del epitelio intestinal y en los nódulos linfáticos mesentéricos; así mismo, aumenta el número de linfocitos CD4 y CD8 y de células *natural killer*. En el intestino delgado aumenta la expresión de NOD-2 (*nucleotide-Binding oligomerization, domain containing-2*), interferón β e interleucina 12p40[26]. Desde el punto de vista clínico, los beneficios reportados de la administración oral de LF incluyen una mejoría en la microflora intestinal, un aumento de la ferritina sérica y el hematocrito, y una disminución de la presentación de enfermedades del tracto respiratorio bajo. En lo referente a las infecciones cutáneas, en modelos animales, la administración de LF ha demostrado efectos benéficos en el herpes virus y la candidiasis oral[27], mientras que en humanos un estudio doble ciego demostró un efecto benéfico en *tinea pedis*.

En los casos de esporotricosis reportados en el presente trabajo se encontró la presencia de LF en la superficie de las levaduras de *S. schenckii* y de linfocitos CD4+ en la reacción granulomatosa presente en los tejidos circundantes, de forma similar a lo reportado para otros microorganismos[28]. Ello sugiere que la LF se une a la pared fúngica. Sin embargo, la composición de la pared en *S. schenckii* difiere de *Candida* sp[29], por lo que probablemente en este caso actúe más como un marcador de quimiotaxis y/o inductor de la diferenciación de monocitos a macrófagos que como un fungicida directo.

En la actualidad, se encuentran en desarrollo diversos PAM derivados de la LF que presentan una actividad variable contra *C. albicans* y en modelos *in vitro* de membranas fúngicas. Algunos péptidos derivados de la LF pueden alterar la distribución de las partículas dentro de la membrana afectando a su morfología y facilitando su destrucción[30-32]. Los análisis de eficacia y toxicidad de la LF y/o sus derivados peptídicos, en las diversas modalidades de administración (cutánea o sistémica), parecen prometedores para la generación de nuevos fármacos antifúngicos.

Conclusión

La LF está presente y adherida en las levaduras de *S. schenckii*, lo que sugiere su acción fungistática y su participación en la respuesta inmune innata en la esporotricosis.

Bibliografía

1. Campos P, Arenas R, Coronado H. Epidemic cutaneous sporotrichosis. Int J Dermatol. 1994;33(1):38-41.
2. Coti IA. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. Mycopathologia. 1989;108(2):113-6.

3. Bada-del-Moral M, Arenas R, Ruiz J. Esporotricosis en Veracruz. Estudio de cinco casos. Dermatol Rev Mex. 2007;51:9-13.
4. Oliveira M, Almeida R, Muniz M, Gutierrez M, Zancope R. Phenotypic and Molecular Identification of Sporothrix isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. Mycopathologia. 2011;172(4):257-67.
5. Nicot J, Mariat F. [Morphological characteristics and systematic position of Sporothrix schenkii, the causative agent of human sporotrichosis]. Mycopathol Mycol Appl. 1973;49(1):53-65.
6. Traynor TR, Huffnagle GB. Role of chemokines in fungal infections. Med Mycol. 2001;39(1):41-50.
7. Loures FV, Pina A, Felonato M, Araújo EF, Leite KR, Calich VL. Toll-like receptor 4 signaling leads to severe fungal infection associated with enhanced proinflammatory immunity and ampaired expansion of regulatory T cells. Infect Immun. 2010;78(3):1078-88.
8. Traynor TR, Huffnagle GB. Role of chemokines in fungal infections. Med Mycol. 2001;39(1):41-50.
9. Blanco JL, Garcia ME. Immune response to fungal infections. Vet Immunol Immunopathol. 2008;125(1-2):47-70.
10. Schauber J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. J Allergy ClinImmunol. 2008;122(2):261-6.
11. Schaible UE, Collins HL, Priem F, Kaufmann SH. Correction of iron overload defect in β-2microglobulin knockout mice by lactoferrina abolishes their susceptibility to tuberculosis. J Exp Med. 2002;196(11): 1507-13.
12. Rodriguez-Franco DA, Vazquez-Moreno L, Ramos-Clamont G. [Antimicrobial mechanisms and potential clinical application of lactoferrin]. Rev Latinoam Microbiol. 2005;47(3-4):102-11.
13. Drago-Serrano M. Actividades antibacterianas de la lactoferrina. Enf Inf Microbiol. 2006;26:58-63.
14. Gonzalez-Chávez SA, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications. Int J Antimicrob Agents. 2009;33(4):301.e1-8.
15. Barhill R, Crowson N. Dermatopathology. 2.ª ed. McGraw-Hill; 2004. p. 496.
16. Lurie HI. Histopathology of sporotrichosis. Notes on the nature of the asteroid body. Arch Pathol. 1963;75:421-37.
17. Parrow NL, Fleming RE, Minnick MF. Sequestration and Scavenging of Iron in Infection. Infect Immun. 2013;81(10):3503-14.
18. Skaar EP. The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. PLoS Pathogens. 2010;6(8):e1000949.
19. Drago-Serrano ME, Garza-Amaya M, Serrano-Luna JS, Campos-Rodriguez R. Lactoferrin-lipopolysaccharide (LPS) binding as key to antibacterial and antiendotoxic effects. IntImmunopharmacol. 2012;12(1): 1-9.
20. Kirkpatrick CH, Green I, Rich RR, Schade AI. Inhibition of growth of Candida albicans by iron-unsaturated lactoferrina: relation to host-defense mechanisms in chronic mucocutaneous candidiasis. J Infect Dis. 1971;124(6):539-44.
21. Bellamy W, Wakabayashi H, Takase M, Kawase K, Shimamura S, Tomita M. Killing of Candida albicans by lactoferricin B, a potent antimicrobial peptide derived from the N-terminal region of bovine lactoferrina. Med MicrobiolImmunol. 1993;182(2):97-105.
22. Samaranayake YH, Samaranayake LP, Wu PC, So M. The antifungal effect of lactoferrina and lysozyme on Candida krusei and Candida albicans APMIS. 1997;105(11):875-83.
23. Mishra B, Leishangthem GD, Gill K, et al. A novel antimicrobial peptide derived from modified N-terminal domain of bovine lactoferrina: Design, synthesis, activity against multidrug-resistant bacteria and Candida. Biochim Biophys Acta. 2013;1828(2):677-86.
24. Van der Does AM, Bogaards SJ, Ravensbergen B, Beekhuizen H, van Dissel JT, Nibbering PH. Antimicrobial peptide hLF1-11 directs granulocyte-macrophage colony-stimulating factor- driven monocyte differentiation toward macrophages with enhanced recognition and clearance of pathogens. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(2):811-6.
25. Spadaro M, Caorsi C, Ceruti P, et al. Lactoferrin, a major defense protein of innate immunity, is a novel maturation factor for human dendritic cells. FASEB J. 2008;22(8):2747-57.
26. Tomita M, Wakabayashi H, Shin K, Yamauchi K, Yaeshima T, Iwatsuki K. Twenty-five years of research on bovine lactoferrin applications. Biochimie. 2009;91(1):52-7.
27. Takakura N, Wakabayashi H, Ishibashi H, et al. Effect of orally administered bovine lactoferrina on the immune response in the oral candidiasis murine model. J Med Microbiol. 2004;53(Pt 6):495-500.
28. Palma A, Castrillon L, Espinosa V, Becerril D, Padilla M, Arenas-Guzman R. Existencia de lactoferrina en granos de micetoma: estudio de ocho actinomicetomas humanos. Dermatol Rev Mex. 2014;58:142-9.
29. Martinez-Álvarez JA, Pérez-García LA, Flores-Carreón A, Mora-Montes HM. The immune response against Candida spp. and Sporothrix-schenckii. Rev Iberoam Micol. 2014;31(1):62-6.
30. Bolscher J, Nazmi K, van Marle J, van't Hof W, Veerman E. Chimerization of lactoferricin and lactoferrampin peptides strongly potentiates the killing activity against Candida albicans. Biochem Cell Biol. 2012;90(3):378-88.
31. Silva T, Adão R, Nazmi K, et al. Structural diversity and mode of action on lipid membranes of three lactoferrincandidacidal peptides. Biochim Biophys Acta. 2013;1828(11):1329-39.
32. Viejo-Diaz M, Andrés MT, Fierro JF. Different anti-Candida activities of two human Lactoferrin-derived peptides, Lfpep and kaliocin-1. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(7):2583-8.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:836-7

Síndrome de Bloom. Manifestaciones clínicas y estudio cromosómico en una niña mexicana

*Gloria María Rosales-Solis[1], César Adrián Martínez-Longoria[1], Guillermo Antonio Guerrero-González[2], Jorge Ocampo-Garza[2] y Jorge Ocampo-Candiani[2]**

[1]Departamento de Pediatría; [2]Departamento de Dermatología. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

Resumen

El síndrome de Bloom es un trastorno hereditario muy raro. Presentamos el caso de una paciente mexicana de 5 años de edad con diagnóstico de síndrome de Bloom que presentó retraso en el crecimiento, cara estrecha y alargada con poiquilodermia, mánchas café con leche y fotosensibilidad.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome de Bloom. Genodermatosis. Fotosensibilidad.*

Abstract

Bloom syndrome is an extremely rare inherited disorder. We present a case of Bloom syndrome with a chromosomal study in a Mexican five-year-old patient who presented growth retardation, narrow facies with poikiloderma, café-au-lait, macules and photosensitivity. (Gac Med Mex. 2016;152:836-7)

Corresponding author: *Jorge Ocampo-Candiani, jocampo2000@yahoo.com.mx*

KEY WORDS: *Bloom syndrome. Genodermatoses. Photosensitivity.*

Paciente femenina de 5 años de edad, mexicana, nacida de padres y abuelos mexicanos no consanguíneos a las 42 semanas de gestación, con un peso de 2,140 g, una altura de 44 cm y una circunferencia cefálica de 29 cm. Referida a endocrinología pediátrica debido a baja estatura. El examen físico reveló una edad menor a la aparente, estatura baja (95,5 cm; < 3.9 desviaciones estándar [SD] de la media), bajo peso (11,5 kg; < 2.9 SD media) y una circunferencia cefálica de 43 cm (< 5.2 SD media). Presentaba una cara estrecha y alargada, frente corta, epicanto, nariz prominente y voz aguda (Fig. 1 A) El examen dermatológico mostró múltiples máculas de color café ovales, de 5-30 mm de diámetro, en la cara posterior del tronco (Fig. 1 C), y poiquilodermia en la región malar y en el puente de la nariz (Fig. 1 B). La evaluación genética encontró que la edad ósea correspondía a la edad cronológica, y el resultado del cariotipo fue 46 XX con una rotura cromosómica espontánea. El intercambio de cromátides hermanas por inmunofluorescencia directa mostró un promedio mayor de 25 intercambios por célula en 25 metafases analizadas, lo que confirmó el

Correspondencia:
*Jorge Ocampo-Candiani
Departamento de Dermatología
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González
Av. Madero y Gonzalitos, s/n
Col. Mitras Centro
C.P. 64460, Monterrey, Nuevo León, N.L. México
E-mail: jocampo2000@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 18-08-2015
Fecha de aceptación: 24-08-2015

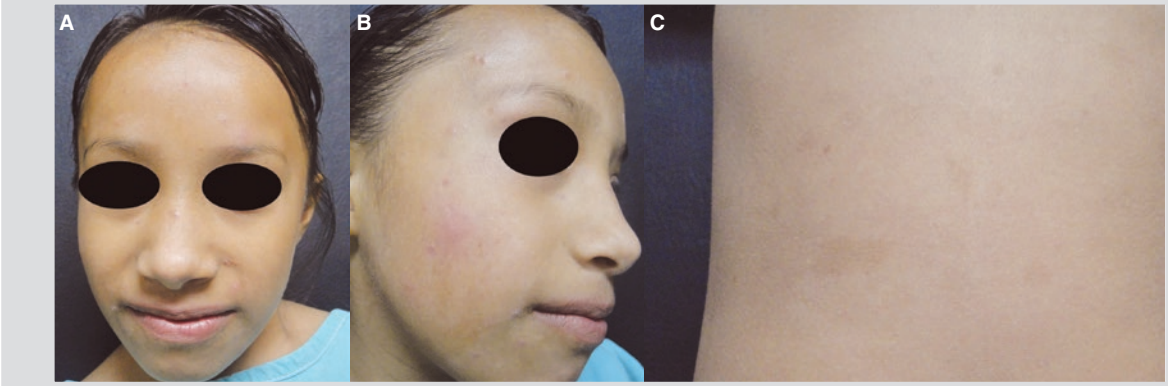


Figura 1. ***A****: Cara larga y estrecha, frente corta, implantación profunda de los ojos y una nariz prominente.* ***B****: poiquilodermia en las mejillas.* ***C****: Múltiples máculas cafés ovales de 5-30 mm de diámetro en el tronco.*

Figura 2. *Prueba de intercambio de cromátides hermanas por inmunofluorescencia directa que mostró más de 25 intercambios por célula.*

diagnóstico de síndrome de Bloom (Fig. 2) La paciente se ha mantenido bajo vigilancia regular para el desarrollo de cualquier malignidad, con medidas preventivas como filtros solares y evitando la luz solar.

El síndrome de Bloom es un trastorno autosómico recesivo raro que se presenta con fotosensibilidad, telangiectasias faciales, estatura baja, diversos grados de alteraciones inmunitarias y una alta predisposición a varios tumores malignos, asociados con la inestabilidad cromosómica subyacente. Fue descrito por primera vez en 1954 por David Bloom.[1] También puede estar asociado con otras afecciones, como diabetes mellitus, hipogonadismo, infertilidad y trastornos oculares[2,3]. Hasta la fecha se han reportado pocos casos en diversos países, con un tercio de los casos en población judía asquenazí[1].

La prueba de intercambio de cromátidas hermanas es actualmente el método de referencia para confirmar el diagnóstico de síndrome de Bloom[4]. Los diagnósticos diferenciales incluyen el síndrome Rothmund-Thomson, la protoporfiria eritropoyética y el síndrome de Cockayne[5].

Es fundamental el diagnóstico precoz, ya que el síndrome de Bloom tiene un mal pronóstico, con una alta mortalidad secundaria a tumores malignos. El manejo de los pacientes suele ser sintomático y con un enfoque multidisciplinario. Es importante realizar un seguimiento estrecho para la detección oportuna de tumores malignos e infecciones.

Bibliografía

1. Sultan SJ, Sultan ST. Bloom syndrome in two siblings. Pediatr Dermatol. 2010;27:174-7.
2. Kivanc C, Sukru O, Nilufer G, et al. Lens opacities in Bloom syndrome: case report and review of the literature. Ophthalmic Genetics. 2007;28:175-8.
3. Brosh RM Jr. The Bloom's complex mousetrap. Nature. 2008;456:453-4.
4. Tikoo S, Sengupta S. Time to Bloom. Genome Integr. 2010;1:14.
5. Arora H, Chacon AH, Choudhary S, et al. Bloom syndrome. Int J Dermatol. 2014;53:798-802.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:838-42

Sobre el filonio romano

Guillermo Delgado-García[1], Carolina Rodríguez-Návarez[2] y Bruno Estañol[3]*

[1]Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León; [2]Departamento de Español, Prepa Tec Santa Catarina, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Monterrey, N.L; [3]Laboratorio de Neurofisiología Clínica, Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. México

Resumen

El filonio romano (Philonium Romanum*) es un ejemplo de poesía farmacológica. Esta opiata fue concebida por Filón de Tarso, activo durante el primer siglo de nuestra era. El médico de Tarso compuso su antídoto en dísticos elegíacos. Debemos a Galeno la conservación de estos dísticos, pues los reprodujo en el noveno libro de* Sobre la composición de los medicamentos según los lugares*. La mayor parte de este tratado galénico no se ha traducido al español. A partir de una versión francesa de fin de siglo vertimos por primera vez esta receta a nuestro idioma. Ofrecemos posteriormente una exégesis del poema de Filón.*

PALABRAS CLAVE: *Historia antigua. Galeno. Farmacia. Terapéutica. Traducciones.*

Abstract

The roman philonium (Philonium Romanum*) is an example of pharmacological poetry. This opiate was conceived by Philo of Tarsus, who was active during the first century of the Common Era. His antidote was written in elegiac couplets. The conservation of these couplets is owed to Galen, who reproduced them in the ninth book of* On the Composition of Medicines according to the Places. *Most of this Galenic treatise has not been translated into Spanish. For the first time, we offer this prescription in our language from a French version of the fin de siècle. Additionally, we attempt an exegesis of Philo's poem.* (Gac Med Mex. 2016;152:838-42)

Corresponding author: *Guillermo Delgado-García, grdelgadog@gmail.com; guillermo.delgadogr@uanl.edu.mx*

KEY WORDS: *Ancient history. Galen. Pharmacy. Therapeutics. Translation.*

Correspondencia:
*Guillermo Delgado-García
Departamento de Medicina Interna
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González
Madero y Gonzalitos, s/n
Col. Mitras Centro
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
E-mail: grdelgadog@gmail.com
guillermo.delgadogr@uanl.edu.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 25-04-2015
Fecha de aceptación: 02-08-2015

On doit toujours le citer en latin parce qu'il écrivait en grec.

Flaubert[1]

En el mejor de los casos, la palabra «filonio» nos recuerda hoy en día al pastor del último *Coloquio* de Torquemada[2]. Sin embargo, tal personaje no es el asunto de esta indagación. En el segundo tomo de su *Diccionario castellano* (1787), Terreros y Pando rastrea esta voz hasta el latín *philonĭum* y escuetamente la define del siguiente modo: «Cierta opiata»[3]; esta, según el *Diccionario de autoridades* (1737), es una «bebida compuesta de opio y otros simples, para hacer dormir»[4]. Lista más adelante Terreros y Pando diversos tipos de filonios, por ejemplo, romanos y pérsicos; y explica que el nombre de esta opiata deriva de Filón, un «célebre Medico» (*sic*) sobre el que Juan de la Cueva, en el tercero de *Los cuatro libros de los inventores de las cosas* (1607), versificó: «Halló Filon Tarsense la admirable / yerba Filonio, que restaura el sueño»[3,5]. Hurtado de Mendoza y Martínez Caballero, en el segundo tomo del *Suplemento al diccionario de medicina y cirugía* (1821), indican que Filón era también filósofo y, en el mismo pasaje, puntualizan que la cantidad de opio contenida en el filonio romano (Fig. 1) es el doble de la que se halla en la triaca, otra «confección farmacéutica usada de antiguo»[6,7]. Desconocemos casi todo acerca de Filón; Galeno de Pérgamo y Areteo de Capadocia lo mencionan[8]. Al parecer era originario de Tarso de Cilicia y estuvo activo en el primer siglo de nuestra era[9,10]. Escohotado[11], sin el sustento adecuado, afirma que Filón fue jefe de los médicos de César Augusto. Codorniu y De la Rubia[12], en su *Compendio* (1839), lo confunden con Herenio; y Chiarlone y Mallaina repiten esta imprecisión en su *Ensayo* (1847)[13,14].

La búsqueda de este filonio en nuestros libros de farmacología clínica es inútil[15,16]. Su ausencia no es todavía un portento. Ya en 1818, el *Codex medicamentarius* lo excluía de sus páginas; Nachet atribuye esta omisión a la popularidad de la triaca[9]. El filonio romano, por otro lado, sí aparece en la *Farmacopea mexicana* que la Academia Farmacéutica publicó en 1846[17]. En dísticos elegíacos plasmó Filón su opiata, y es gracias a Galeno que la conservamos[18-22]. La Wall[23] sostiene que el médico de Tarso no poetizó para conseguir un efecto estético, sino para facilitar el aprendizaje de su antídoto. Descree Hautala[21,22] de esta aserción y considera lo opuesto: aquí los versos son un medio para preservar y transmitir el conocimiento únicamente entre los entendidos.

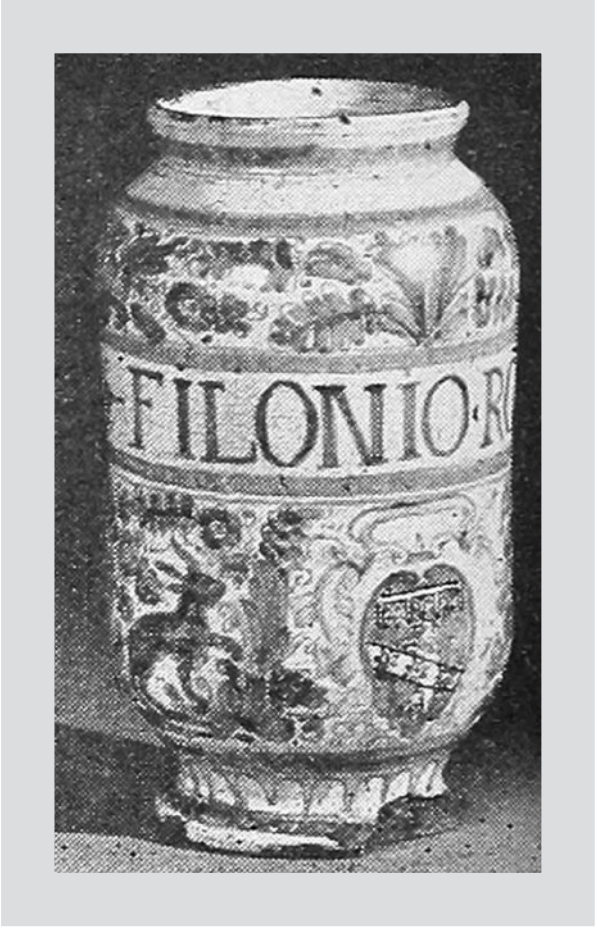


Figura 1. *Albarelo italiano, nueve pulgadas de altura, fechado en 1679. Lleva la inscripción «FILONIO ROMANO». Predomina el color azul brumoso sobre el fondo grisáceo. La decoración incluye dos animales, de los cuales uno es un perro y el otro parece una cabra. También lleva las iniciales G. B. y un escudo de armas debajo de estas*[46].

El tratado *Sobre la composición de los medicamentos según los lugares (Perì synthéseōs pharmákōn tôn katá tópous)* está compuesto por diez libros, de los cuales solo el segundo ha sido puesto en nuestra lengua[24-27]. La transcripción galénica del filonio yace en el cuarto capítulo del noveno de estos libros[24,25]. Pieter de Koning publicó en 1896 una traducción al francés del capítulo de Al-Razi sobre cálculos renales y vesicales. La parte final de este libro encierra una serie de anotaciones; en la primera de estas (intitulada *Note A*), el holandés Koenraad Kuiper (1854-1922) vertió el poema de Filón a la lengua de los galos[20]. Esta traslación ya la había notado Llavero-Ruiz[28]:

Je suis une invention de Philon, médecin de Tarse, importante pour les mortels contre beaucoup de douleurs causées par toute sorte de maladies: soit qu'on ait mal au colon, administrée une fois, soit au foie, soit qu'on souffre de la dysurie ou d'un calcul. Je guéris

aussi la rate et l'orthopnée pénible, je guéris la phthisie, les convulsions imminentes et la pleurésie insidieuse. Celui qui crache ou vomit du sang me trouvera l'adversaire de la mort. Je fais cesser toutes les douleurs qui affectent les viscères, la toux, la suffocation, le hoquet et le catarrhe. Je ai été écrit pour les intelligents; pour celui qui a compris je ne serai pas un don insignifiant, mais je ne desire pas penetrer jusqu'aux stupides.

Prenez des cheveux blonds odorants de Crocus, qui ressemble à un dieu, dont le sang brille dans les prés d'Hermes, le poids des sens de l'homme; ce n'est pourtant pas obscur. Prenez aussi une drachme de Nauplius d'Eubée et une drachme du troisième des Troyens, meurtrier du fils de Ménèce, que l'on conserve dans l'estomac des brebis. Prenez vingt drachmes de la substance ardente blanche, vingt drachmes aussi de la fève de la bête sauvage d'Arcadie, et une drachme de ce qui est faussement appelé racine, que produit la terre qui a enfanté le Zeus Piséen. Après avoir écrit pion, ajoutez-y d'abord l'article masculin singulier et pesez-en deux fois cinq drachmes. [Prenez] le liquide des filles des taureaux, allié aux Cécropides, comme aussi ceux de Tricca l'appellent.

A partir de esta versión en francés, arriesgamos una traslación a nuestra lengua, la primera en su tipo:

Yo soy una invención de Filón, médico de Tarso, importante para los mortales contra muchos de los dolores causados por toda suerte de enfermedades: sea que se tenga mal del colon, administrado una vez, sea el hígado, sea que se sufra de la disuria o de un cálculo. Yo curo también el bazo y la ortopnea penosa, yo curo la tisis, las convulsiones inminentes y la pleuresía insidiosa. Aquel que escupe o vomite sangre me encontrará el adversario de la muerte. Yo hago cesar todos los dolores que afectan las vísceras, la tos, la sofocación, el hipo y el catarro. He sido escrito para los inteligentes; para quien ha comprendido, no seré un regalo insignificante, pero no quiero penetrar hasta los estúpidos.

Toma los fragantes cabellos rubios de Croco, que se parece a un dios, cuya sangre brilla en los prados de Hermes, el peso de los sentidos del hombre; esto no es sin embargo oscuro. Toma también una dracma de Nauplio de Eubea y una dracma del tercero de los Troyanos, asesino del hijo de Menetio, que se ha conservado en el estómago de las ovejas. Toma veinte dracmas de la blanca sustancia ardiente, veinte dracmas también del haba de la bestia salvaje de Arcadia, y una dracma de esa que es falsamente llamada raíz, que produce la tierra que vio nacer a Zeus Pisano. Después de haber escrito pion, agrega primero el artículo masculino singular y pésalo en el doble de

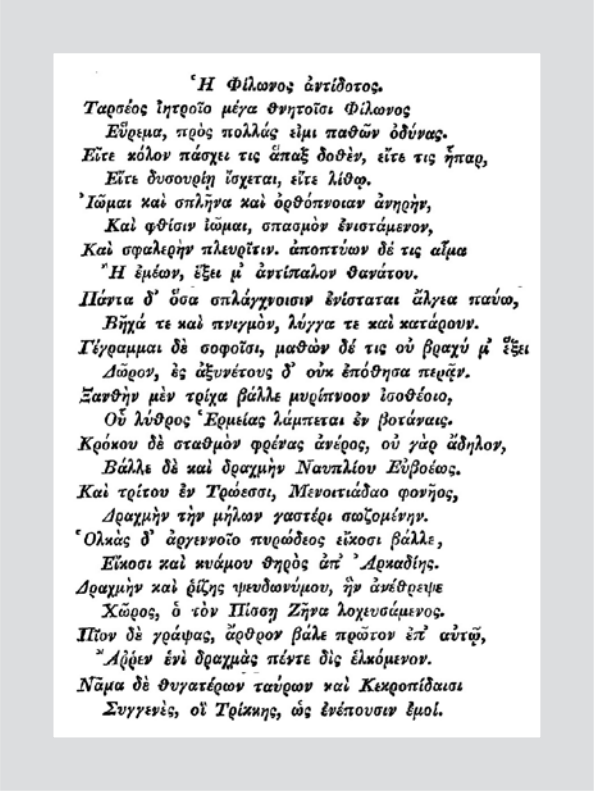
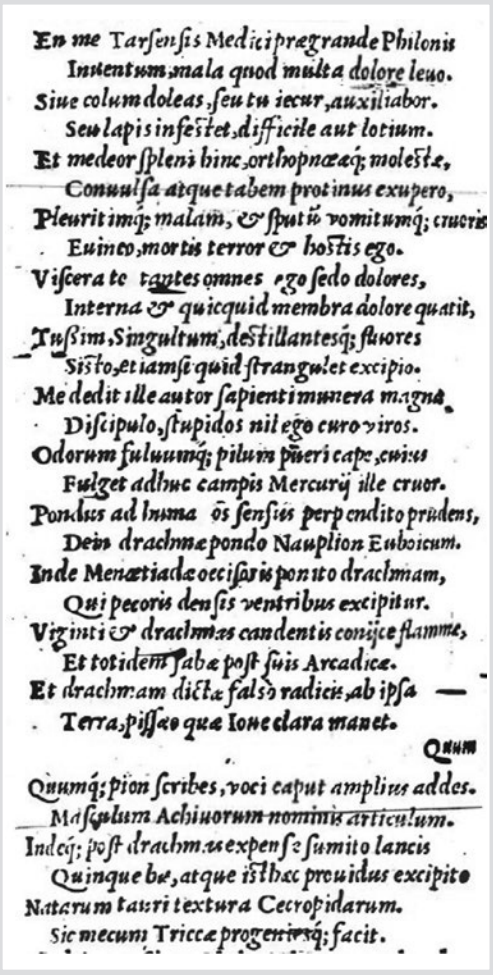

Ἡ Φίλωνος ἀντίδοτος.
Ταρσέος ἰητροῖο μέγα θνητοῖσι Φίλωνος
Εὕρεμα, πρὸς πολλὰς εἰμι παθῶν ὀδύνας.
Εἴτε κόλον πάσχει τις ἅπαξ δοθὲν, εἴτε τις ἧπαρ,
Εἴτε δυσουρίῃ ἴσχεται, εἴτε λίθῳ.
Ἰῶμαι καὶ σπλῆνα καὶ ὀρθόπνοιαν ἀνῃρὴν,
Καὶ φθίσιν ἰῶμαι, σπασμὸν ἐνιστάμενον,
Καὶ σφαλερὴν πλευρῖτιν. ἀποπτύων δέ τις αἷμα
Ἥ ἐμέων, ἕξει μ' ἀντίπαλον θανάτου.
Πάντα δ' ὅσα σπλάγχνοισιν ἐνίσταται ἄλγεα παύω,
Βῆχά τε καὶ πνιγμὸν, λύγγα τε καὶ κατάρρουν.
Γέγραμμαι δὲ σοφοῖσι, μαθὼν δέ τις οὐ βραχύ μ' ἕξει
Λῶρον, ἐς ἀξυνέτους δ' οὐκ ἐπόθησα περᾶν.
Ξανθὴν μὲν τρίχα βάλλε μυρίπνοον ἰσοθέοιο,
Οὗ λύθρος Ἑρμείας λάμπεται ἐν βοτάναις.
Κρόκου δὲ σταθμὸν φρένας ἀνέρος, οὐ γὰρ ἄδηλον,
Βάλλε δὲ καὶ δραχμὴν Ναυπλίου Εὐβοέως.
Καὶ τρίτου ἐν Τρώεσσι, Μενοιτιάδαο φονῆος,
Δραχμὴν τὴν μήλων γαστέρι σωζομένην.
Ὁλκὰς δ' ἀργεννοῖο πυρώδεος εἴκοσι βάλλε,
Εἴκοσι καὶ πυάμου θηρὸς ἀπ' Ἀρκαδίης.
Δραχμὴν καὶ ῥίζης ψευδωνύμου, ἣν ἀνέθρεψε
Χῶρος, ὁ τὸν Πίσῃ Ζῆνα λοχευσάμενος.
Πῖον δὲ γράψας, ἄρθρον βάλε πρῶτον ἐπ' αὐτῷ,
Ἄρρεν ἐνὶ δραχμὰς πέντε δὶς ἑλκόμενον.
Νᾶμα δὲ θυγατέρων ταύρων καὶ Κεκροπίδαισι
Συγγενὲς, οἳ Τρίκκης, ὡς ἐνέπουσιν ἐμοί.

Figura 2. *Los 13 dísticos del antídoto de Filón (filonio romano), tal como aparecen en la edición de Karl Gottlob Kühn (1754-1840)[24].*

cinco dracmas. [Toma] el líquido de las hijas de los toros, aliados a los Cecrópidas, como también aquellos de Tricca las llaman.

En su lengua original, el poema de Filón está constituido por trece dísticos (Fig. 2)[24]. Esta estructura no perdura en las traducciones subsecuentes, ni siquiera en la latina de Jano Cornario (1549) (Fig. 3)[25]. Los primeros seis dísticos contienen el nombre del remedio *(prographē)* y sus indicaciones terapéuticas *(epangelia),* y corresponden al primer párrafo de la versión de Kuiper. Los siete dísticos restantes contienen los ingredientes y sus cantidades *(synthesis),* y corresponden al segundo párrafo de la traslación francesa. El modo de preparación y su administración *(skeuasia)* no forman parte de estos dísticos[21,29].

Felizmente, Galeno toma el rol de exegeta apenas concluyen los dísticos de Filón. Los «fragantes cabellos rubios» son los estigmas del azafrán *(Crocus sativus).* Croco *auricomans* era un joven que practicaba el lanzamiento de disco con Hermes, fue alcanzado accidentalmente por este y murió. De la sangre del muchacho germinó el azafrán[20,21,30]. Este episodio exagera y debilita otro del décimo libro de las *Metamorfosis* (Fig. 4)[31]; al parecer, este mismo capítulo de Galeno es la referencia más temprana sobre Croco



En me Tarſenſis Medici prægrande Philonis
Inuentum, mala quod multa dolore leuo.
Siue colum doleas, ſeu tu iecur, auxiliabor.
Seu lapis infeſtet, difficile aut lotium.
Et medeor ſpleni hinc, orthopnœæq; moleſtæ,
Conuulſa atque tabem protinus exupero,
Pleuritimq; malam, & ſputũ vomitumq; cruenti
Euinco, mortis terror & hoſtis ego.
Viſcera te tantes omnes ego ſedo dolores,
Interna & quicquid membra dolore quatit,
Inſßim, Singultum, deſtillantesq; fluores
Siſto, et iamſi quid ſtrangules excipio.
Me dedit ille autor ſapienti munera magna,
Diſcipulo, ſtupidos nil ego curo viros.
Odorum fuluumq; pilum pueri cape, cuius
Fulget adhuc campis Mercurij ille cruor.
Pondus ad huma os ſenſim perpendito prudens,
Dein drachmæ pondo Nauplion Euboicum.
Inde Menætiadæ occiſoris ponito drachmam,
Qui pecoris denſis ventribus excipitur.
Viginti & drachmas candentis conijce flammæ,
Et totidem ſabæ poſt ſuis Arcadicæ.
Et drachmam dictæ falsò radicis, ab ipſa —
Terra, piſſæo quæ Ione clara manet.
Quum
Quumq; pion ſcribes, voci caput amplius addes.
Maſculum Achiuorum nominis articulum.
Indeq; poſt drachmas expenſe ſumito lancis
Quinque bas, atque iſthæc prouidus excipito
Natarum tauri textura Cecropidarum.
Sic mecum Triccæ progenieſq; facit.

Figura 3. *El poema de Filón en la traducción latina (1549) de Jano Cornario (c. 1500-1558)*[25].

Figura 4. *Peter Paul Rubens (1577-1640).* La muerte de Jacinto*, 1636-7. Óleo sobre tabla, 14.5 × 13.6 cm. Museo del Prado, Madrid.*

como origen del azafrán[30]. «El peso de los sentidos *[phrenes]* del hombre», según el escolio galénico, es igual a cinco, pues cinco son los sentidos[20,21], los mismos sobre los que Aulo Gelio anotó: «La vista, el oído, el gusto, el tacto, el olfato, a los cuales llaman los griegos *αἰσθήσεις [aisthíseis]*»[32]. Cuando Filón declara que lo dicho en los versos previos «no es sin embargo oscuro», Hautala advierte aliciente o burla[22].

Nauplio de Eubea representa al piretro (o pelitre)[20], cuyo nombre alude al fuego por causar irritación cutánea al contacto[33]. Escribió el Apolodoro de Frazer al respecto de esta alusión: *«But afterwards, when he [Nauplio] learned that the Greeks were on their way home to their native countries, he kindled the beacon fire on Mount Caphereus, which is now called Xylophagus; and there the Greeks, standing in shore in the belief that it was a harbor, were cast away»*[34]. El juego de palabras aquí es entre el piretro *(πύρεθρου)* y las piras *(πυράς)* que Nauplio encendió en el Cafereo; la conexión es el elemento compositivo πυρ-, que significa «fuego»[7].

El hijo de Menetio es Patroclo[20,35], quien al final de la rapsodia XVI espetó a Héctor: «Pero me han matado el hado nesfasto *[μοῖρα]* y el hijo de Leto / y, de los hombres, Euforbo, y tú me das muerte, el tercero»[36]. Solo dos dárdanos hirieron, en la Patroclea, al Menetíada. Euforbo *(Εὔφορβος),* hijo de Pántoo, fue el primero; Héctor, el segundo[36]. El Pantoida es entonces un símbolo del euforbio *(εὐφόρβιον),* «que se ha conservado en el estómago de las ovejas». La «blanca sustancia ardiente» es sencillamente la pimienta blanca[20]. «La bestia salvaje de Arcadia» es el jabalí erimanto, aquel del cuarto trabajo de Hércules[20,37]. Su haba es el beleño *(Hyoscyamus),* pues en griego se le denomina *ὑοσκύαμος (hyoskýamos),* término que significa «haba de cerdo»[18,33].

El espicanardo *(Nardostachys jatamansi)* es aquella «que es falsamente llamada raíz»[20,30], y Rea dio a luz al Cronión en Creta[37]. «Pisano» es uno de los epítetos del Cronión y alude a Pisa de Élide, en el Peloponeso. Según el abate Sabatier de Castres, los poetas emplean el adjetivo «Pisano» por «Olímpico»[38]. Sin embargo, el nardo cretense no es solo otra variedad del nardo común *(Nardostachys jatamansi),* sino una planta distinta: la *Valeriana phu* o la *Valeriana dioscoridis*[39].

En griego, al anteponer el artículo masculino singular *(o)* a la palabra «pion» *(πῖον)* obtenemos «opion» *(οπῖον),* es decir, opio[19,21]. «Las hijas de los toros» son las económicas abejas, y su líquido es, naturalmente, la miel. La primera revelación es de Virgilio, quien la cantó en su *Geórgica* cuarta[20,40]. A los atenienses en ocasiones se les denomina cecrópidas, por ser descendientes de Cécrope[41]; la alianza en el verso nos sugiere que este líquido es específicamente miel ática. «Aquellos de Tricca» son los asclepiadas, ya que (como manifiesta Estrabón) en esta ciudad de Tesalia se encuentra el Asclepeion más antiguo y famoso[20,21,42]. Esta alusión a Asclepio tiene como objeto garantizar la autoridad divina del filonio, un motivo común en la poesía farmacológica[21].

Si bien esta es la primera traducción al español del poema de Filón, en una reseña anónima de *Les médecins grecs à Rome* (1894), de Maurice Albert, estos versos ya habían sido referidos; por ejemplo, aquel del «asesino del hijo de Menecio» *(sic)*[43]. Aunque de manera fragmentaria, recientemente Hautala[21,22] trasladó al inglés este poema. La suya no es la única versión en aquella lengua, pues tenemos noticia de la del libelo de Wintringham (1726)[44], la de Montegre (1817)[18], la que apareció de manera anónima en la *London Medical Gazette* (1836)[19], la del libro de Withington (1894)[45], etcétera.

En conclusión, el filonio romano se compone de ocho ingredientes: cinco dracmas de azafrán, es decir, 17.95 g, pues una dracma equivale aproximadamente a 3.5 g[17]; una dracma de pelitre y la misma cantidad de euforbio; 70 g de pimienta blanca y la misma cantidad de beleño; una dracma de nardo de Creta; 35 g de opio; y miel ática, cuya cantidad no está detallada. A partir de las precisiones anteriores es evidente que el filonio romano descrito en la *Farmacopea mexicana* (1846) es inexacto, puesto que difieren sus ingredientes y medidas[17]. Esta infidelidad a los dísticos de Filón probablemente responda a las mutaciones que esta opiata experimentó a través del tiempo, por ejemplo, la modificación de Nicolaus Myrepsus[10].

Bibliografía

1. Flaubert G. Le dictionnaire des idées reçues. París: Conard; 1913. p. 73.
2. Torquemada AD. Los colloquios satíricos, con vn colloquio pastoril y gracioso. Mondoñedo: Agustín de Paz; 1553.
3. Terreros y Pando ED. Diccionario castellano con las voces de ciencias y artes, t. II. Madrid: Viuda de Ibarra, hijos y compañía; 1787. p. 164.
4. RAE. Diccionario de la lengua castellana, t. V. Madrid: Herederos de Francisco del Hierro; 1737. p. 41.
5. López de Sedano JJ. Parnaso español, t. IX. Madrid: Antonio de Sancha; 1778. p. 314.
6. Hurtado de Mendoza M, Martínez Caballero C. Suplemento al diccionario de medicina y cirugía del profesor D. Antonio Ballano, t. II. Madrid: Barco López; 1821. p. 204.
7. RAE. Diccionario de la lengua española. 22ª ed. [en línea]. 2012. [Fecha de consulta: 6 de abril de 2015.] Disponible en: http://lema.rae.es/drae/
8. Areteo de Capadocia. Pérez-Molina ME, editor. Obra médica. Madrid: Akal; 1998. p. 11-2.
9. Nachet LI. Philonium. En: Adelon NP, Alibert JL, Barbier JBG, et al., editores. Dictionnaire des sciences médicales. París: Panckoucke; 1820. p. 296.
10. Wootton AC. Chronicles of Pharmacy, vol. II. Londres: Macmillan and Co.; 1910. p. 39-41.
11. Escohotado A. Historia general de las drogas. 5ª ed. Madrid: Espasa Calpe; 2002. p. 173-4.
12. Codorniu A, De la Rubia JM. Compendio de la historia de la medicina. Madrid: Imp. de D. Ignacio Boix; 1839. p. 180.
13. Chiarlone Q, Mallaina C. Ensayo sobre la historia de la farmacia. Madrid: Imp. de D. Santiago Saunaque; 1847. p. 64.
14. Runia DT. Philo and the Church Fathers. Leiden: E.J. Brill; 1995. p. 26-8.
15. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2006.
16. Katzung BG, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. 13th ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2014.
17. Academia Farmacéutica. Farmacopea mexicana. México: Manuel N. de la Vega; 1846. p. 6 y 297-8.
18. Montegre. On the mystic forms and studied obscurity of the formulae of the ancient physicians. Lond Med Phys Jour. 1817 Apr;37(218):342.
19. Anónimo. Galen, on feigned diseases. Lond Med Gaz. 1836 Mar;17:989-91.
20. Koning PD, editor. Traité sur le calcul dans les reins et dans la vessie par Abū Bekr Muhammed ibn Zakarīyā al-Rāzī. Leiden: E.J. Brill; 1896. p. 279-81.
21. Hautala S. Transmitting (and hiding) knowledge in ancient Greek pharmaceutical poetry. Language and the scientific imagination: proceedings of the 11th Conference of the International Society for the Study of European Ideas (ISSEI). Language Centre, Universidad de Helsinki, Finlandia; 28 julio-2 agosto de 2008.
22. Hautala S. "As a matter of fact, this is not difficult to understand!": the addresses to the reader in Greek and Latin pharmacological poetry. Stud Anc Med. 2014;42:183-200.
23. La Wall CH. The romance of medicines. Am Jour Pharm. 1926;98:4-36.
24. Kühn KG, editor. Medicorum Graecorum Opera quae exstant, vol. XIII. Leipzig: Prostat in officina libraria Car. Cnoblochii; 1827. p. 267-76.
25. Galeno. Cornario J, traductor. De compositione pharmacorum localium libri decem. Lyon: apud Gulielmum Rouillium; 1549. p. 753-61.
26. Galeno. Santana-Henríquez G, traductor. Sobre la composición de los medicamentos según los lugares, libro II. Las Palmas de Gran Canaria: Universidad de las Palmas de Gran Canaria; 2005.
27. González-Martín AM. Sobre la composición de los medicamentos según los lugares. Libro II (reseña). Cuad Filol Clas Estud Griegos Indoeur. 2007;17:323-4.
28. Llavero-Ruiz E. Afecciones bucales en algunos textos médicos andalusíes. En: García-Sánchez E, editor. Ciencias de la naturaleza en al-Andalus II. Granada: CSIC-I.C.M.A.;1992. p. 221-55.
29. Marganne MH. Le livre médical dans le monde gréco-romain. Lieja: CEDOPAL/Les Editions de l'Université de Liège; 2004. p. 78-9.
30. López-Férez JA. Los dioses griegos y sus mitos en Galeno. Cuad Filol Clas Estud Griegos Indoeur. 2004;14:155-81.
31. Ovidio. Bonifaz-Nuño R, traductor. Metamorfosis VIII-XV. 2ª ed. México: UNAM; 2008. p. 57-8.
32. Aulo Gelio. Gaos-Schmidt A, traductor. Noches áticas II. México: UNAM; 2002. p. 60.
33. Cortés-Gabaudan F, editor. Estudios y traducción. Dioscórides. Manuscrito de Salamanca. Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca, 2006, p. 251 y 317-8.
34. Apolodoro. Frazer JG, traductor. The library, vol. II. Londres: William Heinemann Ltd.; 1921. p. 247-9.
35. Reyes A. Obras completas, vol. XIX. México: FCE; 2000. p. 33 y 404.
36. Homero. Bonifaz-Nuño R, traductor. Ilíada XIII-XXIV. México: UNAM; 1997. p. 64-88.
37. Apolodoro. Frazer JG, traductor. The library, vol. I. Londres: William Heinemann Ltd., 1921. p. 7 y 191-5.
38. Castres SD. Les siècles païens, t. VII. París: Moutard; 1784. p. 192-4.
39. Plinio. Manzanero-Cano F, traductor. Historia natural. Libros XII-XVI. Madrid: Gredos; 2010. p. 42-6.
40. Virgilio. Recio-García TDLA, Soler-Ruiz A, traductores. Geórgicas. Madrid: Gredos; 1990. p. 384-5.
41. Virgilio. Bonifaz-Nuño R, traductor. Eneida. Libros I-VI. México: UNAM; 1972. p. CCLXXIV.
42. Estrabón. Torres-Esbarranch JJ, traductor. Geografía. Libros VIII-X. Madrid: Gredos; 2008. p. 364.
43. Anónimo. Los médicos de la Antigüedad. La España Moderna. 1895;7:168-73.
44. Wintringham C. Observations on Dr. Freind's History of physick. Londres: G. Strahan; 1726. p. 19-20.
45. Withington ET. Medical history from the earliest times. Londres: The Scientific Press; 1894. p. 404-5.
46. Chamberlain LJ. Drug jars as a pharmacist's hobby. The Chemist and Druggist. 1953;160:170-2.

Contents available at **PubMed**
www.anmm.org.mx

PERMANYER

Gac Med Mex. 2016;152:843-9

El neumotórax de Alejandro Magno: una apreciación crítica

Guillermo Delgado-García[1], Miguel Ángel Villarreal-Alarcón[1,2] y Bruno Estañol-Vidal[3]*

[1]Departamento de Medicina Interna; [2]Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.; [3]Laboratorio de Neurofisiología Clínica, Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. México

Resumen

A partir del testimonio de Tolomeo, que conocemos por Arriano, se ha supuesto que Alejando Magno padeció un neumotórax durante su enfrentamiento contra los malios (o malos). En general, esta suposición se ha interpretado como un hecho histórico en la literatura médica. Tras haber consultado las mismas fuentes, consideramos improbable que el flechazo recibido por Alejandro le provocara un neumotórax. Adicionalmente, reparamos en el contenido extrahistórico de las fuentes clásicas.

PALABRAS CLAVE: *Historia antigua. Alejandro Magno. Neumotórax. Medicina militar. Cirugía. Biografía.*

Abstract

According to the testimony of Ptolemy, which we know through Arrian, it has been assumed that Alexander the Great suffered a pneumothorax during his campaign against the Malli. In general, this assumption has been interpreted as a historical fact in medical literature. We consulted the same sources and concluded that it is unlikely that Alexander's arrow wound had given him a pneumothorax. In addition, we stressed the extra-historical content of classical sources. (Gac Med Mex. 2016;152:843-9)

Corresponding author: *Guillermo Delgado-García, grdelgadog@gmail.com; guillermo.delgadogr@uanl.edu.mx*

KEY WORDS: *Alexander the Great. Ancient history. Biography. Military medicine. Pneumothorax. Surgery.*

Una serie de palabras es Alejandro y otra es Atila.
Borges[1]

En el noveno libro de la *Alexandreis* de Châtillon, el Magno es lacerado por una flecha en el costado derecho. Creyéndolo muerto, el arquero indio que lo había herido se apresuró hasta él para despojarlo. Aun cuando se hallaba languideciente, el Magno, con su espada, llevó a la muerte al profanador y exclamó en aquel momento: «Así conviene, dijo, que vaya Alejandro camino de las sombras, y anúnciame así como mi mensajero»[2].

Châtillon bebió en Quinto Curcio, quien floreció quizá bajo Claudio, es decir, más de tres siglos después de la muerte del Macedón en 323 a. C.[3] Este episodio,

Correspondencia:
*Guillermo Delgado-García
Departamento de Medicina Interna
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González
Madero y Gonzalitos, s/n
Col. Mitras Centro
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
E-mail: grdelgadog@gmail.com;
guillermo.delgadogr@uanl.edu.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 18-07-2015
Fecha de aceptación: 10-08-2015

a partir del que Châtillon compuso sus versos, reside en el noveno libro de las *Historiae Alexandri Magni:* tras haber alcanzado la ciudad de los sudracas, Alejandro escaló sus murallas, desoyendo el presagio de Demofonte. De pie sobre la cornisa, era blanco de abundantes proyectiles, y habiéndose estropeado las escalas, saltó temerariamente al interior de la ciudad. El Macedón cayó de pie y, para evitar el cerco, se posicionó contra un árbol; proliferaban los sudracas sin cesar (Fig. 1), mas renunciaron a la proximidad luego de que, por el filo, había ultimado a dos de ellos. Restringieron entonces su ofensiva a los proyectiles, de los cuales con su escudo el Macedón se protegía, hasta que un arquero le disparó una saeta de dos codos de largo (unos 88 cm), la que penetró su coraza clavándose un poco encima del costado derecho *(ut per thoracem paulum super latus dextrum infigeret)*. Sangrante, Alejandro dejó caer las armas y en este punto acontece lo que Châtillon versificó al comienzo: el sagitario pretende despojarlo; la declaración del Macedón no está en Curcio, pero entre líneas la adivinamos. Acudió Peucestes al rescate del rey y posteriormente concurrieron Timeo, Leónato y Arístono. El primero a Alejandro tras su broquel amparaba, a pesar de él mismo haber sido tres veces flechado. Timeo sucumbió durante esta empresa. Entre las huestes macedonias esparciose la habladuría de la muerte del rey; embravecidos por estos rumores, perforaron la muralla y ocuparon la ciudad y aniquilaron a sus pobladores. Condujeron al Macedón a su tienda, donde los médicos cortaron el astil para inmovilizar su hierro. Al desnudarlo advirtieron que la flecha tenía casquillo barbado o barbulado *(animadvertunt hamos inesse telo)*[4], es decir, armado con lengüetas[5], y que la sola manera de extraerlo, sin lastimar más los tejidos, consistía en ampliar la herida. Sin embargo, agrandarla comportaba el riesgo de provocar otra hemorragia, pues parecía que la punta había penetrado hasta las vísceras *(et penetrasse in viscera videbatur)*. Critóbulo fue el médico que ensanchó la herida y retiró el casquillo; luego de esto, Alejandro sangró profusamente y perdió la consciencia. Manó la sangre hasta su autocontención, y luego el Macedón volvió en sí. La herida, aun cuando no cicatrizó, curó en siete días[3,6].

Según Curcio, Clitarco y Timágenes relataron que Tolomeo participó en esta batalla; este, por su parte, niega su intervención (*FGrH* 138 F 26b)[7]. Las obras de estos autores, así como las de los otros coetáneos de Alejandro, se conservan solo fragmentariamente o por alusiones. Calístenes, Aristóbulo y Onesícrito forman también parte de los referentes de Curcio, aunque no

Figura 1. *Alejandro contra los malios (o malos). Esta ilustración contiene todos los elementos del pasaje en cuestión (la muralla, el árbol, Alejandro y su escudo, el arquero, etc.) y proviene de una edición amsterdamesa (1696) de la traducción que Claude Favre de Vaugelas hizo de Curcio.* La reproducción esta lámina cuenta con la autorización de Andrew Chugg (www.alexanderstomb.com).

sean nombrados[3]. Además de Curcio, otros autores de la Antigüedad trataron este trance de la vida del Macedón. Aquellos cuyas obras resistieron el curso del tiempo feroz son Diodoro Sículo, Pompeyo Trogo (vía Justino), Arriano y Plutarco.

Diodoro es el autor de la *Biblioteca histórica (Βιβλιοθήκη ἱστορική),* cuyo libro XVII versa sobre Alejandro[8]. Su fuente principal es igualmente Clitarco. Según Welles, otras de las narraciones a las que Diodoro recurrió fueron las de Calístenes, Aristóbulo, Onesícrito y Nearco[3]. La *Biblioteca histórica* contiene asimismo el episodio en que Demofonte amonesta al Macedón, y con sonoridad traduce Welles el pasaje en que Alejandro salta al interior de la ciudad: *«He leapt down with his armour alone inside the city».* Es también parte del libro XVII el árbol mencionado por

Curcio. Aquí el Macedón es flechado debajo del pecho *(ὑπὸ τὸν μαστὸν)*[9], doblando entonces las rodillas; y de igual forma envasa mortalmente al saetero por haberlo mancillado. Peucestes es el primero en socorrer al rey; menciona Diodoro que otros acudieron después. Alejandro requirió muchos días en tratamiento para la curación de su herida[8].

Las *Historiae Philippicae* de Trogo no se conservan en la actualidad. Ignoramos su fecha de composición, aunque en general se considera a Trogo y a Diodoro como escritores del s. I a. C. Entre las fuentes que manejó para el libro XII están Clitarco y Calístenes. Gracias al *Epítome* de Justino es que conocemos parte de la obra de Trogo; Justino floreció, según el dictamen más popular, a principios del s. III d. C.[3,10] El epitomador es esperadamente brevísimo, pero su versión es muy similar a la de Curcio: el Macedón escala la muralla en primer lugar y al verse solo salta al interior de la ciudad. El árbol es también aludido, así como el gran número de adversarios. Al final Justino dice únicamente que Alejandro fue herido por una flecha bajo la tetilla *(sagitta sub mamma traiectus),* que sangrante cayó arrodillado y que mató al arquero que lo hirió. Resume sentenciosamente el tratamiento de esta herida: «*Curatio vulneris gravior ipso vulnere fuit*»[11]. No nombra Trogo a quienes socorrieron al Macedón[10].

Sobre la fortuna o virtud de Alejandro (Περί της Αλεξάνδρου τύχης ή αρετής) está conformado por un par de discursos epidícticos, integrantes de los *Moralia*, que Plutarco compuso en su época de juventud, probablemente en la primera mitad de los años 60 del s. I d. C. En el primer discurso, Plutarco imagina lo que Alejandro le diría a Fortuna: «Pero mi cuerpo tiene muchas marcas *(πολλὰ σύμβολα)* de una Fortuna antagónica y no aliada mía». En seguida el Macedón hace un catálogo de sus marcias señas hasta llegar al saetazo indio, aquel que hundiendo su hierro *(καταδύσαντι τὸν σίδηρον)* se le introdujo en el pecho. Plutarco agrega un golpe en el cuello que no incluye Curcio, y luego cuenta equivocadamente que Tolomeo cubrió al rey con su escudo. En el segundo discurso vuelven a listarse las heridas de Alejandro y, cuando toca al flechazo, el Queronense precisa la longitud del proyectil, concordando con Curcio. Y señala otra vez el golpe en el cuello. Añade Plutarco ulteriormente que, antes de ser asaeteado, el Macedón había sido golpeado en la cabeza, a través del casco, con una *kopis (κοπίς)* (Fig. 2). Regresa entonces al episodio del flechador indio, donde refiere que el casquillo se le clavó en los huesos del pecho *(τοῖς περὶ τὸν μαστὸν ἐνερεισθέντος ὀστέοις)*. El astil sobresalía y su hierro

Figura 2. *Kopis (κοπίς)*[51].

era de cuatro dedos de ancho y cinco de largo. Aquí Plutarco y Curcio vuelven a coincidir: el arquero, blandiendo una espada, pretende acercarse al rey, quien por la daga lo acaba. En lo tocante a la lesión cervical, detalla que, por detrás, un indio salió de un molino y golpeó en el cuello a Alejandro con una porra o garrote *(ὑπέρῳ),* provocándole un desvanecimiento. Habiendo sido socorrido y los indios derrotados, el Macedón fue retirado de ese sitio y la caña en las vísceras *(τοῖς σπλάγχνοις)* tenía (aquí seguramente la caña es el astil). Mantenía el proyectil la coraza unida al cuerpo del rey. El hierro no podía extraerse, pues estaba incrustado en la parte firme y sólida *(στερεὰ)* delante del corazón (¿esternón?) y, por el riesgo de fractura, dudaban entre si tajar el astil o no[3,12,13].

La *Vida de Alejandro* es quizá una de las más célebres de las *Vidas Paralelas (Βιοι Παραλληλοι),* y a diferencia de los discursos previos, pertenece a la madurez del Queronense, antes del reinado de Adriano. Si creemos, con Mewaldt, que las *Vidas* no se publicaron en pares, sino en grupos, podemos suponer que Plutarco compuso la *Vida de Alejandro* después del 99 d. C.[14,15] La fuente principal del Queronense es Aristóbulo[16]. Aquí la narración sigue el curso común: el Macedón escaló primeramente el muro y, estando acompañando por solo dos hipaspistas, saltó al interior de la ciudad india. Ahí enfrentó a los adversarios hasta que un flechador le tiró una saeta que le atravesó la coraza, incrustándose alrededor de los huesos del pecho *(ἐμπαγῆναι τοῖς περὶ τὸν μασθὸν ὀστέοις).* Cayó de rodillas ante la herida y el arquero avanzó hacia él con la *mákhaira (μάχαιρα)* desenvainada. Peucestes y el otro hipaspista se interpusieron, y Alejandro finó al atacante. Refiere otra vez Plutarco el golpe en el cuello, que leyó en Aristóbulo. Tras haber sido salvado, pulularon las noticias de su muerte. Con gran dificultad se aserró el astil para así retirarle la coraza. Extrajeron posteriormente el hierro, que había penetrado en uno de los huesos *(τῆς ἀκίδος ἐνδεδυκυίας ἐνὶ*

τῶν ὀστέων) y medía tres dedos de ancho y cuatro de largo; dimensiones distintas a las que el mismo Queronense había ofrecido en los *Moralia*. Durante la extracción, Alejandro padeció varios desmayos y rodeó la muerte, mas sorteó este escollo. Y luego estuvo mucho tiempo *(πολὺν χρόνον)* en convalecencia[17,18].

De acuerdo con Focio, la *Anábasis de Alejandro ('Αναβάσις 'Αλεξάνδρου)* es la mejor historia escrita acerca del Macedón. Reardon señala que Arriano era adulto cuando Plutarco murió, y su composición es parte del s. II d. C., *c.* 130 o 160-165, según se tenga como obra temprana o tardía. En este libro, el Nicomediense no recurrió a Calístenes ni a Clitarco; sus fuentes principales son Aristóbulo y Tolomeo[19]. Distingue a Arriano lo espacioso y penetrante: el Macedón percibió desaliento entre los suyos y respondió a este decaimiento fijando él mismo una escala al muro, la cual trepó cubierto por su escudo. Peucestes lo siguió en primer lugar, y después por esta misma escala ascendió Leónato, y por otra el *dimoirítes* Ábreas. Al ver a su rey, los hipaspistas intentaron imitarlo sirviéndose de la escala que antes habían usado Peucestes y Leónato, pero esta cedió ante su peso, rompiéndose e impidiéndoles así escalar, y a Alejandro y compañía descender. El Nicomediense incide en la psicología del Macedón cuando, hallándose erguido sobre el muro, decidió saltar al interior de la ciudad. Ahí se apostó contra el muro, pues el árbol no está en Arriano, y extinguió, entre otros, al dirigente enemigo. Los indios lo atacaban a distancia, evitando de este modo el frío de su espada. Peucestes, Leónato y Ábreas emularon a su rey arrojándose del muro; el *dimoirítes* murió entonces de un flechazo. Alejandro fue herido también, encima de la tetilla *(ὑπὲρ τὸν μαστόν),* por una saeta que le traspasó la coraza[20,21]. De acuerdo con el Nicomediense, Tolomeo (*FGrH* 138 F 25) escribió que el Macedón «aire junto con sangre por la herida exhalaba» *(πνεῦμα ὁμοῦ τῷ αἵματι ἐκ τοῦ τραύματος ἐξεπνεῖτο)*[7,20,21]. A pesar de haber sido herido, Alejandro continuó defendiéndose hasta que, en una exhalación, sangró profusamente y se desmayó. Arriano no precisa si el Macedón finó al arquero que lo hirió. En aquel momento, Peucestes protegió tras un escudo al rey; en este punto concuerdan Curcio y Arriano[3,20]. Sin embargo, el Nicomediense caracteriza con hondura este escudo *(ἀσπίδα)*[22]: cuando, en el primer libro de la *Anábasis*, Alejandro alcanzó la sacra Ilión, en aras de Atenea de hermosos cabellos inmoló, y ofreció su panoplia en la casa sagrada y por esta tomó otra dedicada a la ojiglauca doncella desde los tiempos de Héctor, «campeón/sumo de los troyanos domadores de potros»[19,23,24]. Era entonces el escudo empleado por Peucestes parte de esta armadura consagrada.

El estado del rey enardeció a su ejército; estos, tras sortear el terroso muro, lo rodearon con sus escudos y batallaban alrededor suyo contra los indios. También coinciden Curcio y Arriano en el carácter exterminador de esta invasión[3,20]. El Macedón fue apartado de ahí sobre su escudo. El Nicomediense ofrece dos versiones acerca de la curación de Alejandro: en la primera, Clitodemo *(sic),* un asclepíada de Cos, le realizó una incisión y extrajo la flecha; en la otra, ante la ausencia de médicos, Perdicas, uno de sus *somatophylakes,* la hizo y en seguida sacó la saeta. Independientemente de la versión, cuando el proyectil fue extraído del cuerpo del rey, este volvió a sangrar con abundancia y otra vez se desmayó. Como el Macedón tuvo que mantenerse en reposo en ese lugar, se esparció el rumor de que había muerto. Su ejército temía y no creían que continuara con vida después de la herida recibida. Para apaciguar a sus hombres, Alejandro se hizo transportar por la orilla del río Hidraotes con el toldo de proa recogido para así ser visualizado desde el emplazamiento de su ejército, el cual se hallaba en la confluencia del Hidraotes y el Acesines. Descendió del barco y montó un caballo hasta la cercanía de su tienda[20,25].

Arriano informa que esta contienda no sucedió en la ciudad de los oxídracos, que Curcio denomina sudracas, sino en la de los malos (o malios) (Fig. 3)[3,20]. Estrabón, cuya obra es anterior a la de Curcio, concuerda con el Nicomediense en este punto[26,27]. Su fecha varía apenas entre los comentadores, situándose en 325-326 a. C.; añade Heckel que entonces transcurría el otoño[28-31]. De acuerdo con Arriano, relató Tolomeo que el Macedón recibió solo una herida (*FGrH* 138 F 26a); versión que contrasta con la expuesta por Plutarco. No obstante, como también avisa Curcio, en este asalto Tolomeo estuvo ausente (*FGrH* 138 F 26b)[3,7,12,17,20].

Discusión

Los médicos, el médico. Curcio y Arriano discrepan entre sí acerca de la identidad de quien trató la saetada de Alejandro[3,20]. El primero sostiene que Critóbulo, evocado por Lope en sus *Rimas humanas y divinas* (1634)[32], efectuó esta labor; el segundo ofrece dos posibilidades: Perdicas o Clitodemo[3,20] –o Critodemo *(Κριτόδημον),* según la grafía de Iliff Robson[33]–. La hipótesis de Perdicas es, por lo menos, improbable, ya que permitir a un lego, sin los enseres del cirujano, ejecutar una operación dificultosa en el cuerpo del rey

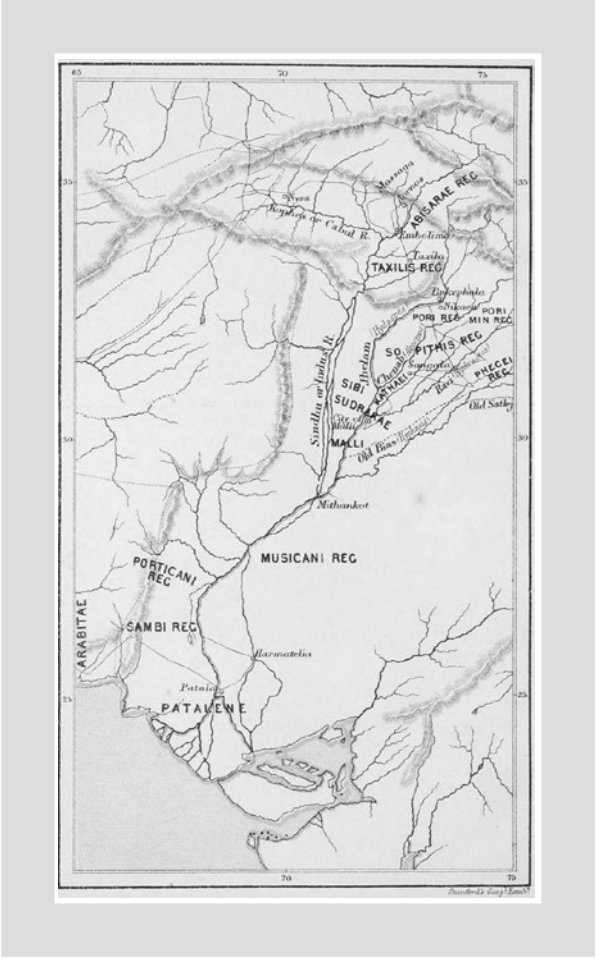


Figura 3. *Mapa del noroeste de la India en el que se ilustra la expedición de Alejandro. La ciudad de los malios (o malos) está al este del río Indo* (Sindhu or Indus R.)[4].

carece de verosimilitud, sobre todo si consideramos la formación de Alejandro y los médicos que tenía a su disposición[30,34]. Esta posibilidad es precisamente la desaconsejada por Rufo Efesio en sus *Quaestiones medicinales*. Aquí percibimos quizá la sombra del buen Homero[34].

Escasos caracteres distinguen los nombres de Critóbulo y Critodemo. Kind considera que el Nicomediense está equivocado y que quien asistió al Macedón fue Critóbulo *(Κριτόβουλος),* médico originario igualmente de Cos que antes había sacado una flecha del ojo de Filipo, padre de Alejandro. Disiente Berve y supone que Curcio confundió a Critodemo con el renombrado Critóbulo[31]. Este último ha sido identificado con uno de los trierarcos de la expedición del periplo de Nearco[31,35]. Tomando en cuenta la contigüidad entre esta trierarquía y el episodio del saetazo, Heckel encuentra más creíble que Arriano haya cometido un descuido y que el viejo Critóbulo se haya encargado de la herida[31], dando, por tanto, preponderancia a Curcio. Châtillon también versificó el episodio de Critóbulo[2].

Die pfeift mit dem Pneumothorax. En el siglo XIX, Aubertin reconoció la precisión completamente quirúrgica con que Curcio describió el procedimiento llevado a cabo por Critóbulo sobre el cuerpo del Macedón[3, 36]. La exposición de Arriano es parca en este aspecto, aunque no difiere en lo fundamental: el ensanchamiento de la herida mediante una incisión[20]. Bosworth sostiene que la técnica empleada cumplía con los preceptos médicos de la época[37]. Durante el reinado de Tiberio, en la primera mitad del siglo primero d. C., Celso escribió *De Medicina*, cuyo libro séptimo versa acerca de la tercera parte del arte médica, aquella que cura con la mano (la cirugía), y contiene un pasaje dedicado a la terapéutica de los flechazos: *«The flesh ought to be stretched apart by an instrument like a Greek letter»*[34,38,39]. En su revisión histórica, Emerson no halló en Celso alusiones a la presencia de aire en la cavidad pleural (neumotórax)[40]. Hasta donde tenemos noticia, esta obra es la más temprana de la literatura médica romana. Wellmann aventura que Celso solo vertió al latín un texto griego previo, pero carecemos de elementos para confirmar esta aseveración[34].

Aunque floreció varios siglos después del Nicomediense, recurrimos al sexto libro de la *Pragmateia (πραγματεία)* de Pablo Egineta porque quizá su sección sobre el tratamiento de las saetadas dimana, al menos fraccionariamente, de un tratado incluido en el corpus hipocrático que sucumbió al curso de la historia[34]. Aparecen ahí descritos los casquillos barbados, como aquel que hirió al Macedón, y subsecuentemente el Egineta precisa que *«if, as is likely, the arrow has opposing barbs and will not give way, one has to cut down upon the area near it, if none of the vital parts lie around it, and –having laid bare the arrow– lift it up and extract it without causing laceration»*. Abunda más adelante de esta manera: *«If the arrow has struck a vital part [lit.: if the piercing is in one of the vital parts], such as […] the lungs […] and the signs of death are already apparent, and if the extraction would cause much mangling, we refuse [to undertake] the operation, so that we may not, in addition to being of no use, offer laymen an excuse for reproach»*[41].

Aun cuando no reparemos en este asunto al exponer la versión de Curcio, el semblante de Critóbulo frente al Macedón flechado era de terror, hecho notable tomando en cuenta su pericia[3]. La advertencia del párrafo antecedente nos permite comprender la actitud

del asclepíada, quien con seguridad temía un final como el reservado a Glaucias[20,28]. Como argumento en contra del diagnóstico de neumotórax, Bosworth señala que solo se recurría a la técnica que, según Curcio, usó Critóbulo cuando no estaban afectados los órganos internos[37]. Parece olvidar que el Egineta contrapone el siguiente fragmento a la advertencia del párrafo previo: *«If, however, the outcome is as yet uncertain, one has to operate, having spoken of the danger beforehand, because many have been saved contrary to expectation even after a lesion to the vital parts»*[41].

Hasta hace relativamente poco tiempo, el abordaje terapéutico de las heridas torácicas penetrantes era controversial; incluso, en los primeros años de la Primera Guerra Mundial, estas todavía se trataban de manera conservadora[42]. En este escenario es fácil suponer una mortalidad casi absoluta. Sin embargo, como escribe el Egineta, *«many have been saved contrary to expectation even after a lesion to the vital parts»*[41]. En el capítulo XXI del primer tratado *Sobre las enfermedades (Περὶ νούσων I)* encontramos un ejemplo de estos sobrevivientes: «Los que tienen un empiema de resultas de heridas, si han sido heridos muy profundamente por una lanza, un puñal, o un arco, mientras la herida tenga a lo largo del orificio originario respiración hacia el exterior, por allí introduce hacia sí el frío y también por allí despide de ella el calor y por allí se limpia de pus y de cualquier otra cosa. Y si se cura a la vez lo de dentro y lo de fuera, sana completamente. Mientras que si lo de fuera está curado y lo de dentro no lo está, entonces se forma un empiema»[43]. También es lícito citar el caso de otro sobreviviente, Gorgias de Heraclea, de quien tenemos noticia por las inscripciones en Epidauro[44].

A finales del siglo XVIII, Schmieder fue quizá el primero en suponer el neumotórax de Alejandro[37]. Desde Rollet, en 1870, las fuentes secundarias han sido estudiadas como reportes clínicos por los escritores médicos, desatendiendo el carácter literario y aleccionador de las mismas[34]. En la literatura médica contemporánea es común asumir como un hecho histórico el supuesto neumotórax que el Macedón padeció entre los malios[28,30,45], quizá porque así lo narra Arriano[20]. La *Anábasis de Alejandro* tomó esta versión de Tolomeo (*FGrH* 138 F 25), cuya descripción *(πνεῦμα ὁμοῦ τῷ αἵματι ἐκ τοῦ τραύματος ἐξεπνεῖτο)* nos recuerda a la del Egineta[7,20,21]: *«Diagnosis of wounds to the vital parts is not difficult and is made by way of the specific character of the symptoms, of what is excreted [through the wound], and on account of the position of the parts. [...] When the lung is wounded, frothy blood [ἀφρώδες αἷμα] is evacuated through the wound»*[41]. En el *πνεῦμα (pneuma)* de Tolomeo encuentra Lammert no aire, sino ese otro *pneuma* descrito por Diocles[37,46]. Desconocemos si Tolomeo leyó al médico de Caristo; solo podemos decir que Diocles floreció posiblemente en el ocaso del s. IV a. C. y que Tolomeo era ya viejo y reinaba sobre Egipto cuando escribió acerca de Alejandro[3,47]. Bosworth juzga como desesperada esta conjetura arriesgada por Lammert[37]. Además, también Curcio, que pertenece a la vulgata, narra que parecía que la punta había penetrado hasta las vísceras *(et penetrasse in viscera videbatur),* o más bien, como interpretan Heitland y Raven en sus notas, hasta el pulmón derecho[3,4].

Detalla Curcio que la herida de Alejandro sanó en siete días[3]. En el relato de Arriano, el Macedón cabalgó entre sus hombres para extinguir los cotilleos acerca de su muerte[20]. Sin embargo, es absurdo que Alejandro haya podido montar apenas días después de haber sufrido un neumotórax, como Bosworth señala[37], sobre todo considerando la letalidad de esta afección en una época en que las posibilidades terapéuticas estaban notoriamente limitadas. También Simpson duda que la saetada del Macedón le haya provocado un neumotórax, pues considera más verosímil la versión de Plutarco[6].

Por otro lado, en caso de que la fidelidad del Queronense sea mayor, el Egineta propone que *«if the arrow has struck a bone, we try again [to remove it] with the instrument, and if the flesh prevents this, we remove it all around or dilate it. If it [i.e. the arrow] is stuck deep in a bone (we recognise this from the fact that it is firmly fixed and does not give way when we apply force), we remove the surrounding bone with knives for excising or, having drilled [the bone] all around first, if it is thick, we loosen the arrow»*. Y luego precisa: *«[If it is] in the chest, if it does not follow [i.e. if it cannot be withdrawn easily], one has to draw out the arrow by a moderate incision of the intercostal space, or even after having cut out one of the ribs, placing a meningophylax underneath»*[41].

Si bien *«it is vain and foolish to talk of knowing Greek»,* como escribió Virginia Woolf[48], en una tentativa de minimizar tergiversaciones como las advertidas por York y Steinberg[49], los fragmentos fundamentales utilizados en este estudio se consultaron y citaron en su lengua original. Recurrimos igualmente a Celso y al Egineta para sortear el riesgo de proponer un diagnóstico anacrónico.

Conclusión

Creemos (con JEP) que «Alejandro [o esa serie de palabras que identificamos con Alejandro] no hubiera sido Alejandro sin [...] el arrojo que lo llevó siempre a luchar en primera línea al frente de su ejército»[50]. A esta osadía debe el Macedón la flecha que albergó en su pecho, la cual seguramente quedó incrustada en la caja torácica hasta su remoción por Critóbulo. Lo sucedido después del flechazo torna inverosímil la posibilidad de un neumotórax.

Agradecimientos

A la doctora Christine F. Salazar, *research associate* de la Universidad Humboldt de Berlín, que generosamente nos envió la disertación que defendió en Cambridge para obtener el *PhD in Classics*.

Bibliografía

1. Borges JL. El falso problema de Ugolino. La Nación, 30 de mayo de 1948.
2. Châtillon GD. Pejenaute-Rubio F, traductor. Alejandreida. Madrid: Akal; 1998. p. 292.
3. Curcio. Pejenaute-Rubio F, traductor. Historia de Alejandro Magno. Madrid: Gredos; 1986. p. 7-70 y 514-21.
4. Heitland MA, Raven TE, editores. Alexander in India: a portion of the history of Quintus Curtius. Cambridge: Cambridge University Press; 1905. p. 33f y 152-6.
5. Connelly T, Higgins T. Diccionario nuevo y completo de las lenguas española e inglesa, inglesa y española, p. II, t. I. Madrid: Imprenta Real; 1797. p. 75.
6. Simpson JY. Was the Roman army provided with any medical officers? En: Archaeological essays, vol. II. Edimburgo: Edmonston and Douglas; 1872. p. 197-227.
7. Jacoby F. Ptolemaios Lagu (138). En: Die Fragmente der Griechischen Historiker Part I-III. Brill Online, 2015. 16 de mayo de 2015. Disponible en: http://referenceworks.brillonline.com/entries/die-fragmente-der-griechischen-historiker-i-iii/ptolemaios-lagu-138-a138
8. Diodoro. Welles CB, traductor. Diodorus of Sicily, vol. VIII. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1963. p. 403-5.
9. Diodoro. Fischer KT, editor. Diodori Bibliotheca Historica, vol. IV. Stuttgart: Teubner; 1964. p. 285.
10. Justino. Castro-Sánchez J, traductor. Epítome de las "Historias filípicas" de Pompeyo Trogo. Madrid: Gredos; 1995. p. 7-54 y 243-4.
11. Justino. Pierrot J, Boitard E, traductores. Histoire universelle de Justin, extraite de Trogue Pompée, t. I. París: Panckoucke; 1833. p. 274-5.
12. Plutarco. López-Salvá, traductor. Sobre la fortuna o la virtud de Alejandro. En: Obras morales y de costumbres (Moralia), vol. V. Madrid: Gredos; 1989. p. 225-84.
13. Plutarco. Babbitt FC, traductor. On the fortune or the virtue of Alexander. En: Moralia, vol. IV. Londres: Heinemann; 1962. p. 379-487.
14. Plutarco. Pérez-Jiménez A, traductor. Vidas paralelas, t. I. Madrid: Gredos; 1985. p. 7-147.
15. Jones CP. Towards a chronology of Plutarch's Works. JRS. 1966;56:61-74.
16. Hammond NGL. Sources for Alexander the Great. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 115-9.
17. Plutarco. Bergua-Cavero J, traductor. Vidas paralelas, t. VI. Madrid: Gredos; 2007. p. 9-13 y 108-9.
18. Plutarco. Perrin B, traductor. Plutarch's lives, vol. VII. Londres: Heinemann; 1919. p. 402-5.
19. Arriano. Guzmán-Guerra A, traductor. Anábasis de Alejandro Magno, Libros I-III. Madrid: Gredos; 1982. p. 7-95 y 150.
20. Arriano. Guzmán-Guerra A, traductor. Anábasis de Alejandro Magno, Libros IV-VIII (India). Madrid: Gredos; 1982. p. 149-56, 224 y 291.
21. Muckensturm-Poulle C. Alexandre chez les Malles: techniques d'un récit dans l'Anabase d'Arrien. DHA. 2010;4(Suppl 4-2):371-82.
22. Arriano. Abicht K. Arrian's Anabasis. Leipzig: B.G. Teubner Verlag; 1871. p. 124.
23. Reyes A. Obras completas, vol. XIX. México: FCE; 2000. p. 219.
24. Homero. Bonifaz-Nuño R, traductor. Ilíada I-XII. México: UNAM; 1996. p. 104-5.
25. Heckel W. The "Somatophylakes" of Alexander the Great: some thoughts. Historia. 1978;27:224-8.
26. Estrabón. García-Blanco J, traductor. Geografía. Libros I-II. Madrid: Gredos; 1991. p. 100-2.
27. Estrabón. Hamilton HC, Falconer W, traductores. The Geography of Strabo, vol. III. Londres: Bell & Sons; 1906. p. 94-5.
28. Lascaratos J, Dalla-Vorgia P. Defensive medicine: two historical cases. Int J Risk Saf Med. 1996;8:231-5.
29. Retief FP, Cilliers L. The death of Alexander the Great. Acta Theol. 2006;26(Suppl 7):14-28.
30. Retsas S. Alexander's (356-323 BC) expeditionary medical corps 334-323 BC. J Med Biogr. 2009;17:165-9.
31. Heckel W. Two doctors from Kos? Mnemosyne. 1981;34:396-8.
32. Vega LD, Cuiñas-Gómez M, editores. Rimas humanas y divinas del Licenciado Tomé de Burguillos. Madrid: Cátedra; 2008. p. 135.
33. Arriano. Iliff Robson E, traductor. Arrian, vol. II. Londres: Heinemann; 1933. p. 133.
34. Salazar CF. The treatment of war wounds in Graeco-Roman Antiquity. Leiden: Brill; 2000.
35. Heckel W. Who's who in the age of Alexander the Great: prosopography of Alexander's empire. Oxford: Wiley-Blackwell; 2006. p. 100.
36. Aubertin C. Del servicio médico en los ejércitos de la antigüedad (II). Revista de Sanidad Militar y General de Ciencias Médicas. 1866; 51:82-8.
37. Bosworth AB. Alexander and the East: the tragedy of triumph. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 62-4.
38. Celso. Spencer WG, traductor. De Medicina, vol. III. Londres: Heinemann; 1961. p. 315-9.
39. Köckerling F, Köckerling D, Lomas C. Cornelius Celsus – ancient encyclopedist, surgeon-scientist, or master of surgery? Langenbecks Arch Surg. 2013;398:609-16.
40. Emerson CP. Pneumothorax: a historical, clinical, and experimental study. Johns Hopk Hosp Rep. 1903;11:1-450.
41. Salazar CF. Getting the point: Paul of Aegina on arrow wounds. Sudhoffs Arch. 1998;82:170-87.
42. Ellis H. A history of surgery. Londres: Greenwich Medical Media Ltd.; 2001. p. 213-4.
43. VV.AA. Alamillo-Sanz A, Lara-Nava MD, traductores. Tratados hipocráticos, vol. VI: Enfermedades. Madrid: Gredos; 1990. p. 58-9.
44. Hipócrates. Alsina J, traductor. Tratados médicos. Barcelona: Anthropos; 2001. p. X.
45. Oldach DW, Richard RE, Borza EN, Benitez RM. A mysterious death. N Engl J Med. 1998;338:1764-9.
46. Lammert F. Alexanders Verwundung in der Stadt der Maller und die Damalige Heilkunde. Gymnasium. 1953;60:1-7.
47. Jaeger W. Diocles of Carystus: a new pupil of Aristotle. Phil Rev. 1940;49:393-414.
48. Woolf V. On not knowing Greek. En: The common reader: first series. Londres: Hogarth Press; 1925. p. 24.
49. York GK, Steinberg DA. Commentary. The diseases of Alexander the Great. J Hist Neurosci. 2004;13:153-6.
50. Pacheco JE. La noche inmortal. En: La sangre de Medusa, y otros cuentos marginales. México: Era; 1991. p. 29.
51. Cowper HS. The art of attack. Ulverston: Holmes; 1906. p. 133.

FUNDADA EN 1864

Gaceta Médica de México

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

www.anmm.org.mx

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La revista **Gaceta Médica de México** es el Órgano Oficial de la **Academia Nacional de Medicina.** Sus espacios están abiertos a los académicos como a todo miembro de la comunidad médica que manifieste interés por utilizar este foro para publicar sus trabajos, cumpliendo con las políticas editoriales que a continuación se mencionan.

Gaceta Médica de México se publica seis veces al año y recibe manuscritos originales que de ser aceptados por el **Comité Editorial,** no podrán ser publicados parcial o totalmente en otra parte, sin el consentimiento de **Gaceta Médica de México.** Todos los trabajos enviados deberán de apegarse a los formatos que se describen abajo, y serán sujetos a revisión por expertos y por el Comité Editorial para dictaminar su aceptación.

El propósito principal de **Gaceta Médica de México,** es publicar trabajos originales del amplio campo de la medicina, así como proporcionar información actualizada y relevante para el área de la salud nacional.

Con este propósito, **Gaceta Médica de México** considerará contribuciones en las siguientes secciones:

- Editoriales
- Simposios
- Ejercicios Clínico-Patológicos
- Historia y Filosofía de la Medicina
- Biología Molecular y Medicina
- Información Epidemiológica
- Comunicaciones Breves
- Noticias y Cartas al Editor
- Artículos Originales
- Artículos de Revisión
- Casos Clínicos
- Imágenes de Medicina
- Actualidades Terapéuticas
- Bioética
- Salud y Derecho

Editoriales

Esta sección estará dedicada al análisis y la reflexión sobre los problemas de salud de la población, los distintos enfoques preventivos y terapéuticos, así como los avances logrados en el campo de la investigación biomédica.

Artículos Originales

Los artículos originales deberán contener en la página frontal, el título conciso e informativo del trabajo; nombre y apellido(s) de cada autor; los departamentos institucionales en los cuales se realizó el trabajo, nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia; nombre y dirección del autor a quien se solicitarán los reimpresos; en su caso, mencionar las fuentes del financiamiento de la investigación; y un título corto de no más de 40 caracteres (contando espacios y letras) y las palabras clave para facilitar la inclusión en índices internacionales. Se sugiere consultar la página de los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (www.icmje.org) para mayor información sobre la preparación de los manuscritos: Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html).

Resumen en español

Se presentará en un máximo de 200 palabras, e indicará el propósito de la investigación, los procedimientos básicos (selección de la muestra, de los métodos analíticos y observacionales); principales hallazgos (datos concretos y en lo posible su significancia estadística), así como las conclusiones relevantes y la originalidad de la investigación. Al final se anotarán 3 a 6 palabras clave, para facilitar la inclusión en índices internacionales. Se recomienda emplear los términos del *Medical Subject Headings del Index Medicus* más reciente.

Resumen en inglés

Será escrito en un máximo de 200 palabras con las mismas características que el resumen en español. Se iniciará con una versión del título del trabajo en el idioma inglés. También se señalarán de 3 a 6 palabras clave (key words). Se sugiere que este párrafo sea revisado por un traductor experimentado, a fin de garantizar la calidad del mismo.

Introducción

Deberá incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada en la bibliografía.

Material y métodos

Se señalarán claramente las características de la muestra, los métodos empleados con las referencias pertinentes, en tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investigadores, realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente.

Resultados

Deberá incluir los hallazgos importantes del estudio, comparándolos con las figuras o gráficas estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

Discusión

Deberán de contrastarse los resultados con lo informado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo. Los artículos originales no deberán incluir sección de Conclusiones.

Agradecimientos

En esta sección se describirán los agradecimientos a personas e instituciones así como los financiamientos.

Referencias

Se presentarán de acuerdo con los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas). **Las referencias se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden en que aparecen por primera vez dentro del texto. Se referirán en el texto, tablas y pies de figura con los números arábigos correspondientes.**

En las citas con múltiples autores (más de seis autores), se deberá incluir únicamente los 3 primeros autores del trabajo, seguido de et al., después de la abreviatura del nombre o nombres del 6º autor. En el caso de 6 ó menos autores, se deberá incluir en la cita a todos ellos. que se encuentran en la página de Internet (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html**)**

Los artículos publicados en revistas periódicas deberán aparecer en el formato siguiente:

Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med. 2004 (10);351:987-97.

Las referencias a libros deberán incluir el nombre completo de la editorial así como la ciudad y país de la publicación y el año en que se publicó, de acuerdo al siguiente modelo:

Aréchiga H, Somolinos J. Contribuciones mexicanas a la medicina moderna. México, D.F.: Fondo de Cultura Económica; 1994.

Las referencias a capítulos en libros deberán aparecer de la siguiente forma:

Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 12.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill Inc.; 1994., pp. 1066-77.

Tablas

Deberán presentarse a doble espacio, numerados en forma consecutiva con caracteres arábigos en el orden citado dentro del texto, con los títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas al pie. Se deberán incluír al final del manuscrito después de la sección de referencias.

Figuras o gráficas

Los pies de figura se escribirán a doble espacio. El pie contendrá la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto.

Deben referenciarse en el texto por orden.

Calidades: Los gráficos, trazados y dibujos deben ser generados con programas de gráficos de alta resolución (JPG, TIFF, EPS, PowerPoint e Illustrator).

Toda la iconografía debe ser original. En caso contrario, se debe citar la referencia del origen y el autor deberá obtener el permiso previo de la editorial respectiva.

En las figuras no se repetirán datos ya escritos en el texto.

Las fotografías de objetos incluirán una regla para calibrar las medidas de referencia. En las microfotografías deberá aparecer la ampliación microscópica o una barra de micras de referencia.

El nombre, la cara y los datos del paciente no constarán en las figuras.

Se sugiere a los autores agregar ilustraciones en color que aderecen adecuadamente el texto. El costo de las ilustraciones a color será cubiertas por el autor correspondiente.

Simposios

Se publicarán únicamente los simposios presentados en las sesiones de la Academia Nacional de Medicina. Serán enviados a la Gaceta por los Coordinadores, quienes se responsabilizarán de la calidad, presentación de los manuscritos y de su secuencia y estructura, incluyendo un resumen general en español y en inglés, en formato libre y que no excedan de 200 palabras. Cada contribución no excederá de 10 cuartillas y deberá apegarse a lo señalado en estas instrucciones a los autores.

Artículos de Revisión

Será sobre un tema de actualidad y de relevancia médica. El autor principal o el correspondiente deberá ser una autoridad en el área o tema que se revisa y deberá anexar una lista bibliografía de sus contribuciones que avale su experiencia en el tema. Las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio del autor. Se deberá incluir un resumen (máximo 200 palabras), en formato libre y en español e inglés. Su extensión máxima será de 20 cuartillas.

Las ilustraciones deberán ser las estrictamente necesarias, no siendo más de seis, la bibliografía deberá ser suficiente y adecuada y en la forma antes descrita. Se recomienda que el número no sea menor de 50 citas para este tipo de artículos.

Ejercicio Clínico-Patológico

Esta sección tiene el propósito de contribuir al proceso de la educación médica continua. Para su preparación los manuscritos deberán apegarse a las normas editoriales de la revista incluyendo las instrucciones a los autores. Deberán contener la exposición y discusión de un caso clínico relevante y su correlación con los hallazgos patológicos, imagenológicos o moleculares que fundamenten el diagnóstico final, así como referencias bibliográficas citadas en el texto. En un máximo de 10 cuartillas se hará la presentación del caso, la historia clínica y los estudios de laboratorio, imagenología y registros eléctricos; la discusión clínica incluyendo el diagnóstico diferencial; la presentación de los hallazgos macroscópicos, microscópicos y en su caso, bacteriológicos, bioquímicos y moleculares que fundamenten el diagnóstico final; la correlación clínico patológica y las referencias bibliográficas así como las lecturas recomendadas en el formato previamente descrito. Se podrán incluir un máximo de cinco ilustraciones (se requieren originales) que se refieran a los datos clínicos, imagenológicos, de laboratorio y a los resultados del estudio anatomopatológico.

Casos Clínicos

Deberán constar de resumen en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre, introducción, presentación del caso, discusión, ilustraciones y bibliografía, con una extensión máxima de 10 cuartillas y apegadas a las instrucciones a los autores.

Historia y Filosofía de la Medicina

En esta sección se incluirán los artículos relacionados con aspectos históricos, filosóficos, bases conceptuales y éticas de la medicina. Aunque su estructura se dejará a criterio del autor, deberá incluír resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre, referencias bibliográficas citadas en el texto y enlistadas al final del manuscrito, siguiendo los lineamientos citados para los manuscritos de Gaceta. La extensión máxima será de 20 cuartillas.

Imágenes de Medicina

Se trata de una sección de imágenes usadas en medicina diagnóstica como radiografías, tomografías, endoscopías, registros o microfotografías, cuya extensión máxima será de una cuartilla y media, con una o dos ilustraciones de excelente calidad. Se organizará en la siguiente forma: resumen de la historia clínica y breve descripción del diagnóstico de la imagen con una correlación clínica y un máximo de 5 citas bibliográficas; deberá incluir resumen en español e inglés, en formato libre (máximo 100 palabras). La versión electrónica de las figuras podrá ser en el medio o formato antes mencionados con exepción de archivos en cualquier procesador de texto (Word) o en formato pdf.

Biología Molecular y Medicina

Se publicarán las actualidades más relevantes en el campo de la investigación biomédica referida en la literatura internacional y nacional con un comentario sobre su impacto en la práctica médica. Su extensión máxima será de cuatro cuartillas y se incluirán no más de cinco citas bibliográficas. Deberá incluir resúmenes en español e inglés, en formato libre (máximo 100 palabras).

Actualidades Terapéuticas

Se informará sobre los avances y descubrimientos terapéuticos más recientes aparecidos en la literatura nacional e internacional y su aplicación en nuestro ámbito médico. La extensión máxima será de cuatro cuartillas y con un máximo de cinco referencias bibliográficas. Deberá incluir resúmenes en español en inglés, en formato libre (máximo 100 palabras).

Información Epidemiológica

Será una sección de información periódica sobre los registros epidemiológicos nacionales e internacionales, destacando su importancia, su comparación con estudios previos y sus tendencias proyectivas. La extensión máxima será de cuatro cuartillas y deberá incluir resúmenes en español en inglés (máximo 100 palabras), en formato libre.

Comunicaciones Breves

Serán considerados en esta sección, los informes preliminares de estudios médicos y tendrán la estructura formal de un resumen como se describió previamente (máximo 150 palabras). Se deberán incluír 10 citas bibliográficas como máximo.

Bioética

Se plantearán los aspectos éticos del ejercicio profesional y aquellos relacionados con los avances de la investigación biomédica y sus aplicaciones preventivas y terapéuticas. Su extensión máxima será de cuatro cuartillas y cuatro referencias bibliográficas, deberá incluir resúmenes en español e ingles (máximo 100 palabras) en formato libre.

Salud y Derecho

Esta sección estará dedicada a contribuciones sobre temas actuales que muestren la interrelación entre la salud y derecho con la finalidad de informar a la comunidad médica sobre temas legales de su interés, así como para contribuir a una mejor y más informada práctica legal en temas de salud. La extensión de las colaboraciones será de un máximo de diez cuartillas y deberán incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras). Las referencias bibliográficas tanto en el texto como en el listado, deberán apegarse a las instrucciones descritas para cualquier otra sección.

Noticias y Cartas al Editor

Tendrán una extensión de una cuartilla y media como máximo incluyendo referencias bibliográficas.

Presentación del Manuscrito

Los trabajos enviados deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores del trabajo, en la que se haga constar que éste no ha sido publicado con anterioridad, ni se ha enviado simultáneamente a otra revista, que no existe conflicto de intereses y en caso de ser aceptada ceden los derechos de autor a la Gaceta Médica de México. Los trabajos se aceptarán para su publicación, después de una revisión por pares y por el Consejo Editorial de la Gaceta. Las opiniones contenidas en el artículo, son responsabilidad de los autores.

Todos los artículos deberán incluir sin excepción el texto completo, tablas y figuras. Los textos deberán estar en procesador de palabras Word. En la hoja frontal deberá aparecer el título del trabajo, los nombres de los autores, su institución de adscripción sin incluir el nombramiento institucional ni los grados académicos, la dirección de correo electrónico del autor correspondiente, además de un título corto de no más de 40 caracteres. Deberán estar escritos correctamente en lengua española (castellano). El texto deberá estar escrito, a doble espacio, y comenzando en página nueva cada una de las secciones: página frontal, los resúmenes en español y en inglés con sus palabras clave, el texto, los agradecimientos y las referencias las tablas y pies de figuras serán en hojas por separado. Se numerarán las páginas en forma consecutiva comenzando con la página frontal, y se colocará el número en el extremo superior de cada página.

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

http://publisher.gacetamedicademexico.permanyer.com

No se aceptarán artículos para su revisión si no están preparados de acuerdo a las Instrucciones para los Autores.

Se extenderá acuse de recibo electrónico al autor y en tiempo oportuno se le comunicará el dictamen del Editor. Todo material aceptado para publicación en **Gaceta Médica de México** será propiedad de la revista por lo que la reproducción total o parcial deberá ser autorizada por la Gaceta.

Índice global del volumen 152

CONTENIDO. Vol. 152 N.º 1 Enero-Febrero 2016

Editorial

La «academización» del primer nivel de atención 5
Liz Hamui-Sutton y José Halabe-Cherem

Artículos Originales

Uso de la medicina alternativa y complementaria (MAC) en el cáncer infantil: encuesta de 100 casos en un instituto de tercer nivel de atención 7
Gabriela Isaac-Otero, Daniela Molina-Alonso, Laura Asencio-López y Carlos Leal-Leal

Determinación de proteínas carboniladas y enzima carbonil reductasa en mujeres mexicanas con cáncer de mama: estudio piloto 13
José Gutiérrez-Salinas, Liliana García-Ortiz, Paul Mondragón-Terán, Sergio Hernández-Rodríguez, Sotero Ramírez-García y Norma Rebeca Núñez-Ramos

Impacto económico de la hemofilia tipo A y B en México 19
Fernando Carlos-Rivera, Ricardo Gasca-Pineda, Abraham Majluf-Cruz y Jaime García-Chávez

Caracterización de los adolescentes y motivo de consulta por el que acuden al Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital General Dr. Manuel Gea González 30
Irma Jiménez-Escobar, Samuel Weingerz-Mehl, Elizabeth Castillo-Macedo, Carlos Jiménez-Gutiérrez y Pedro Gutiérrez-Castrellón

Trastorno depresivo en pacientes pediátricos mexicanos con lupus eritematoso sistémico (LES) 36
Hilda Lilian Carbajal-Alonso, Norberta Prisilia García-Moreno, Brenda Rodríguez-Arreola y Juan Carlos Barrera de León

Construcción y validación de un instrumento para medir la satisfacción de los pacientes del primer nivel de atención médica en la Ciudad de México 43
Martín Salvador-Silberman, Laura Moreno-Altamirano, Dewi Hernández-Montoya, Adrián Martínez-González y Héctor Ochoa Díaz-López

Parámetros clínicos y periodontales predictores de la severidad de la recesión gingival (RG) 51
Antonio García-Rubio, Antonio Luis Bujaldón-Daza y Alberto Rodríguez-Archilla

Características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) y linfoma no Hodgkin (LNH) 59
Antoni Sicras-Mainar, Antonio Castro y Ruth Navarro-Artieda

Relación entre el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) y la mortalidad a corto plazo en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) 70
Alejandro Rosas-Cabral, Jesús Antonio Viana-Rojas, Jorge Prieto-Macías, María del Carmen Terrones-Saldívar, Rafael Gutiérrez-Campos, Silvia Denise Ponce-Campos y José de Jesús de Lara-Castañeda

Artículos de Revisión

Hiperleptinemia asociada a evento vascular cerebral isquémico (EVCi) 78
Jorge Luis García-Sánchez, Nayeli Gabriela Jiménez-Saab, Jesús Guerrero-González, César Iván Elizalde-Barrera, Martín de Jesús Reyna-Ramírez, Mauricio Eduardo Rubio-Sánchez, Andrés Ledesma-Velázquez y Eduardo Adolfo Montaño-Alonso

Biomarcadores en gliomas de alto grado: revisión sistemática 87
Salvador Manrique-Guzmán

Isoformas del receptor a histamina H_3 humano: generación, expresión en el sistema nervioso central (SNC) e implicaciones funcionales 94
Ana Maricela García-Gálvez y José Antonio Arias-Montaño

Casos Clínicos

Alopecia frontal fibrosante (AFF): reporte de cuatro casos y revisión de la literatura 103
Miguel Ángel Cardona-Hernández, Fermín Jurado Santa-Cruz, Gisela Navarrete-Franco, Edna Azucena Gaxiola-Álvarez, Mónica Elizabeth de la Torre-García y Ana Luisa Cabrera-Pérez

Adenoma trabecular hialinizante (ATH) de tiroides: reporte de dos casos 111
Alejandro Román-González, Carlos Simón-Duque, Juan Camilo-Pérez y Alejandro Vélez-Hoyo

Origen anómalo de la rama derecha de la arteria pulmonar de la aorta ascendente asociado con ventana aortopulmonar 116
José Miguel Torres-Martel, Lydia Rodriguez-Hernández y Joaquín Rodolfo Zepeda-Sanabria

Actualidades Terapéuticas

Ingeniería tisular aplicada a la tráquea como injerto 120
Elisa Barrera-Ramírez, Edna Rico-Escobar y Rubén E. Garrido-Cardona

Historia y Filosofía de la Medicina

El Movimiento Médico en México (1964-1965). ¿Qué pasa medio siglo después? 124
César Gutiérrez-Samperio

Simposium

La medicina familiar en México: presente y futuro 135
Carlos E. Varela-Rueda, Hortensia Reyes-Morales, Cidronio Albavera-Hernández, Héctor Ochoa Díaz-López, Héctor Gómez-Dantés y Carmen García-Peña

In Memoriam

Semblanza del Dr. Luis Benítez Bribiesca 141
Fabio Salamanca-Gómez

CONTENIDO. Vol. 152 N.º 2 Marzo-Abril 2012

Editorial

La salud es obligatoria 149
Alberto Lifshitz

Artículos Originales

Propuesta para la detección temprana del consumo de etanol en estudiantes de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos 151
Sara García-Jiménez, Miguel Erazo-Mijares, Cairo D. Toledano-Jaimes, Antonio Monroy-Noyola, Fernando Bilbao-Marcos, Miguel A. Sánchez-Alemán y Myrna Déciga-Campos

Presentación clínica de tumores intracraneales supratentoriales (ST) e infratentoriales (IT) en pacientes pediátricos 158
Luz María Sánchez-Sánchez, Javier Vázquez-Moreno, José Antonio Heredia-Delgado y Ricardo Sevilla-Castillo

Prevalencia de las alteraciones anatómicas uterinas en mujeres mexicanas con pérdida gestacional recurrente (PGR) 163
Fernando Antonio Medrano-Uribe, María Magdalena Enríquez-Pérez y Enrique Reyes-Muñoz

Complicaciones en pacientes sometidos a nefrostomía percutánea guiada por ultrasonido y factores asociados 167
José Antonio Rodríguez-Pontones y David Bretón-Reyes

Desarrollo de competencias en el pregrado: un modelo con actividades profesionales confiables (APROC) 173
Uri Torruco-García, Armando Ortiz-Montalvo, Margarita Elena Varela-Ruiz y Alicia Hamui-Sutton

Respuesta adaptativa ventricular izquierda posterior a la cirugía de reemplazo valvular aórtico por estenosis valvular severa 191
Ovidio García-Villarreal, José Antonio Heredia-Delgado, Bertín Ramírez-González, Martín Alfonso Saldaña-Becerra, Miguel Ángel González-Alanis, Mauricio Iván García-Guevara y Luz María Sánchez-Sánchez

Uso de la medicina alternativa y complementaria (MAC) en cáncer infantil: encuesta de 100 casos en un instituto del tercer nivel de atención 196
Gabriela Isaac-Otero, Daniela Molina-Alonso, Laura Asencio-López y Carlos A. Leal-Leal

Indicadores de obsolescencia de la literatura médica en una revista pediátrica mexicana 202
Norberto Sotelo-Cruz, Magda Luz Atrián-Salazar y Sergio Trujillo-López

Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México 208
Adrián Santoyo-Sánchez, Christian Omar Ramos-Peñafiel, Azucena Saavedra-González, Lizbeth González-Almanza, Adolfo Martínez-Tovar, Irma Olarte-Carrillo y Juan Collazo-Jaloma

Efecto del descontrol metabólico de la diabetes *mellitus* (DM) sobre el índice de resistencia (IR) de las arterias renales interlobares evaluado con Doppler pulsado 213
Luis Cesar Muraira-Cárdenas y Martín Barrios-Pérez

Artículo de Revisión

Genética y genómica en artritis reumatoide (AR): una actualización 218
Ana Karen Rodríguez-Elías, Karina Maldonado-Murillo, Luis Fernando López-Mendoza y Julián Ramírez-Bello

Caso Clínico

Simpatectomía torácica bilateral R3-R4 en un paciente sedado no intubado 228
José Manuel Mier-Odriozola

Historia y Filosofía de la Medicina

La asistencia materno-infantil en México entre 1921 y 1930 por parte del Departamento de Salubridad Pública 231
Víctor Manuel Espinosa de los Reyes-Sánchez

Iatrogenia. De la iatromancia a la Medicina Basada en Evidencia (MBE), a la iatromancia… 246
Alberto Campos

Simposio

Simposio: México en 1915. Epidemias, hambre y asistencia médica 252

El tifo en la Ciudad de México en 1915 253
Martha Eugenia Rodríguez

Las enfermedades del hambre: México, 1915 259
Carlos Viesca-Treviño

Sucesos en las Unidades Médicas: 1915 264
Guillermo Fajardo-Ortiz

La medicina militar en México en 1915 269
Antonio Moreno-Guzmán

Conclusiones 274
Martha Eugenia Rodríguez

Artículo de Opinión

Reformando el triángulo de Ross: nuevos retos para la excelencia médica 275
Heber Garagarza-Mariscal, José Dionisio Castillo-Ortiz y César Ramos-Remus

Una visión crítica sobre la salud pública en México 278
Roberto Tapia-Conyer

Carta al editor

La academización del primer nivel de atención 285
Javier Aragón-Robles, Patricia Vidal-Licona y Karem Mendoza-Salas

CONTENIDO. Vol. 152 N.º 3 Mayo-Junio 2016

Editoriales

Los fracasos de la medicina **293**
Alberto Lifshitz

Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI); Recomendaciones para los médicos en su relación con la industria farmacéutica **295**
Alberto Lifshitz, José Halabe, Luis Jasso, Alberto Frati, Carlos Alva, Óscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Ángel Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, Ricardo Islas, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes, Antonio Soda, Emma Verástegui y Julio Sotelo

Artículos Originales

Manejo quirúrgico inicial del carcinoma epidermoide vulvar **297**
Israel Salazar-Báez, Jessica E. Salazar-Campos, Alhely López-Arias, Verónica Villavicencio-Valencia, Jaime Coronel-Martínez, Myrna Candelaria-Hernández, Delia Pérez-Montiel, Carlos Pérez-Plasencia, Aurora Elizabeth Rojas-García y David Cantú de León

Propuesta de evaluación cuantitativa en el protocolo ultrasonográfico para retiro de la ventilación mecánica invasiva (GMEMI *score*) **304**
Ángel Augusto Pérez-Calatayud, Raúl Carrillo-Esper y Emilio Arch-Tirado

Parámetros de la P200 en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) **313**
Oscar H. Hernández, Luisa Aguirre-Manzo, Freddy Ye-Ehuan, Rolando García-Martínez y Guadalupe Maldonado-Velázquez

Reducción en los requerimientos de calcio oral y de 1-25 dihidroxi-vitamina D en pacientes con hipoparatiroidismo posquirúrgico tratados con teriparatida (PTH_{1-34}) **322**
Leticia Eugenia Gutiérrez-Cerecedo, Alma Vergara-López, José Vicente Rosas-Barrientos y Miguel Ángel Guillén-González

Asociación entre los factores de la conducta alimentaria y la expresión del gen *DRD2*: Un estudio en gemelos monocigotos mexicanos **329**
Alma Genis-Mendoza, Humberto Nicolini, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, María Lilia López-Narváez y Thelma Beatriz González-Castro

Respuesta hematológica y molecular en leucemia mieloide crónica (LMC) con falla a tratamiento con dasatinib como fármaco de segunda línea **334**
Juan Enrique Santos-Macías, Enrique Baez de la Fuente y Arnoldo Salas-Delgado

Entrenamiento de urología en México: Perspectiva del residente **339**
Edgar Linden-Castro, Marcela Pelayo-Nieto, Iván Ramírez-Galindo, Felipe Guzmán-Hernández, Gabriel Catalán-Quinto, Francisco Rodríguez-Covarrubias, Jesús Morales-Covarrubias y Roberto Cortez-Betancourt

Comparación del grosor de la grasa epicárdica entre pacientes diabéticos versus no diabéticos con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAM CEST) **345**
Aurora del Carmen Ojeda-Peña, Norma Amador-Licona, Edgar Rodríguez-Salazar, Miguel Ángel Carrillo-Torres, Ricardo Evangelista-Herrera y Juan Ángel Peraza-Zaldívar

Causas de descontrol metabólico en atención primaria **350**
Niels H. Wacher, Mara Silva, Leticia Valdez, Miguel Cruz y Rita A. Gómez-Díaz

Prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) no tratados **357**
Sara Isais-Millán, Dan Piña-Fuentes, Christian Guzmán-Astorga, Amin Cervantes-Arriaga y Mayela Rodríguez-Violante

Artículos de Revisión

Intervención educativa individualizada (IEI) cara a cara para optimizar el conocimiento de pacientes que inician tratamiento anticoagulante oral (TAO) **364**
Consuelo Izazola-Conde, Abraham Majluf-Cruz, Isabel Reyes-Lagunes, Juan José Mandoki y Juan Molina-Guarneros

Síndrome de Sjögren (SS), revisión del tema y saliva como método diagnóstico **371**
Janett Carmen Luzmila Riega-Torres, Antonio Jaime Villarreal-Gonzalez, Luis Ángel Ceceñas-Falcon y Julio Cesar Salas-Alanis

Proteínas morfogenéticas óseas (BMP): aplicación clínica para reconstrucción de defectos en hueso **381**
Gerardo Daniel Sierra-García, Rocío Castro-Ríos, Azucena Gónzalez-Horta, Jorge Lara-Arias y Abelardo Chávez-Montes

Utilidad de los microARN en el diagnóstico y pronóstico del cáncer colorrectal (CCR) **386**
Abril Reneé Arredondo-Valdez, Laura Wence-Chavez y Mónica Alejandra Rosales-Reynoso

Transposición corregida de las grandes arterias (TCGA), problema no resuelto **397**
Carlos Alva-Espinosa

Utilidad de la biopsia de Médula Ósea (MO) en el diagnóstico de las Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) **407**
José Leonard Tovar-Bobadilla y Carlos Ortiz-Hidalgo

Casos Clínicos

Apendicitis neonatal (AN) en un paciente con enterocolitis necrosante (ECN) secundaria a sepsis *in utero*: caso clínico **419**
Julio César López-Valdés y Rocío Escarcega-Servín

Divertículo de Kommerell (DK) **424**
José Miguel Torres-Martel, Gerardo Izaguirre-Guajardo y César Iván Ramírez-Portillo

Historia y Filosofía de la Medicina

Pacientes, clientes, médicos y proveedores, ¿es solo cuestión de terminología? **429**
Cipatli Ayuzo del Valle

CONTENIDO. Vol. 152 N.º 4 Julio-Agosto 2016

Editorial

La continua intromisión de la subjetividad en las decisiones médicas 437
Alberto Lifshitz

Artículos Originales

Depresión en adultos mayores (AM) con pobreza extrema pertenecientes a un Programa Social en Ciudad Juárez, Chihuahua, México 439
Luis Flores-Padilla, Flor Rocío Ramírez-Martínez y Juana Trejo-Franco

Sarcopenia y dependencia funcional (DF) en el anciano 444
Karla Berenice Carrazco-Peña, Carlos Enrique Tene y José del Río-Valdivia

Prevalencia de mobbing en trabajadores y factores de riesgo asociados 452
Oswaldo Sinoe Medina-Gómez

Efectividad y seguridad de vildagliptina como tratamiento adicional para la diabetes *mellitus* de tipo 2 (DMT2) en condiciones de vida-real en México. Sub-análisis del estudio EDGE 457
Eduardo Márquez-Rodríguez, Eduardo Brea-Andrea, Victoria Alejandro Rajmet-Hace, Javier Salinas-Salinas y Fabiola Mariño-Rojas

Neumonía nosocomial (NN) en pacientes con neoplasias hematológicas (NH) 465
Lucía Martínez-Hernández, Diana Vilar-Compte, Patricia Cornejo-Juárez y Patricia Volkow-Fernández

Caracterización del riesgo tromboembólico en una población mexicana con fibrilación auricular (FA) no-valvular y su efecto en la indicación de anticoagulación (estudio MAYA) 473
Jorge A. Vázquez-Acosta, Álvaro E. Ramírez-Gutiérrez, Mario A. Cerecedo-Rosendo, Francisco M. Olivera-Barrera, Salvador S. Tenorio-Sánchez, Javier Nieto-Villarreal, José M. González-Borjas y Estefanie Villanueva Rodríguez

Horizonte preclínico de la depresión en adultos 479
María Valeria Jiménez-Báez, Horacio Márquez-González, Juan Leonardo Monsreal-Góngora, Gonzalo Góngora-González, Luis Sandoval-Jurado y Rubén Boquer-Hernández

La «voluntad anticipada» y su conocimiento por médicos en hospitales de tercer nivel 486
Verónica Alejandra Gaona-Flores, Luz Arcelia Campos-Navarro, Joaquín Ocampo-Martínez, Enrique Alcalá-Martínez y Margarita Patiño-Pozas

Factores asociados con retraso en la terapia de reperfusión en infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en un hospital del sureste mexicano 495
Manuel Alfonso Baños-González, Orlando Luis Henne-Otero, Manuel Eduardo Torres-Hernández, Jorge Elías Torres-López, César Leonardo González-Aguilar, María Sangeado-Santos, José Antonio Gómez-Garibay y Alfredo Hernández-Aguirre

Resultado falso positivo en la mamografía y su asociación con la presencia de obesidad: un estudio de casos y controles 503
Marisela Castro-Ibarra, Rufino Menchaca-Díaz, J. Jesús Cabrales-Ruvalcaba, y Rosa Alicia Luna-V.Gómez

Reintervenciones quirúrgicas abdominales no planeadas en el Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario de Puebla 508
Samuel Báez León-Asdrúbal, Juan Carlos Juárez-de la Torre, Fernando Navarro-Tovar, Mónica Heredia-Montaño y José Eduardo Quintero-Cabrera

Evaluación de la competencia clínica en médicos residentes mexicanos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas 516
Marina de Jesús Kasten-Monges, Carlos Enrique Cabrera-Pivaral, Felipe Lozano-Kasten, Hugo Marcelo Aguilar-Velasco, Ricardo Hidalgo-Ottolenghi y Marco Antonio Zavala-González

Pseudotumor pulmonar en granulomatosis con poliangeítis (GPA). ¿Cáncer pulmonar y/o GPA?, implicaciones diagnósticas de los nódulos pulmonares 521
Gabriel Horta-Baas, Esteban Meza-Zempoaltecatl, Mario Pérez-Cristóbal y Adriana Barile-Fabris Leonor

Dilemas éticos en medicina. La interrupción del embarazo en la mujer 529
Carlos Gual-Castro

Artículos de Revisión

El médico radiólogo en la evaluación del trauma contuso toracoabdominopélvico 534
Gaspar Alberto Motta-Ramírez

Glucotransportadores (GLUT): Aspectos clínicos, moleculares y genéticos 547
Roberto de Jesús Sandoval-Muñiz, Belinda Vargas-Guerrero, Luis Javier Flores-Alvarado y Carmen Magdalena Gurrola-Díaz

Historia y Filosofía de la Medicina

El Dr. Ramón Pérez Cirera: importancia de su trayectoria en la farmacología mexicana (1936-1982) 558
Diana Laura López-Vega y Xóchitl Martínez-Barbosa

Información Epidemiológica

Panorama epidemiológico de las mordeduras por serpiente venenosa en el estado de Yucatán, México (2003-2012) 568
Carlos Yañez-Arenas, Arturo Yañez-Arenas y Daly Martínez-Ortíz

CONTENIDO. Vol. 152 N.º 5 Septiembre-Octubre 2016

Editorial

Los 80 años del servicio social (SS) en medicina **581**
Los Editores

Artículos Originales

Índice de edad donador/receptor (DoRAIn) como un predictor independiente de la función del injerto de donante vivo renal a largo plazo **582**
Christian Isaac Villeda-Sandoval, Jose Alfredo Ruiz-Hernandez, Lara Denny Nuñez, Gerardo Yoshiaki Guinto-Nishimura, José Alejandro Rivera-Ramírez, Jorge David Magaña-Rodríguez, Francisco Rodriguez-Covarrubias, Josefina Alberú-Gómez y Bernardo Gabilondo-Pliego

HLA clase II en pacientes mexicanos con pénfigo vulgar: epítopo compartido para autoinmunidad **587**
Lucía Rangel-Gamboa, María Elisa Vega Memije, Víctor Acuña-Alonzo y Julio Granados-Arriola

Lesiones hiperintensas de la sustancia blanca y función cognoscitiva en pacientes con manía de inicio tardío **592**
Jesús Ramírez-Bermúdez, Roger Carrillo-Mezo, Carmen Atriano, Dora Sánchez, Óscar Marrufo-Meléndez, Cecilia Berlanga, Adilia Guadamuz, Jesús Taboada y Camilo Ríos

Nuevas recomendaciones de la organización mundial de la salud (OMS) para el uso de los métodos anticonceptivos **601**
Ma. del Carmen Cravioto

Obesidad y su implicación deletérea respiratoria detectada a través de niveles de presión parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) en decúbito supino **604**
América Sánchez-Medina y Marcela M.ª Sánchez-Medina

Las diferencias de género en los niveles plasmáticos de la lipocalina 2 se correlacionan con la edad y con la proporción de triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad en individuos sanos **612**
Elsa De la Chesnaye, Leticia Manuel-Apolinar, Norma Oviedo-de Anda, María Cristina Revilla-Monsalve y Sergio Islas-Andrade

Tabaquismo paterno como factor de riesgo para el desarrollo de Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR) en el recién nacido (RN) **618**
Mario Alberto Arrieta-Mendoza y Arnoldo Salas-Delgado

Manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal **622**
Sonia Chavez-Álvarez, Minerva Gómez-Flores y Jorge Ocampo-Candiani

Prevalencia de glucemia basal alterada (GBA) en población laboral del área mediterránea española: Influencia de variables sociodemográficas y hábitos saludables **631**
Ángel Arturo López-González, Zoe Manzanero, M.ª Teófila Vicente-Herrero, Sheila García-Agudo, María Gil-Llinás y Francisco Moreno-Morcillo

Prevalencia de cifras tensionales elevadas y su asociación con el índice de masa corporal en niños de entre 5 y 11 años de Nahbalam, en Yucatán **640**
Leonel Alejandro Saury Paredes

Compatibilidad de género entre donador y receptor puede ser un factor pronóstico en la función del injerto de trasplante renal de donador vivo. **645**
Christian Isaac Villeda-Sandoval, Francisco Rodríguez-Covarrubias, Ashmar Gomez-Conzatti y Martinez, Denny Lara-Nuñez, Gerardo Yoshiaki Guinto-Nishimura, Benjamín González-Sánchez, Jorge David Magaña-Rodríguez, Josefina Alberú-Gómez, Mario Vilatobá-Chapa y Bernardo Gabilondo-Pliego

Destino a largo plazo de adolescentes y adultos jóvenes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) de novo tratados con un protocolo de tipo pediátrico **651**
Manuel Antonio López-Hernández, Martha Alvarado-Ibarra, José Luis Álvarez-Vera, Maricela Ortiz-Zepeda, Martha Lilia Guajardo-Leal y Xochitl Cota-Rangel

Diagnóstico de la capacidad productiva del IMSS para la generación de tecnologías en salud **659**
Alejandro Figueroa-Lara, Fátima Itzel López-Fernández, Adriana López-Domínguez y German Fajardo-Dolci

El intervencionismo percutáneo en la corrección de defectos cardíacos congénitos (DCC): experiencia en una UMAE **667**
Vicente Campos-García, Guillermo Ordóñez Toquero, Sarain Monjaraz-Rodríguez y Eduardo Gómez-Conde

Pérdida sanguínea por el peso de los textiles y su correlación con la hemoglobina posquirúrgica **674**
Yadhira Elizeth Montes-Casillas y María Fernanda Zazueta-Medina

Grado de competencia clínica de siete generaciones de estudiantes al término del internado médico de pregrado **679**
Adrián Martínez-González, Melchor Sánchez-Mendiola, Ignacio Méndez-Ramíre y Juan Andrés Trejo-Mejía

Actitud hacia la donación y el trasplante de órganos y tejidos de tres instituciones de salud **688**
Elda Karina Guerra-Sáenz, Ángel Gustavo Narváez-Navarro, Ana Cecilia Hernández-López, Judith Bello Saucedo, Griselda Ruiz-Cantú, Paula Cordero-Pérez, María del Carmen Guevara-Martínez, Linda Elsa Muñoz-Espinosa, Edelmiro Pérez-Rodríguez, Marco Antonio Hernández-Guedea, Homero Zapata-Chavira, Asdrúbal Guevara-Charles, Marlene Marisol Perales-Quintana y Miguel Mariano Escobedo-Villarreal

Artículos de Revisión

Miocardiopatía hipertrófica (MCH). Una revisión histórica y anatomopatológica **697**
Manlio F. Márquez, Teresita de Jesús Ruíz-Siller, Rosario Méndez-Ramos, Erick Karabut, Alberto Aranda-Fraustro y Silvia Jiménez-Becerra

Leucemia cutis (LC): características clínicas de 27 pacientes mexicanos y una breve revisión de la literatura **703**
Adriana Guadalupe Peña-Romero, Judith Domínguez-Cherit y Silvia Méndez-Flores

Historia y Filosofía de la Medicina

«*I stole with my eyes*»: Hamilton Naki, pionero en el trasplante de corazón **711**
Julio César López-Valdés

Casos Clínicos

Ictericia secundaria a obstrucción de vía biliar por enfermedad hepática poliquística: reporte de un caso **715**
Fortunato Ramírez-Guillén, Oscar Rosas-Carrasco, Fritz Cajuste-Sequeira, Bernardo Barriga-Pérez Gil, Araceli Cabanillas-Morel, Anamaría Eloísa Rosales-Salinas y Jorge Anselmo Peña-Pérez

CONTENIDO. Vol. 152 N.º 6 Noviembre-Diciembre 2016

Editoriales

Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI); recomendaciones a la industria para el apoyo de los médicos 725
Carlos Campillo, Judith Domínguez, José Halabe, Ricardo Plancarte, Antonio Soda, Emma Verástegui, Óscar Arrieta, Rubén Burgos, Miguel Ángel Celis, Manuel de la Llata, Sergio Islas, Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Mucio Moreno, Alejandro Reyes y Julio Sotelo

La Comisión Nacional de Arbitraje Médico: 20 años 726
Juan Ramón de la Fuente

Artículo Originales

Osteorradionecrosis (ORN) mandibular como efecto colateral del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello: factores que la inducen 730
José Francisco Gallegos-Hernández, Alejandro Reyes-Vivanco, Héctor Arias-Ceballos, Gerardo Gabriel Minauro-Muñoz, Alma Lilia Ortiz-Maldonado, Daniel Israel García-Ruiz y Martín Hernández-Sanjuán

Comparación del consumo de oxígeno pico y la pendiente VE/VCO_2 entre niños con y sin insuficiencia cardiaca (IC) 734
Hermes Ilarraza-Lomelí, Irma Miranda Chávez, Javier Castañeda-López, Rafael Chávez-Domínguez, Carlos Felipe Barrera-Ramírez, Marianna García-Saldivia, María Dolores Rius-Suárez y Alfonso Buendía-Hernández

La actividad funcional de los transportadores ABCB1 (P-gp) y ABCG2 (BCRP1) en pacientes con artritis reumatoide (AR) está determinada por la actividad de la enfermedad (AE) 741
Virginia Pascual-Ramos, Yemil Atisha-Fregoso, Guadalupe Lima, Hilda Fragoso-Loyo, Juan Jákez-Ocampo, Irazú Contreras-Yáñez y Luis Llorente

Costo directo de la atención primaria del traumatismo craneoencefálico (TCE) leve en adultos mediante grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) en el tercer nivel de atención médica 755
Rodolfo Barragán-Hervella, Álvaro Montiel-Jarquín, Iván Limón-Serrano, Víctor Escobedo Sosa y Jorge Loría-Castellanos

Revisión sistemática con metaanálisis. Coadministración de insulina glargina en el manejo de la cetoacidosis diabética (CAD) 761
Carlos Alberto Andrade-Castellanos y Luis Enrique Colunga-Lozano

Mucormicosis rinoorbitaria. Estudio de cohorte de su tratamiento de acuerdo a la extensión de la enfermedad y reversión de su fisiopatología 770
Héctor Manuel Prado-Calleros, Germán Fajardo-Dolci, Olga Plowes-Hernández y Carlos Jiménez-Gutiérrez

Trasplante combinado de corazón-riñón en México 783
Guillermo Careaga-Reyna, Hugo Jesús Zetina-Tun, Carlos Alberto Lezama-Urtecho, José Mariano Hernández-Domínguez y Marlene Santos-Caballero

Complicaciones y causa de muerte en niños mexicanos con fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) 789
Miguel Ángel Martínez-Medina y Adela Rascón-Alcantar

Artículos de Revisión

Una revisión sistemática del maltrato en el estudiante de medicina 796
Antonio Chávez-Rivera, Luciana Ramos-Lira y Luis Felipe Abreu-Hernández

Las relaciones de género y el maltrato en las escuelas de medicina: una agenda pendiente en México y el mundo 812
Luz María Ángela Moreno-Tetlacuilo, Harumi Quezada-Yamamoto, Elsa Susana Guevara-Ruiseñor, Nora Ibarra-Araujo, Nora Liliana Martínez-Gatica y Roberto Pedraza-Moreno

Información Epidemiológica

Análisis de la mortalidad por VIH/SIDA en México en el periodo 1990-2013: ¿se cumplirá la meta establecida en los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) para el año 2015? 819
Enrique Bravo-García e Hilda Ortiz-Pérez

Biología Molecular y Medicina

Presencia de lactoferrina (LF) en la esporotricosis linfocutánea. Péptido antimicrobiano unido a levaduras 831
Alejandro Palma-Ramos, Laura E. Castrillón-Rivera, María Elisa Vega-Mémije, Roberto Arenas-Guzmán y Lucía Rangel-Gamboa

Imágenes de Medicina

Síndrome de Bloom. Manifestaciones clínicas y estudio cromosómico en una niña mexicana 836
Gloria María Rosales-Solis, César Adrián Martínez-Longoria, Guillermo Antonio Guerrero-González, Jorge Ocampo-Garza y Jorge Ocampo-Candiani

Historia y Filosofía de la Medicina

Sobre el filonio romano 838
Guillermo Delgado-García, Carolina Rodríguez-Návarez y Bruno Estañol

El neumotórax de Alejandro Magno: una apreciación crítica 843
Guillermo Delgado-García, Miguel Ángel Villarreal-Alarcón y Bruno Estañol-Vidal

Índice de secciones del volumen 152

Editoriales

La «academización» del primer nivel de atención. *Liz Hamui-Sutton y José Halabe-Cherem* **5**

La salud es obligatoria. *Alberto Lifshitz* **149**

Los fracasos de la medicina. *Alberto Lifshitz* **293**

Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI); Recomendaciones para los médicos en su relación con la industria farmacéutica. *Alberto Lifshitz, José Halabe, Luis Jasso, Alberto Frati, Carlos Alva, Óscar Arrieta, Rubén Burgos, Carlos Campillo, Miguel Ángel Celis, Manuel de la Llata, Judith Domínguez, Ricardo Islas, Mucio Moreno, Ricardo Plancarte, Alejandro Reyes, Antonio Soda, Emma Verástegui y Julio Sotelo* **295**

La continua intromisión de la subjetividad en las decisiones médicas. *Alberto Lifshitz* **437**

Los 80 años del servicio social (SS) en medicina. *Los Editores* **581**

Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria (CETREMI); recomendaciones a la industria para el apoyo de los médicos. *Carlos Campillo, Judith Domínguez, José Halabe, Ricardo Plancarte, Antonio Soda, Emma Verástegui, Óscar Arrieta, Rubén Burgos, Miguel Ángel Celis, Manuel de la Llata, Sergio Islas, Luis Jasso, Alberto Lifshitz, Mucio Moreno, Alejandro Reyes y Julio Sotelo* **725**

La Comisión Nacional de Arbitraje Médico: 20 años. *Juan Ramón de la Fuente* **726**

Artículos Originales

Uso de la medicina alternativa y complementaria (MAC) en el cáncer infantil: encuesta de 100 casos en un instituto de tercer nivel de atención. *Gabriela Isaac-Otero, Daniela Molina-Alonso, Laura Asencio-López y Carlos Leal-Leal* **7**

Determinación de proteínas carboniladas y enzima carbonil reductasa en mujeres mexicanas con cáncer de mama: estudio piloto. *José Gutiérrez-Salinas, Liliana García-Ortiz, Paul Mondragón-Terán, Sergio Hernández-Rodríguez, Sotero Ramírez-García y Norma Rebeca Núñez-Ramos* **13**

Impacto económico de la hemofilia tipo A y B en México. *Fernando Carlos-Rivera, Ricardo Gasca-Pineda, Abraham Majluf-Cruz y Jaime García-Chávez* **19**

Caracterización de los adolescentes y motivo de consulta por el que acuden al Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Irma Jiménez-Escobar, Samuel Weingerz-Mehl, Elizabeth Castillo-Macedo, Carlos Jiménez-Gutiérrez y Pedro Gutiérrez-Castrellón* **30**

Trastorno depresivo en pacientes pediátricos mexicanos con lupus eritematoso sistémico (LES). *Hilda Lilian Carbajal-Alonso, Norberta Prisilia García-Moreno, Brenda Rodríguez-Arreola y Juan Carlos Barrera de León* **36**

Construcción y validación de un instrumento para medir la satisfacción de los pacientes del primer nivel de atención médica en la Ciudad de México. *Martín Salvador Silberman, Laura Moreno-Altamirano, Dewi Hernández-Montoya, Adrián Martínez-González y Héctor Ochoa Díaz-López* **43**

Parámetros clínicos y periodontales predictores de la severidad de la recesión gingival (RG). *Antonio García-Rubio, Antonio Luis Bujaldón-Daza y Alberto Rodríguez-Archilla* **51**

Características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) y linfoma no Hodgkin (LNH). *Antoni Sicras-Mainar, Antonio Castro y Ruth Navarro-Artieda* **59**

Relación entre el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) y la mortalidad a corto plazo en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). *Alejandro Rosas-Cabral, Jesús Antonio Viana-Rojas, Jorge Prieto-Macías, María del Carmen Terrones-Saldívar, Rafael Gutiérrez-Campos, Silvia Denise Ponce-Campos y José de Jesús de Lara-Castañeda* **70**

Propuesta para la detección temprana del consumo de etanol en estudiantes de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. *Sara García-Jiménez, Miguel Erazo-Mijares, Cairo D. Toledano-Jaimes, Antonio Monroy-Noyola, Fernando Bilbao-Marcos, Miguel A. Sánchez-Alemán y Myrna Déciga-Campos* **151**

Presentación clínica de tumores intracraneales supratentoriales (ST) e infratentoriales (IT) en pacientes pediátricos. *Luz María Sánchez-Sánchez, Javier Vázquez-Moreno, José Antonio Heredia-Delgado y Ricardo Sevilla-Castillo* **158**

Prevalencia de las alteraciones anatómicas uterinas en mujeres mexicanas con pérdida gestacional recurrente (PGR). *Fernando Antonio Medrano-Uribe, María Magdalena Enríquez-Pérez y Enrique Reyes-Muñoz* **163**

Complicaciones en pacientes sometidos a nefrostomía percutánea guiada por ultrasonido y factores asociados. *José Antonio Rodríguez-Pontones y David Bretón-Reyes* **167**

Desarrollo de competencias en el pregrado: un modelo con actividades profesionales confiables (APROC). *Uri Torruco-García, Armando Ortiz-Montalvo, Margarita Elena Varela-Ruiz y Alicia Hamui-Sutton* **173**

Respuesta adaptativa ventricular izquierda posterior a la cirugía de reemplazo valvular aórtico por estenosis valvular severa. *Ovidio García-Villarreal, José Antonio Heredia-Delgado, Bertín Ramírez-González, Martín Alfonso Saldaña-Becerra, Miguel Ángel González-Alanis, Mauricio Iván García-Guevara y Luz María Sánchez-Sánchez* **191**

Uso de la medicina alternativa y complementaria (MAC) en cáncer infantil: encuesta de 100 casos en un instituto del tercer nivel de atención. *Gabriela Isaac-Otero, Daniela Molina-Alonso, Laura Asencio-López y Carlos A. Leal-Leal* **196**

Indicadores de obsolescencia de la literatura médica en una revista pediátrica mexicana. *Norberto Sotelo-Cruz, Magda Luz Atrián-Salazar y Sergio Trujillo-López* **202**

Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. *Adrián Santoyo-Sánchez, Christian Omar Ramos-Peñafiel, Azucena Saavedra-González, Lizbeth González-Almanza, Adolfo Martínez-Tovar, Irma Olarte-Carrillo y Juan Collazo-Jaloma* **208**

Efecto del descontrol metabólico de la diabetes *mellitus* (DM) sobre el índice de resistencia (IR) de las arterias renales interlobares evaluado con Doppler pulsado. *Luis Cesar Muraira-Cárdenas y Martín Barrios-Pérez* **213**

Manejo quirúrgico inicial del carcinoma epidermoide vulvar. *Israel Salazar-Báez, Jessica E. Salazar-Campos, Alhely López-Arias, Verónica Villavicencio-Valencia, Jaime Coronel-Martínez, Myrna Candelaria-Hernández, Delia Pérez-Montiel, Carlos Pérez-Plasencia, Aurora Elizabeth Rojas-García y David Cantú de León* **297**

Propuesta de evaluación cuantitativa en el protocolo ultrasonográfico para retiro de la ventilación mecánica invasiva (GMEMI *score*). *Ángel Augusto Pérez-Calatayud, Raúl Carrillo-Esper y Emilio Arch-Tirado* **304**

Parámetros de la P200 en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). *Oscar H. Hernández, Luisa Aguirre-Manzo, Freddy Ye-Ehuan, Rolando García-Martínez y Guadalupe Maldonado-Velázquez* **313**

Reducción en los requerimientos de calcio oral y de 1-25 dihidroxi-vitamina D en pacientes con hipoparatiroidismo posquirúrgico tratados con teriparatida (PTH_{1-34}). *Leticia Eugenia Gutiérrez-Cerecedo, Alma Vergara-López, José Vicente Rosas-Barrientos y Miguel Ángel Guillén-González* **322**

Asociación entre los factores de la conducta alimentaria y la expresión del gen DRD2: Un estudio en gemelos monocigotos mexicanos. *Alma Genis-Mendoza, Humberto Nicolini, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, María Lilia López-Narváez y Thelma Beatriz González-Castro* **329**

Respuesta hematológica y molecular en leucemia mieloide crónica (LMC) con falla a tratamiento con dasatinib como fármaco de segunda línea. *Juan Enrique Santos-Macías, Enrique Baez de la Fuente y Arnoldo Salas-Delgado* **334**

Entrenamiento de urología en México: Perspectiva del residente. *Edgar Linden-Castro, Marcela Pelayo-Nieto, Iván Ramírez-Galindo, Felipe Guzmán-Hernández, Gabriel Catalán-Quinto, Francisco Rodríguez-Covarrubias, Jesús Morales-Covarrubias y Roberto Cortez-Betancourt* **339**

Comparación del grosor de la grasa epicárdica entre pacientes diabéticos versus no diabéticos con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAM CEST). *Aurora del Carmen Ojeda-Peña, Norma Amador-Licona, Edgar Rodríguez-Salazar, Miguel Ángel Carrillo-Torres, Ricardo Evangelista-Herrera y Juan Ángel Peraza-Zaldívar* **345**

Causas de descontrol metabólico en atención primaria. *Niels H. Wacher, Mara Silva, Leticia Valdez, Miguel Cruz y Rita A. Gómez-Díaz* **350**

Prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) no tratados. *Sara Isais-Millán, Dan Piña-Fuentes, Christian Guzmán-Astorga, Amin Cervantes-Arriaga y Mayela Rodríguez-Violante* **357**

Depresión en adultos mayores (AM) con pobreza extrema pertenecientes a un Programa Social en Ciudad Juárez, Chihuahua, México. *Luis Flores-Padilla, Flor Rocío Ramírez-Martínez y Juana Trejo-Franco* **439**

Sarcopenia y dependencia funcional (DF) en el anciano. *Karla Berenice Carrazco-Peña, Carlos Enrique Tene y José del Río-Valdivia* **444**

Prevalencia de mobbing en trabajadores y factores de riesgo asociados. *Oswaldo Sinoe Medina-Gómez* **452**

Efectividad y seguridad de vildagliptina como tratamiento adicional para la diabetes *mellitus* de tipo 2 (DMT2) en condiciones de vida-real en México. Sub-análisis del estudio EDGE. *Eduardo Márquez-Rodríguez, Eduardo Brea-Andrea, Victoria Alejandro Rajmet-Hace, Javier Salinas-Salinas y Fabiola Mariño-Rojas* **457**

Neumonía nosocomial (NN) en pacientes con neoplasias hematológicas (NH). *Lucía Martínez-Hernández, Diana Vilar-Compte, Patricia Cornejo-Juárez y Patricia Volkow-Fernández* **465**

Caracterización del riesgo tromboembólico en una población mexicana con fibrilación auricular (FA) no-valvular y su efecto en la indicación de anticoagulación (estudio MAYA). *Jorge A. Vázquez-Acosta, Álvaro E. Ramírez-Gutiérrez, Mario A. Cerecedo-Rosendo, Francisco M. Olivera-Barrera, Salvador S. Tenorio-Sánchez, Javier Nieto-Villarreal, José M. González-Borjas y Estefanie Villanueva Rodríguez* **473**

Horizonte preclínico de la depresión en adultos. *María Valeria Jiménez-Báez, Horacio Márquez-González, Juan Leonardo Monsreal-Góngora, Gonzalo Góngora-González, Luis Sandoval-Jurado y Rubén Boquer-Hernández* **479**

La «voluntad anticipada» y su conocimiento por médicos en hospitales de tercer nivel. *Verónica Alejandra Gaona-Flores, Luz Arcelia Campos-Navarro, Joaquín Ocampo-Martínez, Enrique Alcalá-Martínez y Margarita Patiño-Pozas* **486**

Factores asociados con retraso en la terapia de reperfusión en infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en un hospital del sureste mexicano. *Manuel Alfonso Baños-González, Orlando Luis Henne-Otero, Manuel Eduardo Torres-Hernández, Jorge Elías Torres-López, César Leonardo González-Aguilar, María Sangeado-Santos, José Antonio Gómez-Garibay y Alfredo Hernández-Aguirre* **495**

Resultado falso positivo en la mamografía y su asociación con la presencia de obesidad: un estudio de casos y controles. *Marisela Castro-Ibarra, Rufino Menchaca-Díaz, J. Jesús Cabrales-Ruvalcaba, y Rosa Alicia Luna-V.Gómez* **503**

Reintervenciones quirúrgicas abdominales no planeadas en el Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario de Puebla. *Samuel Báez León-Asdrúbal, Juan Carlos Juárez-de la Torre, Fernando Navarro-Tovar, Mónica Heredia-Montaño y José Eduardo Quintero-Cabrera* **508**

Evaluación de la competencia clínica en médicos residentes mexicanos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Marina de Jesús Kasten-Monges, Carlos Enrique Cabrera-Pivaral, Felipe Lozano-Kasten, Hugo Marcelo Aguilar-Velasco, Ricardo Hidalgo-Ottolenghi y Marco Antonio Zavala-González* **516**

Pseudotumor pulmonar en granulomatosis con poliangeítis (GPA). ¿Cáncer pulmonar y/o GPA?, implicaciones diagnósticas de los nódulos pulmonares. *Gabriel Horta-Baas, Esteban Meza-Zempoaltecatl, Mario Pérez-Cristóbal y Adriana Barile-Fabris Leonor* **521**

Dilemas éticos en medicina. La interrupción del embarazo en la mujer. *Carlos Gual-Castro* **529**

Índice de edad donador/receptor (DoRAIn) como un predictor independiente de la función del injerto de donante vivo renal a largo plazo. *Christian Isaac Villeda-Sandoval, Jose Alfredo Ruiz-Hernandez, Lara Denny Nuñez, Gerardo Yoshiaki Guinto-Nishimura, José Alejandro Rivera-Ramírez, Jorge David Magaña-Rodríguez, Francisco Rodriguez-Covarrubias, Josefina Alberú-Gómez y Bernardo Gabilondo-Pliego* **582**

HLA clase II en pacientes mexicanos con pénfigo vulgar: epítopo compartido para autoinmunidad. *Lucía Rangel-Gamboa, María Elisa Vega Memije, Víctor Acuña-Alonzo y Julio Granados-Arriola* **587**

Lesiones hiperintensas de la sustancia blanca y función cognoscitiva en pacientes con manía de inicio tardío. *Jesús Ramírez-Bermúdez, Roger Carrillo-Mezo, Carmen Atriano, Dora Sánchez, Óscar Marrufo-Meléndez, Cecilia Berlanga, Adilia Guadamuz, Jesús Taboada y Camilo Ríos* **592**

Nuevas recomendaciones de la organización mundial de la salud (OMS) para el uso de los métodos anticonceptivos. *Ma. del Carmen Cravioto* **601**

Obesidad y su implicación deletérea respiratoria detectada a través de niveles de presión parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) en decúbito supino. *América Sánchez-Medina y Marcela M.a Sánchez-Medina* **604**

Las diferencias de género en los niveles plasmáticos de la lipocalina 2 se correlacionan con la edad y con la proporción de triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad en individuos sanos. *Elsa De la Chesnaye, Leticia Manuel-Apolinar, Norma Oviedo-de Anda, María Cristina Revilla-Monsalve y Sergio Islas-Andrade* **612**

Tabaquismo paterno como factor de riesgo para el desarrollo de Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR) en el recién nacido (RN). *Mario Alberto Arrieta-Mendoza y Arnoldo Salas-Delgado* **618**

Manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Sonia Chavez-Álvarez, Minerva Gómez-Flores y Jorge Ocampo-Candiani* **622**

Prevalencia de glucemia basal alterada (GBA) en población laboral del área mediterránea española: Influencia de variables sociodemográficas y hábitos saludables. *Ángel Arturo López-González, Zoe Manzanero, M.ª Teófila Vicente-Herrero, Sheila García-Agudo, María Gil-Llinás y Francisco Moreno-Morcillo* **631**

Prevalencia de cifras tensionales elevadas y su asociación con el índice de masa corporal en niños de entre 5 y 11 años de Nahbalam, en Yucatán. *Leonel Alejandro Saury Paredes* **640**

Compatibilidad de género entre donador y receptor puede ser un factor pronóstico en la función del injerto de trasplante renal de donador vivo. *Christian Isaac Villeda-Sandoval, Francisco Rodríguez-Covarrubias, Ashmar Gomez-Conzatti y Martinez, Denny Lara-Nuñez, Gerardo Yoshiaki Guinto-Nishimura, Benjamín González-Sánchez, Jorge David Magaña-Rodríguez, Josefina Alberú-Gómez, Mario Vilatobá-Chapa y Bernardo Gabilondo-Pliego* **645**

Destino a largo plazo de adolescentes y adultos jóvenes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) de novo tratados con un protocolo de tipo pediátrico. *Manuel Antonio López-Hernández, Martha Alvarado-Ibarra, José Luis Álvarez-Vera, Maricela Ortiz-Zepeda, Martha Lilia Guajardo-Leal y Xochitl Cota-Rangel* **651**

Diagnóstico de la capacidad productiva del IMSS para la generación de tecnologías en salud. *Alejandro Figueroa-Lara, Fátima Itzel López-Fernández, Adriana López-Domínguez y German Fajardo-Dolci* **659**

El intervencionismo percutáneo en la corrección de defectos cardíacos congénitos (DCC): experiencia en una UMAE. *Vicente Campos-García, Guillermo Ordóñez Toquero, Sarain Monjaraz-Rodríguez y Eduardo Gómez-Conde* **667**

Pérdida sanguínea por el peso de los textiles y su correlación con la hemoglobina posquirúrgica. *Yadhira Elizeth Montes-Casillas y María Fernanda Zazueta-Medina* **674**

Grado de competencia clínica de siete generaciones de estudiantes al término del internado médico de pregrado. *Adrián Martínez-González, Melchor Sánchez-Mendiola, Ignacio Méndez-Ramíre y Juan Andrés Trejo-Mejía* **679**

Actitud hacia la donación y el trasplante de órganos y tejidos de tres instituciones de salud. *Elda Karina Guerra-Sáenz, Ángel Gustavo Narváez-Navarro, Ana Cecilia Hernández-López, Judith Bello Saucedo, Griselda Ruiz-Cantú, Paula Cordero-Pérez, María del Carmen Guevara-Martínez, Linda Elsa Muñoz-Espinosa, Edelmiro Pérez-Rodríguez, Marco Antonio Hernández-Guedea, Homero Zapata-Chavira, Asdrúbal Guevara-Charles, Marlene Marisol Perales-Quintana y Miguel Mariano Escobedo-Villarreal* **688**

Osteorradionecrosis (ORN) mandibular como efecto colateral del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello: factores que la inducen. *José Francisco Gallegos-Hernández, Alejandro Reyes-Vivanco, Héctor Arias-Ceballos, Gerardo Gabriel Minauro-Muñoz, Alma Lilia Ortiz-Maldonado, Daniel Israel García-Ruiz y Martín Hernández-Sanjuán* **730**

Comparación del consumo de oxígeno pico y la pendiente VE/VCO_2 entre niños con y sin insuficiencia cardiaca (IC). *Hermes Ilarraza-Lomelí, Irma Miranda Chávez, Javier Castañeda-López, Rafael Chávez-Domínguez, Carlos Felipe Barrera-Ramírez, Marianna García-Saldivia, María Dolores Rius-Suárez y Alfonso Buendía-Hernández* **734**

La actividad funcional de los transportadores ABCB1 (P-gp) y ABCG2 (BCRP1) en pacientes con artritis reumatoide (AR) está determinada por la actividad de la enfermedad (AE). *Virginia Pascual-Ramos, Yemil Atisha-Fregoso, Guadalupe Lima, Hilda Fragoso-Loyo, Juan Jákez-Ocampo, Irazú Contreras-Yáñez y Luis Llorente* **741**

Costo directo de la atención primaria del traumatismo craneoencefálico (TCE) leve en adultos mediante grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) en el tercer nivel de atención médica. *Rodolfo Barragán-Hervella, Álvaro Montiel-Jarquín, Iván Limón-Serrano, Víctor Escobedo Sosa y Jorge Loría-Castellanos* **755**

Revisión sistemática con metaanálisis. Coadministración de insulina glargina en el manejo de la cetoacidosis diabética (CAD). *Carlos Alberto Andrade-Castellanos y Luis Enrique Colunga-Lozano* **761**

Mucormicosis rinoorbitaria. Estudio de cohorte de su tratamiento de acuerdo a la extensión de la enfermedad y reversión de su fisiopatología. *Héctor Manuel Prado-Calleros, Germán Fajardo-Dolci, Olga Plowes-Hernández y Carlos Jiménez-Gutiérrez* **770**

Trasplante combinado de corazón-riñón en México. *Guillermo Careaga-Reyna, Hugo Jesús Zetina-Tun, Carlos Alberto Lezama-Urtecho, José Mariano Hernández-Domínguez y Marlene Santos-Caballero* **783**

Complicaciones y causa de muerte en niños mexicanos con fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR). *Miguel Ángel Martínez-Medina y Adela Rascón-Alcantar* **789**

Artículos de Revisión

Hiperleptinemia asociada a evento vascular cerebral isquémico (EVCi). *Jorge Luis García-Sánchez, Nayeli Gabriela Jiménez-Saab, Jesús Guerrero-González, César Iván Elizalde-Barrera, Martín de Jesús Reyna-Ramírez, Mauricio Eduardo Rubio-Sánchez, Andrés Ledesma-Velázquez y Eduardo Adolfo Montaño-Alonso* **78**

Biomarcadores en gliomas de alto grado: revisión sistemática. *Salvador Manrique-Guzmán* **87**

Isoformas del receptor a histamina H_3 humano: generación, expresión en el sistema nervioso central (SNC) e implicaciones funcionales. *Ana Maricela García-Gálvez y José Antonio Arias-Montaño* **94**

Genética y genómica en artritis reumatoide (AR): una actualización. *Ana Karen Rodríguez-Elías, Karina Maldonado-Murillo, Luis Fernando López-Mendoza y Julián Ramírez-Bello* **218**

Intervención educativa individualizada (IEI) cara a cara para optimizar el conocimiento de pacientes que inician tratamiento anticoagulante oral (TAO). *Consuelo Izazola-Conde, Abraham Majluf-Cruz, Isabel Reyes-Lagunes, Juan José Mandoki y Juan Molina-Guarneros* **364**

Síndrome de Sjögren (SS), revisión del tema y saliva como método diagnóstico. *Janett Carmen Luzmila Riega-Torres, Antonio Jaime Villarreal-Gonzalez, Luis Ángel Ceceñas-Falcon y Julio Cesar Salas-Alanis* **371**

Proteínas morfogenéticas óseas (BMP): aplicación clínica para reconstrucción de defectos en hueso. *Gerardo Daniel Sierra-García, Rocío Castro-Ríos, Azucena Gónzalez-Horta, Jorge Lara-Arias y Abelardo Chávez-Montes* **381**

Utilidad de los microARN en el diagnóstico y pronóstico del cáncer colorrectal (CCR). *Abril Reneé Arredondo-Valdez, Laura Wence-Chavez y Mónica Alejandra Rosales-Reynoso* **386**

Transposición corregida de las grandes arterias (TCGA), problema no resuelto. *Carlos Alva-Espinosa* **397**

Utilidad de la biopsia de Médula Ósea (MO) en el diagnóstico de las Neoplasias Mieloproliferativas (NMP). *José Leonard Tovar-Bobadilla y Carlos Ortiz-Hidalgo* **407**

El médico radiólogo en la evaluación del trauma contuso toracoabdominopélvico. *Gaspar Alberto Motta-Ramírez* **534**

Glucotransportadores (GLUT): Aspectos clínicos, moleculares y genéticos. *Roberto de Jesús Sandoval-Muñiz, Belinda Vargas-Guerrero, Luis Javier Flores-Alvarado y Carmen Magdalena Gurrola-Díaz* **547**

Miocardiopatía hipertrófica (MCH). Una revisión histórica y anatomopatológica. *Manlio F. Márquez, Teresita de Jesús Ruíz-Siller, Rosario Méndez-Ramos, Erick Karabut, Alberto Aranda-Fraustro y Silvia Jiménez-Becerra* **697**

Leucemia cutis (LC): características clínicas de 27 pacientes mexicanos y una breve revisión de la literatura. *Adriana Guadalupe Peña-Romero, Judith Domínguez-Cherit y Silvia Méndez-Flores* **703**

Una revisión sistemática del maltrato en el estudiante de medicina. *Antonio Chávez-Rivera, Luciana Ramos-Lira y Luis Felipe Abreu-Hernández* **796**

Las relaciones de género y el maltrato en las escuelas de medicina: una agenda pendiente en México y el mundo. *Luz María Ángela Moreno-Tetlacuilo, Harumi Quezada-Yamamoto, Elsa Susana Guevara-Ruiseñor, Nora Ibarra-Araujo, Nora Liliana Martínez-Gatica y Roberto Pedraza-Moreno* **812**

Casos Clínicos

Alopecia frontal fibrosante (AFF): reporte de cuatro casos y revisión de la literatura. *Miguel Ángel Cardona-Hernández, Fermín Jurado Santa-Cruz, Gisela Navarrete-Franco, Edna Azucena Gaxiola-Álvarez, Mónica Elizabeth de la Torre-García y Ana Luisa Cabrera-Pérez* **103**

Adenoma trabecular hialinizante (ATH) de tiroides: reporte de dos casos. *Alejandro Román-González, Carlos Simón-Duque, Juan Camilo-Pérez y Alejandro Vélez-Hoyo* **111**

Origen anómalo de la rama derecha de la arteria pulmonar de la aorta ascendente asociado con ventana aortopulmonar. *José Miguel Torres-Martel, Lydia Rodriguez-Hernández y Joaquín Rodolfo Zepeda-Sanabria* **116**

Simpatectomía torácica bilateral R3-R4 en un paciente sedado no intubado. *José Manuel Mier-Odriozola* **228**

Apendicitis neonatal (AN) en un paciente con enterocolitis necrosante (ECN) secundaria a sepsis in utero: caso clínico. *Julio César López-Valdés y Rocío Escarcega-Servín* **419**

Divertículo de Kommerell (DK). *José Miguel Torres-Martel, Gerardo Izaguirre-Guajardo y César Iván Ramírez-Portillo* **424**

Ictericia secundaria a obstrucción de vía biliar por enfermedad hepática poliquística: reporte de un caso. *Fortunato Ramírez-Guillén, Oscar Rosas-Carrasco, Fritz Cajuste-Sequeira, Bernardo Barriga-Pérez Gil, Araceli Cabanillas-Morel, Anamaría Eloísa Rosales-Salinas y Jorge Anselmo Peña-Pérez* **715**

Actualidades Terapéuticas

Ingeniería tisular aplicada a la tráquea como injerto. *Elisa Barrera-Ramírez, Edna Rico-Escobar y Rubén E. Garrido-Cardona* **120**

Historia y Filosofía de la Medicina

El Movimiento Médico en México (1964-1965). ¿Qué pasa medio siglo después?. *César Gutiérrez-Samperio* **124**

La asistencia materno-infantil en México entre 1921 y 1930 por parte del Departamento de Salubridad Pública. *Víctor Manuel Espinosa de los Reyes-Sánchez* **231**

Iatrogenia. De la iatromancia a la Medicina Basada en Evidencia (MBE), a la iatromancia… *Alberto Campos* **246**

Pacientes, clientes, médicos y proveedores, ¿es solo cuestión de terminología? *Cipatli Ayuzo del Valle* **429**

El Dr. Ramón Pérez Cirera: importancia de su trayectoria en la farmacología mexicana (1936-1982). *Diana Laura López-Vega y Xóchitl Martínez-Barbosa* **558**

«*I stole with my eyes*»: Hamilton Naki, pionero en el trasplante de corazón. *Julio César López-Valdés* **711**

Sobre el filonio romano. *Guillermo Delgado-García, Carolina Rodríguez-Návarez y Bruno Estañol* **838**

El neumotórax de Alejandro Magno: una apreciación crítica. *Guillermo Delgado-García, Miguel Ángel Villarreal-Alarcón y Bruno Estañol-Vidal* **843**

Información Epidemiológica

Panorama epidemiológico de las mordeduras por serpiente venenosa en el estado de Yucatán, México (2003-2012). *Carlos Yañez-Arenas, Arturo Yañez-Arenas y Daly Martínez-Ortíz* **568**

Análisis de la mortalidad por VIH/SIDA en México en el periodo 1990-2013: ¿se cumplirá la meta establecida en los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) para el año 2015?. *Enrique Bravo-García e Hilda Ortiz-Pérez* **819**

Biología Molecular y Medicina

Presencia de lactoferrina (LF) en la esporotricosis linfocutánea. Péptido antimicrobiano unido a levaduras. *Alejandro Palma-Ramos, Laura E. Castrillón-Rivera, María Elisa Vega-Mémije, Roberto Arenas-Guzmán y Lucía Rangel-Gamboa* **831**

Imágenes de Medicina

Síndrome de Bloom. Manifestaciones clínicas y estudio cromosómico en una niña mexicana. *Gloria María Rosales-Solis, César Adrián Martínez-Longoria, Guillermo Antonio Guerrero-González, Jorge Ocampo-Garza y Jorge Ocampo-Candiani* **836**

Simposium

La medicina familiar en México: presente y futuro. *Carlos E. Varela-Rueda, Hortensia Reyes-Morales, Cidronio Albavera-Hernández, Héctor Ochoa Díaz-López, Héctor Gómez-Dantés y Carmen García-Peña* **135**

Simposio: México en 1915. Epidemias, hambre y asistencia médica **252**

El tifo en la Ciudad de México en 1915. *Martha Eugenia Rodríguez* **253**

Las enfermedades del hambre: México, 1915. *Carlos Viesca-Treviño* **259**

Sucesos en las Unidades Médicas: 1915. *Guillermo Fajardo-Ortiz* **264**

La medicina militar en México en 1915. *Antonio Moreno-Guzmán* **269**

Conclusiones. *Martha Eugenia Rodríguez* **274**

Artículo de Opinión

Reformando el triángulo de Ross: nuevos retos para la excelencia médica. *Heber Garagarza-Mariscal, José Dionisio Castillo-Ortiz y César Ramos-Remus* **275**

Una visión crítica sobre la salud pública en México. *Roberto Tapia-Conyer* **278**

Carta al editor

La academización del primer nivel de atención. *Javier Aragón-Robles, Patricia Vidal-Licona y Karem Mendoza-Salas* **285**

In Memoriam

Semblanza del Dr. Luis Benítez Bribiesca. *Fabio Salamanca-Gómez* **141**

Agradecimiento

El Comité Editorial de la Gaceta Médica de México de la Academia Nacional de Medicina agradece la colaboración en los procesos de evaluación de manuscritos a todos los revisores que participaron durante 2016.

Índice de autores del volumen 152

A

Abreu-Hernández LF 796
Acuña-Alonzo V 587
Aguilar-Velasco HM 516
Aguirre-Manzo L 313
Albavera-Hernández C 135
Alberú-Gómez J 582, 645
Alcalá-Martínez E 486
Alma Vergara-López 322
Alva C 295
Alva-Espinosa C 397
Alvarado-Ibarra M 651
Álvarez-Vera JL 651
Amador-Licona N 345
Andrade-Castellanos CA 761
Aragón-Robles J 285
Aranda-Fraustro A 697
Arch-Tirado E 304
Arenas-Guzmán R 831
Arias-Ceballos H 730
Arias-Montaño JA 94
Arredondo-Valdez AR 386
Arrieta-Mendoza MA 618
Arrieta O 295, 725
Asencio-López L 7, 196
Atisha-Fregoso Y 741
Atriano C 592
Atrián-Salazar ML 202
Ayuzo del Valle C 429

B

Baez de la Fuente E 334
Baños-González MA 495
Barile-Fabris LA 521
Barragán-Hervella R 755
Barrera de León JC 36
Barrera-Ramírez CF 734
Barrera-Ramírez E 120
Barriga-Pérez Gil B 715
Barrios-Pérez M 213
Bello Saucedo J 688
Berlanga C 592
Bilbao-Marcos F 151
Boquer-Hernández R 479
Bravo-García E 819
Brea-Andrea E 457
Bretón-Reyes D 167
Buendía-Hernández A 734
Bujaldón-Daza AL 51
Burgos R 295, 725

C

Cabanillas-Morel A 715
Cabrales-Ruvalcaba JJ 503
Cabrera-Pérez AL 103
Cabrera-Pivaral CE 516
Cajuste-Sequeira F 715
Camilo-Pérez J 111
Campillo C 295, 725
Campos A 246
Campos-García V 667
Campos-Navarro LA 486
Candelaria-Hernández M 297
Cantú de León D 297
Carbajal-Alonso HL 36
Cardona-Hernández MA 103
Careaga-Reyna G 783
Carlos-Rivera F 19
Carrazco-Peña KB 444
Carrillo-Esper R 304
Carrillo-Mezo R 592
Carrillo-Torres MA 345
Castañeda-López J 734
Castillo-Macedo E 30
Castillo-Ortiz JD 275
Castrillón-Rivera LE 831
Castro A 59
Castro-Ibarra M 503
Castro-Ríos R 381
Catalán-Quinto G 339
Ceceñas-Falcon LA 371
Celis MA 295, 725
Cerecedo-Rosendo MA 473
Cervantes-Arriaga A 357
Chavez-Álvarez S 622
Chávez-Domínguez R 734
Chávez-Montes A 381
Chávez-Rivera A 796
Collazo-Jaloma J 208
Colunga-Lozano LE 761
Contreras-Yáñez I 741
Cordero-Pérez P 688
Cornejo-Juárez P 465
Coronel-Martínez J 297
Cortez-Betancourt R 339
Cota-Rangel X 651
Cravioto MC 601
Cruz M 350

D

Déciga-Campos M 151
de la Chesnaye E 612
de la Fuente JR 726
de la Llata M 295, 725
de Lara-Castañeda JJ 70
de la Torre-García ME 103
Delgado-García G 838, 843
del Río-Valdivia J 444
Denny Nuñez L 582
Díaz-López HO 43, 135
Domínguez-Cherit J 703
Domínguez J 295, 725

E

Elizalde-Barrera CI 78
Enríquez-Pérez MM 163
Erazo-Mijares M 151
Escarcega-Servín R 419
Escobedo Sosa V 755
Escobedo-Villarreal MM 688
Espinosa de los Reyes-Sánchez VM 231
Español B 838
Español-Vidal B 843
Evangelista-Herrera R 345

F

Fajardo-Dolci G 770
Fajardo-Ortiz G 264
Fernando Navarro-Tovar 508
Figueroa-Lara A 659
Flores-Alvarado LJ 547
Flores-Padilla L 439
Fragoso-Loyo H 741
Frati A 295

G

Gabilondo-Pliego B 582, 645
Gallegos-Hernández JF 730
Gaona-Flores VA 486
Garagarza-Mariscal H 275
García-Agudo S 631
García-Chávez J 19
García-Gálvez AM 94
García-Guevara MI 191
García-Jiménez S 151
García-Martínez R 313
García-Moreno NP 36
García-Ortiz L 13
García-Peña C 135
García-Rubio A 51
García-Ruiz DI 730
García-Saldivia M 734
García-Sánchez JL 78
García-Villarreal O 191
Garrido-Cardona RE 120
Gasca-Pineda R 19
Gaxiola-Álvarez EA 103
Gea González M 30
Genis-Mendoza A 329
German Fajardo-Dolci 659
Gil-Llinás M 631
Gómez-Conde E 667
Gomez-Conzatti y Martinez A 645
Gómez-Dantés H 135
Gómez-Díaz RA 350
Gómez-Flores M 622
Gómez-Garibay JA 495
Góngora-González G 479
González-Aguilar CL 495
González-Alanis MA 191
González-Almanza L 208
González-Borjas JM 473
González-Castro TB 329
Gónzalez-Horta A 381
González-Sánchez B 645
Granados-Arriola J 587
Guadamuz A 592
Guajardo-Leal ML 651
Gual-Castro C 529
Guerra-Sáenz EK 688
Guerrero-González GA 836
Guerrero-González J 78
Guevara-Charles A 688
Guevara-Martínez MC 688
Guevara-Ruiseñor ES 812
Guillén-González MA 322
Guinto-Nishimura GY 582, 645
Gurrola-Díaz CM 547
Gutiérrez-Campos R 70
Gutiérrez-Castrellón P 30
Gutiérrez-Cerecedo LE 322
Gutiérrez-Salinas J 13
Gutiérrez-Samperio C 124
Guzmán-Astorga C 357
Guzmán-Hernández F 339

H

Halabe-Cherem J 5
Halabe J 295, 725
Hamui-Sutton A 173
Hamui-Sutton L 5
Henne-Otero OL 495
Heredia-Delgado JA 158, 191
Heredia-Montaño M 508
Hernández-Aguirre A 495
Hernández-Domínguez JM 783
Hernández-Guedea MA 688
Hernández-López AC 688
Hernández-Montoya D 43
Hernández OH 313
Hernández-Rodríguez S 13
Hernández-Sanjuán M 730
Hidalgo-Ottolenghi R 516
Horta-Baas G 521

I

Ibarra-Araujo N 812
Ilarraza-Lomelí H 734
Isaac-Otero G 7, 196
Isais-Millán S 357
Islas-Andrade S 612
Islas R 295
Islas S 725
Izaguirre-Guajardo G 424
Izazola-Conde C 364

J

Jákez-Ocampo J 741
Jasso L 295, 725
Jiménez-Báez MV 479
Jiménez-Becerra S 697
Jiménez-Escobar I 30
Jiménez-Gutiérrez C 30, 770
Jiménez-Saab NG 78
José Mandoki J 364
Juárez-de la Torre JC 508
Karabut E 697
Kasten-Monges MJ 516

L

Lara-Arias J 381
Lara-Nuñez D 645
Leal-Leal CA 7, 196
Ledesma-Velázquez A 78
León-Asdrúbal SB 508
Lezama-Urtecho CA 783
Lifshitz A 149, 293, 295, 437, 725
Lima G 741
Limón-Serrano I 755
Linden-Castro E 339
Llorente L 741
López-Arias A 297
López-Domínguez A 659
López-Fernández FI 659
López-González AA 631

López-Hernández MA 651
López-Mendoza LF 218
López-Narváez ML 329
López-Valdés JC 419, 711
López-Vega DL 558
Loría-Castellanos J 755
Lozano-Kasten F 516
Luna-V.Gómez RA 503

M

Magaña-Rodríguez JD 582, 645
Majluf-Cruz A 19, 364
Maldonado-Murillo K 218
Maldonado-Velázquez G 313
Manrique-Guzmán S 87
Manuel-Apolinar L 612
Mariño-Rojas F 457
Márquez-González H 479
Márquez MF 697
Márquez-Rodríguez E 457
Marrufo-Meléndez O 592
Martínez-Barbosa X 558
Martínez-Gatica NL 812
Martínez-González A 43, 679
Martínez-Hernández L 465
Martínez-Longoria CA 836
Martínez-Medina MA 789
Martínez-Ortíz D 568
Martínez-Tovar A 208
Medina-Gómez OS 452
Medrano-Uribe FA 163
Menchaca-Díaz R 503
Méndez-Flores S 703
Méndez-Ramíre I 679
Méndez-Ramos R 697
Mendoza-Salas K 285
Meza-Zempoaltecatl E 521
Mier-Odriozola JM 228
Minauro-Muñoz GG 730
Miranda Chávez I 734
Molina-Alonso D 7, 196
Molina-Guarneros J 364
Mondragón-Terán P 13
Monjaraz-Rodríguez S 667
Monroy-Noyola A 151
Monsreal-Góngora JL 479
Montaño-Alonso EA 78
Montes-Casillas YE 674
Montiel-Jarquín A 755
Morales-Covarrubias J 339
Moreno-Altamirano L 43
Moreno-Guzmán A 269
Moreno M 295, 725
Moreno-Morcillo F 631
Moreno-Tetlacuilo LMA 812
Motta-Ramírez GA 534
Muñoz-Espinosa LE 688
Muraira-Cárdenas LC 213

N

Narváez-Navarro AG 688
Navarrete-Franco G 103
Navarro-Artieda R 59
Nicolini H 329
Nieto-Villarreal J 473
Núñez-Ramos NR 13

O

Ocampo-Candiani J 622, 836
Ocampo-Garza J 836
Ocampo-Martínez J 486
Ojeda-Peña AC 345
Olarte-Carrillo I 208
Olivera-Barrera FM 473
Ordóñez Toquero G 667
Ortiz-Hidalgo C 407
Ortiz-Maldonado AL 730
Ortiz-Montalvo A 173
Ortiz-Pérez H 819
Ortiz-Zepeda M 651
Oviedo-de Anda N 612

P

Palma-Ramos A 831
Pascual-Ramos V 741
Patiño-Pozas M 486
Pedraza-Moreno R 812
Pelayo-Nieto M 339
Peña-Pérez JA 715
Peña-Romero AG 703
Perales-Quintana MM 688
Peraza-Zaldívar JA 345
Pérez-Calatayud AA 304
Pérez-Cristóbal M 521
Pérez-Montiel D 297
Pérez-Plasencia C 297
Pérez-Rodríguez E 688
Piña-Fuentes D 357
Plancarte R 295, 725
Plowes-Hernández O 770
Ponce-Campos SD 70
Prado-Calleros HM 770
Prieto-Macías J 70

Q

Quezada-Yamamoto H 812
Quintero-Cabrera JE 508

R

Rajmet-Hace VA 457
Ramírez-Bello J 218
Ramírez-Bermúdez J 592
Ramírez-Galindo I 339
Ramírez-García S 13
Ramírez-González B 191
Ramírez-Guillén F 715
Ramírez-Gutiérrez AE 473
Ramírez-Martínez FR 439
Ramírez-Portillo CI 424
Ramos-Lira L 796
Ramos-Peñafiel CO 208
Ramos-Remus C 275
Rangel-Gamboa L 587, 831
Rascón-Alcantar A 789
Revilla-Monsalve MC 612
Reyes A 295, 725
Reyes-Lagunes I 364
Reyes-Morales H 135
Reyes-Muñoz E 163
Reyes-Vivanco A 730
Reyna-Ramírez MJ 78
Rico-Escobar E 120
Riega-Torres JCL 371
Ríos C 592
Rius-Suárez MD 734
Rivera-Ramírez JA 582
Rodríguez-Archilla A 51
Rodríguez-Arreola B 36
Rodríguez-Covarrubias F 339, 582, 645
Rodríguez-Elías AK 218
Rodriguez-Hernández L 116
Rodríguez ME 253, 274
Rodríguez-Návarez C 838
Rodríguez-Pontones JA 167
Rodríguez-Salazar E 345
Rodríguez-Violante M 357
Rojas-García AE 297
Román-González A 111
Rosales-Reynoso MA 386
Rosales-Salinas AE 715
Rosales-Solis GM 836
Rosas-Barrientos JV 322
Rosas-Cabral A 70
Rosas-Carrasco O 715
Rubio-Sánchez ME 78
Ruiz-Cantú G 688
Ruiz-Hernandez JA 582
Ruíz-Siller TJ 697

S

Saavedra-González A 208
Salamanca-Gómez F 141
Salas-Alanis JC 371
Salas-Delgado A 334, 618
Salazar-Báez I 297
Salazar-Campos JE 297
Saldaña-Becerra MA 191
Salinas-Salinas J 457
Salvador-Silberman M 43
Sánchez-Alemán MA 151
Sánchez D 592
Sánchez-Medina A 604
Sánchez-Medina MM 604
Sánchez-Mendiola M 679
Sánchez-Sánchez LM 158, 191
Sandoval-Jurado L 479
Sandoval-Muñiz RJ 547
Sangeado-Santos M 495
Santa-Cruz FJ 103
Santos-Caballero M 783
Santos-Macías JE 334
Santoyo-Sánchez A 208
Saury Paredes LA 640
Sevilla-Castillo R 158
Sicras-Mainar A 59
Sierra-García GD 381
Silva M 350
Simón-Duque C 111
Soda A 295, 725
Sotelo-Cruz N 202
Sotelo J 295, 725

T

Taboada J 592
Tapia-Conyer R 278
Tene CE 444
Tenorio-Sánchez SS 473
Terrones-Saldívar MC 70
Torruco-García U 173
Toledano-Jaimes CD 151
Torres-Hernández ME 495
Torres-López JE 495
Torres-Martel JM 116, 424
Tovar-Bobadilla JL 407
Tovilla-Zárate CA 329
Trejo-Franco J 439
Trejo-Mejía JA 679
Trujillo-López S 202

V

Valdez L 350
Varela-Rueda CE 135
Varela-Ruiz ME 173
Vargas-Guerrero B 547
Vázquez-Acosta JA 473
Vázquez-Moreno J 158
Vega-Memije ME 587, 831
Vélez-Hoyo A 111
Verástegui E 295, 725
Viana-Rojas JA 70
Vicente-Herrero MT 631
Vidal-Licona P 285
Viesca-Treviño C 259
Vilar-Compte D 465
Vilatobá-Chapa M 645
Villanueva Rodríguez E 473
Villarreal-Alarcón MA 843
Villarreal-Gonzalez AJ 371
Villavicencio-Valencia V 297
Villeda-Sandoval CI 582, 645
Volkow-Fernández P 465

W

Wacher NH 350
Weingerz-Mehl S 30
Wence-Chavez L 386

Y

Yañez-Arenas A 568
Yañez-Arenas C 568
Ye-Ehuan F 313

Z

Zapata-Chavira H 688
Zavala-González MA 516
Zazueta-Medina MF 674
Zepeda-Sanabria JR 116
Zetina-Tun HJ 783
Zoe Manzanero Z 631