

ISSN 0185-6014

Revista Mexicana de

# Patología Clínica

y medicina de laboratorio

Volumen 67, Número 1 | Enero-Marzo 2020

# 1

Órgano Oficial:

Asociación Latinoamericana de Patología Clínica /  
Medicina de Laboratorio (ALAPAC/ML)

Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC)





## Certificaciones y acreditaciones nacionales e internacionales en el 100% de nuestros procesos.

- Acreditación en la Norma ISO 15189:2007
- Acreditación del College of American Pathologists CAP
- Certificación NGSP de Trazabilidad de Homoglobina glicosilada

# Nosotros podemos afirmarlo.

## Y nuestro **SERVICIO** lo confirma:

- Personal altamente calificado
- Atención personalizada
- Amplio menú de pruebas
- Protocolos de investigación
- Cobertura a nivel nacional

## En **CARPERMOR** podemos afirmarlo...

porque estamos comprometidos con la calidad, damos el mejor resultado.



## Contenido / Contents

- 4** **Cómo estimar la letalidad del COVID-19**  
*How to estimate the lethality of COVID-19*  
Simón Domínguez Jesús I, Simón Domínguez Nadima, Reyes Núñez Miguel A
- 9** **Interpretación de biomarcador de patología cardíaca aguda vs crónica con el uso de troponina I ultrasensible (HsCTnI) en población de Hospital de Tercer Nivel de Atención**  
*Interpretation of biomarker of acute cardiac pathology vs chronic with the use of high sensitivity troponin I (HsCTnI) in population of the Third Level Hospital*  
Hernández-Ramírez J, Núñez-Martínez M, Domínguez-Silva J
- 17** **Efecto del tratamiento farmacológico de la diabetes sobre parámetros bioquímicos clásicos y estado redox**  
*Effect of diabetes's pharmacological treatment over classic biochemical parameters and redox state*  
Mederos-Pérez I, Vázquez-Silva Y, De la Cruz-Fernández CY, López-Lamezón S, Mederos-Pérez I
- 26** **Protocolo del laboratorio SMNYL para la verificación de métodos inmunológicos cualitativos**  
*SMNYL laboratory protocol for the verification of qualitative immune methods*  
Alejandre-Martínez N, Hoyos-Torres L, Saldaña-Sandria L
- 31** **Frecuencia de anemias en pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas**  
*Frequency of anemias in pediatric patients with oncological diseases*  
Parra Ortega Israel, Alcaraz Ramírez Diana Guadalupe, Saucedo Campos Alberto Daniel, García Maldonado Paulina, Alamillo Hernández Trinidad, Pozos Loza Gabriela, Gaytán Morales Félix, López Martínez Briceida
- 39** **Secuenciación de la CYP3A4, evaluación de la actividad de la colinesterasa y geolocalización de trabajadores expuestos en comunidad agraria de la Colonia Tovar, Venezuela**  
*Sequencing of CYP3A4 and evaluation of the activity of the colinesterase and geolocalization of workers exposed in the agrarian community of Colonia Tovar, Venezuela*  
Marrero Sharim, Sequera Mónica
- 49** **Virus de Mayaro. ¿La nueva amenaza?**  
*Mayaro virus. The new threat?*  
Barba Evia José Roberto
- 59** **COVID-19: el enigma de los caminantes asintomáticos**  
*COVID-19: the enigma of asymptomatic walkers*  
Rojas-Zumarán Víctor, Walttuoni-Picón Eder, Lozada-Díaz Rocío, Tapia-Quispe José Luis, Cruz-Gonzales Gloria

Revista Mexicana de  
**Patología Clínica**  
y medicina de laboratorio

Órgano Oficial de  
la Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC)  
y de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio (ALAPAC/ML)

## Directorio

### Editor

Dr. Alberto Zamora Palma

### Comité Editorial

#### Área de Bacteriología

##### **Dra. Silvia Giono Cerezo**

Investigador Titular. SNI: Nivel I. Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, México, D.F.

#### Área de Banco de Sangre y Medicina Transfusional

##### **Dr. Héctor Rodríguez-Moyado**

Ex-Director del Banco Central de Sangre CMN Siglo XXI, IMSS. Miembro Honorario de la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, A.C. Miembro Titular de la Asociación Mexicana para el Estudio de la Hematología, Ciudad de México.

#### Área de Inmunología

##### **Dr. Fernando Antonio Santoscoy Tovar**

Jefe del Área de Laboratorio y del Departamento de Microbiología: Bacteriología, Micología, Parasitología y Virología, Unidad de Patología Clínica, Guadalajara, Jalisco, México. Miembro e Inspector del College of American Pathologists (CAP). Miembro de la American Society for Microbiology, de la American Society for Clinical Pathology y de la Clinical Ligand Assay Society.

#### Área de Hematología

##### **Dra. Blanca Stéffano de Perdomo**

Doctor en Medicina, DM, Postgrado en Patología Clínica. Coordinadora del Comité de Expertos de Normalización y Control de Calidad en Hemostasis y Trombosis del Grupo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis (CLAHT). Coordinadora del Programa Nacional Uruguayo de Evaluación Externa de Calidad en Hematología (CECC). Director Técnico del Centro de Estudios e Investigación de Hemostasis y Trombosis (Laboratorio HYGEA, Montevideo, Uruguay).

#### Área de Bioética y Normativa

##### **Dr. Eduardo García Solís**

Médico, Patólogo Clínico, Diplomado en Inmunología Clínica. Director Operativo de la Comisión de Bioética del Estado de Campeche. Académico Numerario de la Academia Nacional de Investigación Clínica. Miembro de la Asociación Mexicana de Medicina Interna, Capítulo Campeche. Miembro de la Sociedad Yucateca de Cardiología. Miembro del Colegio Médico de Campeche, México.

##### **Dr. Jorge Manuel Sánchez González.**

Doctor en Ciencias de la Salud y Patólogo Clínico. Ex Vicerrector Académico de la Universidad Autónoma de Guadalajara. Expresidente del Colegio de Patólogos Clínicos del Centro de la República. Médico, Patólogo Clínico, Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía. Presidente de la Academia Nacional de Educación Médica, Capítulo Centro Occidente. Presidente Capítulo Occidente Academia Mexicana de Cirugía. Delegado del IMSS en Guanajuato.

#### Área de Genética Médica

##### **Dr. Fabio Salamanca Gómez**

Médico Genetista, Coeditor de Archives of Medical Research y de Gaceta Médica de México. Profesor Titular de Cursos de Genética en la UNAM y en varias universidades más. Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina, la Academia Mexicana de Ciencias, la Academia Mexicana de Cirugía y la Academia Mexicana de Pediatría. Coordinador de Investigación en Salud, IMSS, México.

#### Área de Infectología

##### **Dr. Gustavo Barriga Angulo**

Jefe de Laboratorio del Hospital de Infectología, Centro Médico «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

#### Área de Micología Médica

##### **Dr. Arturo Rubén López Martínez**

Profesor Titular C de Tiempo Completo. Médico Cirujano, Doctorado en Ciencias Biomédicas. Nivel de Sistema Nacional de Investigadores II. Jefe del Laboratorio de Micología Médica, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

#### Área de Parasitología Médica

##### **Dr. Werner Apt Baruch**

Departamento de Medicina Interna-Gastroenterología. Especialidad en Parasitología. Presidente de la Sociedad Chilena de Parasitología (SOCHIPA). Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Campus Sur, Santiago de Chile, Chile.

##### **Dr. Raúl Romero Cabello**

Médico Infectólogo del Hospital General de México, Profesor Titular de Parasitología y Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM. Miembro de 20 asociaciones médicas, nacionales e internacionales, de Pediatría, Infectología y Parasitología. Ex-Presidente de la Sociedad Mexicana de Parasitología y de la Federación Latinoamericana de Parasitología.

#### Área de Bioquímica Clínica

##### **Dr. José Roberto Barba Evia**

Médico Especialista en Patología Clínica. Subdirector de Auxiliares de Diagnóstico, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, IMSS. Profesor de la Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán y de la Universidad Anáhuac Mayab, de las cátedras de Patología Clínica, Parasitología Médica y Hematología Clínica.

## Agrupaciones de Patología Clínica



**Federación Mexicana  
de Patología Clínica  
(FEMPAC)**

### Mesa Directiva 2018-2020

**Presidente:** Dr. Manuel Canseco Álvarez  
**Vicepresidente:** Dr. Miguel Ángel Reyes Núñez  
**Secretaría/Tesorerera:** Dra. Margarita Gutiérrez Ahuactzin

### Agrupaciones integrantes de FEMPAC

Asociación Mexicana de Patología Clínica, AC  
Asociación Oaxaqueña de Patología Clínica  
Colegio de Médicos Patólogos Clínicos de Jalisco, AC  
Colegio de Patólogos Clínicos del Centro de la República Mexicana, AC  
Colegio Médico de Patólogos Clínicos del Noreste de México  
Colegio Poblano de Patología Clínica, AC  
Colegio Médico de Patólogos Clínicos de Veracruz

**La Federación Mexicana de Patología Clínica es miembro  
de la Asociación Latinoamericana de Patología  
Clínica/Medicina de Laboratorio (ALAPAC/ML),  
y de la World Association of Societies of Pathology  
(Anatomic and Clinical) [WASPaLM].**



**World Association of  
Societies of Pathology &  
Laboratory Medicine**

**WASPaLM**

### Directiva 2017-2019

**Presidente:** Dr. Robert Verna (Italia)  
**Past-President:** Dr. Masami Murakami (Japón)  
**Secretario Tesorero:** Dr. Francesco Curcio (Italia)  
**Presidente Electo:** Dr. Walter Alallón (Uruguay)  
**Director Norteamérica:** Dra. Catherine Hayward (Canadá)  
**Director Sudamérica:** Dr. Nairo Sumita (Brasil)



**Asociación Latinoamericana de  
Patología Clínica/Medicina  
de Laboratorio (ALAPAC/ML)**

### Junta Directiva 2018-2020

**Presidente:** Dra. Carolina Prieto Castillo (Chile)  
**Presidente Alterna 2021:** Dra. Gabriela Ma. Moreira Corazza (Uruguay)  
**Presidente Alterno 2022:** Dr. Reynaldo Denis de Armes (Cuba)  
**Secretario Permanente:** Dr. José M. Carreón Moldiz (Bolivia)  
**Secretaría:** Dra. María Jesús Vial (Chile)  
**Secretario Alterno:** Dr. Juan Carlos Hormazábal O. (Chile)  
**Tesorerera:** Dra. Isabel Briceño Lizana (Chile)  
**Tesorero Alterno:** Dr. Marcelo Díaz de Valdés (Chile)

### Vicepresidencias

#### Actividades Gremiales y Coordinación:

Dr. Pablo López Pedrozo (Uruguay)  
Dr. Enrique Abraham Marcel (Cuba)  
Dra. Zulema Berrios Fuentes (Perú)

#### Control de Calidad y Acreditación:

Dr. Klever Sáenz Flor (Ecuador)  
Dr. Armando Moreno de la Cruz (Perú)

#### Relaciones Industriales:

Dr. Luis Narváez Grijalva (Ecuador)  
Dra. Luisane Vieira (Brasil)  
Dr. José Luis Hernández Montiel (México)

#### Planes Futuros:

Dr. Julio Sempértegui Vega (Ecuador)  
Dr. Wilson Shcolnik (Brasil)  
Dr. Manuel Canseco Álvarez (México)

#### Actividades Científicas y Educación:

Dra. Rosa Ma. García Escamilla (México)  
Dr. Walter Alallón Villero (Uruguay)  
Dr. José Luis León Vega (Perú)

#### Relaciones Internacionales:

Dr. Jesús Alberto Mori Pacheco (Perú)  
Dra. Florencia Sundberg Jaume (Uruguay)

#### Editor de la Revista Mexicana de Patología

**Clínica y Medicina de Laboratorio:**

Dr. Alberto Zamora Palma (México)

#### Representante a la WASPaLM:

Dr. Nairo Massakazu Sumita (Brasil)

### Miembros Adherentes

#### Representante de la Asociación Bioquímica Argentina:

Dra. Silvia Morilla (Argentina)

#### Representante de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas:

Dra. Yaniska Franquiz (Venezuela)

La Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio es el órgano oficial de difusión de la Federación Mexicana de Patología Clínica, AC y de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores.

Se publica trimestralmente. Suscripción anual en México: \$600.00, para otros países: US\$100.00. Tiraje de 2,000 ejemplares. Derechos reservados conforme a la Ley. Certificado de Licitud de Título Núm. 3023, Certificado de Licitud de Contenido Núm. 1929. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2013-091711535400-102. Publicación periódica. Permiso de Correos PP09-0478.

La Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio está indizada en: Medigraphic Literatura Biomédica; [www.medigraphic.com/patologiaclinica](http://www.medigraphic.com/patologiaclinica), Latindex, PERIODICA UNAM, Literatura Latinoamericana en Salud (LILACS), Centro Latinoamericano y del Caribe en Ciencias de la Salud (BIREME), São Paulo, Brasil. Toda correspondencia o remesa deberá dirigirse al Editor de la Revista: Dr. Alberto Zamora Palma, E-mail: [alberto.zamora@medigraphic.com](mailto:alberto.zamora@medigraphic.com)

Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa, impresión y acabado por Graphimedic, SA de CV,  
Tels: 8589-8527 al 31. E-mail: [emyc@medigraphic.com](mailto:emyc@medigraphic.com). Impresa en México.  
Coordinación editorial: Dr. José Rosales Jiménez.



[www.medigraphic.com/patologiaclinica](http://www.medigraphic.com/patologiaclinica)



# Cómo estimar la letalidad del COVID-19

## How to estimate the lethality of COVID-19

Simón Domínguez Jesús I,\* Simón Domínguez Nadima,<sup>‡</sup> Reyes Núñez Miguel A<sup>§</sup>

**Palabras clave:**  
Pandemia, COVID-19,  
letalidad.

**Keywords:**  
Pandemic, COVID-19,  
lethality.

\* Director del Programa Integral de Ensayos de Aptitud de la Federación Mexicana de Patología Clínica.

<sup>‡</sup> Profesora Emérita, Facultad de Contaduría y Administración, Universidad Nacional Autónoma de México. Miembro del Consejo de Honor de la Federación Mexicana de Universitarias.

<sup>§</sup> Presidente de la Federación Mexicana de Patología Clínica.

Programa Integral de Ensayos de Aptitud de la Federación Mexicana de Patología Clínica. Ciudad de México.

### Correspondencia:

Jesús I Simón Domínguez

Av. 20 de Noviembre Núm. 82, interior 205, Colonia Centro, 06090, Ciudad de México.

Tel: 55-5522-1282

E-mail: jsimon@piensa.org.mx

Recibido:

07/06/2020

Aceptado:

16/06/2020



### RESUMEN

El presente documento tiene como objeto dar a conocer un modelo sencillo y empírico para estimar la letalidad del COVID-19 y para responder la pregunta: ¿Cuál es la cantidad de infectados por el SARS-CoV-2 en cada país? **Material y métodos:** Se realizó una revisión de los estudios previos, de los factores de riesgo que influyen en una mayor mortalidad y el número de defunciones y se concluyó seleccionar un parámetro de letalidad base para las simulaciones con el modelo propuesto, utilizando la base de datos del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), accesible en la plataforma: <https://ourworldindata.org/coronavirus>, a partir del 1/4/2020 y con actualizaciones diarias. **Resultados:** La letalidad seleccionada fue 0.9524%, siendo la media de 1.02%, con un rango de 0.65-1.34% (149 países). Para validar nuestro modelo se compararon las cifras obtenidas con la simulación contra las reportadas por Rusia (país con más pruebas por habitantes 6.45%), con los siguientes resultados para el día 2/5/2020: para casos confirmados, nuestra estimación tuvo una diferencia de -0.44%; para letalidad de +0.01% y para prevalencia de 0.00%. **Conclusiones:** Nuestro modelo es útil para estimar la letalidad, la prevalencia y sus variaciones de un país a otro, lo cual es esencial para apoyar a los gobiernos en la elección de estrategias apropiadas y evitar incertidumbre en la población.

### ABSTRACT

The purpose of this document is to present a simple and empirical model to estimate the fatality of COVID-19 and to answer the question: ¿What is the number of people infected with SARS-CoV-2 in each country? **Material and methods:** A review of the previous studies was carried out, of the risk factors that influence a higher mortality, the number of deaths, and it was concluded to select a lethality parameter for the simulations with the proposed model, using the database of the European Center for Disease Prevention and Control, accessible on the platform: <https://ourworldindata.org/coronavirus>, as of 1/4/2020 and with daily updates. **Results:** Lethality was adjusted to 0.9524%, the mean being 1.02%, with a range of 0.65-1.34% (149 countries). To validate our model, the figures obtained with the simulation were compared with those reported by Russia (the country with the most tests per inhabitants 6.45%), with the following results for the day 2/5/2020: for confirmed cases, our estimate had a difference of -0.44%; for lethality of +0.01% and for prevalence of 0.00%. **Conclusions:** Our model is useful for estimating case fatality, prevalence and its variations from one country to another, which is essential to support governments in choosing appropriate strategies and avoid population uncertainty.

### INTRODUCCIÓN

Los coronavirus humanos (HCoV) se han considerado patógenos intrascendentes durante mucho tiempo, son los que causan el «resfriado común» en personas sanas. Sin embargo, en el presente siglo dos HCoVs altamente patógenos, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) demostraron que los reservorios animales pueden causar epidemias globales con morbilidad y mortalidad alarmantes.<sup>1</sup>

El 21 de diciembre de 2019, los médicos chinos trataron a docenas de enfermos de

neumonía por causas desconocidas. Se emitió un «aviso urgente sobre el tratamiento de la neumonía de causa desconocida» al Centro Municipal de Salud de Wuhan; en diciembre de 2019 se reconoció en Wuhan, China otro HCoV patógeno, el nuevo coronavirus 2019 (actualmente se denomina SARS-CoV-2), que ha causado grandes brotes, enfermedad grave y la muerte de miles de pacientes.<sup>2</sup>

El 3 de enero de 2020, el gobierno de la República Popular de China informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la epidemia; el 10 de enero de 2020, investigadores de la Universidad de Fudan, Shanghai publicaron los datos de la secuenciación genética del coronavirus y determinaron que el

virus es de la misma familia que el coronavirus del SARS. Se compartió con la OMS las secuencias completas del genoma del virus SARS-CoV-2.

El 30 de enero de 2020, el Comité de Emergencias de la OMS llega a un consenso y declara que el brote constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII); la OMS caracterizó a esta entidad (la denominó COVID-19) como una pandemia el 11 de marzo de 2020.<sup>3</sup>

El 28 de febrero de 2020 se confirma el primer caso en México.

El alcance y efecto final de estos brotes no está claro en la actualidad, ya que la situación está evolucionando rápidamente; hasta el 27 de mayo de 2020 se han documentado 5,656,615 casos confirmados y 355,355 defunciones en 218 países y/o regiones.<sup>4</sup>

Hasta este momento no existen vacunas ni terapias específicas.

80% de los casos se resuelven sin recurrir al hospital, 15% tienen enfermedad grave y requiere de hospitalización, 5% llegan a un estado crítico que requiere terapia intensiva y apoyo de ventilación mecánica.<sup>5</sup>

Los pacientes mayores de 65 años, del género masculino y las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de presentar casos fatales.

Existen datos documentados que muestran que la comorbilidad (diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y otras) es un factor de riesgo de presentar casos graves y críticos;<sup>5</sup> asimismo, se reporta que los menores de edad tienen menos probabilidades de ser infectados, que el periodo de incubación varía de 2.1 a 11.1 días, con media de 6.4 días<sup>5</sup> y que existe transmisión en portadores asintomáticos.

Sin embargo, la historia natural de esta enfermedad no se conoce en su totalidad, se necesitan con urgencia estudios en humanos sobre este campo.

La prueba de oro para el diagnóstico de COVID-19 es la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (rRT-PCR) que permite la identificación directa del coronavirus.<sup>6</sup>

La decisión de realizar la prueba molecular debe basarse en factores clínicos, epidemiológicos y vincularse a una evaluación de la probabilidad de infección. Se recomienda realizar esta prueba en todos los casos clínicamente sospechosos de estar infectados por este virus, en los pacientes que cursen con neumonía, graves o críticos, en quienes hayan estado en contacto con un caso confirmado o bajo investigación epidemiológica a COVID-19.

Para el diagnóstico no se recomiendan las pruebas serológicas que cuantifican anticuerpos IgM, IgG e IgA porque representan un riesgo de arrojar falsos negativos,

lo cual se reporta generalmente cuando las muestras se toman en el periodo de incubación y en la primera semana de la presencia de síntomas.<sup>7</sup> No obstante, estas pruebas son de gran utilidad para el seguimiento de los pacientes y estudios epidemiológicos, por lo que habrá un incremento en su uso al término de la pandemia;<sup>6</sup> dichas pruebas serológicas también son útiles para seleccionar a los pacientes que requieran vacunación (cuando se tenga).

Aun cuando se desconoce el número total de casos de COVID-19, puede afirmarse que el número total de casos de COVID-19 es mayor que el número de casos confirmados conocidos. Esto se debe principalmente a pruebas limitadas, por lo general sólo se realizan en los casos sospechosos, dado que al no tener terapia específica ni vacunas, no ofrece beneficios adicionales.

Los estudios epidemiológicos para determinar la incidencia al término de la epidemia se efectúan con modelos muestrales que cuantifican los anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 (IgG e IgM).

Durante un brote de enfermedad, lo que merece atención es el crecimiento de la tasa de mortalidad (número de defunciones/número de habitantes), ya que es la única forma actual para hacer comparaciones; por lo anterior, la tasa de letalidad (defunciones/infecciones), que depende del número de habitantes infectados, no se considera útil en este momento de la pandemia porque no se tienen datos reales. Sin embargo, se considera que la letalidad es un estadístico muy importante para evaluar el resultado de la terapia que reciben los casos graves y críticos.

Existe una variedad de medicamentos reutilizados y nuevos para el tratamiento del COVID-19 que están en investigación; asimismo, se realizan cientos de ensayos clínicos con remdesivir, cloroquina, favipiravir, hidroxicloquina, plasma de pacientes convalecientes y otros que están planificados o en curso, cuya rápida finalización es fundamental para identificar terapias realmente efectivas. Cabe señalar que hasta este momento no existe una terapia validada y autorizada, ya que la evaluación de los agentes requiere tiempo para realizar ensayos controlados, aleatorizados y con criterios de elegibilidad realistas y una estratificación adecuada de los pacientes.<sup>8-10</sup>

Los esfuerzos de investigación previos para desarrollar una vacuna contra el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en los años posteriores a la pandemia de 2003 han abierto la puerta a los investigadores para diseñar conceptos y enfoques de vacunas para la pandemia de COVID-19, actualmente cerca de 100 organizaciones trabajan para su desarrollo. Es posible que a finales de este año ya estén disponibles.<sup>11</sup>

## Objetivo

El objetivo del presente modelo es estimar la letalidad de la pandemia del COVID-19 con base en el número de defunciones y en los factores de riesgo que influyen en la mortalidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para conformar la base de datos se utilizó Excel®.

La información requerida se obtuvo de la base de datos de ECDC y de la OMS.<sup>3</sup>

El modelo desarrollado se basó en los resultados de los estudios previos, los factores de riesgo que influyen en la mortalidad y el número de defunciones, según se detalla a continuación:

- Estudios previos: se realizó una revisión de la literatura especializada a partir del 1 de enero de 2020 con el buscador Google académico (palabras clave: letalidad, COVID-19 y pandemia), dado que la información disponible en general son trabajos no evaluados por pares y/o pendientes de publicación debido al poco tiempo seleccionado. Se revisaron un total de 148 artículos, de los cuales se descartaron los artículos que no tenían como objetivo calcular o estimar la letalidad del COVID-19 (total de seleccionados 24).<sup>11-35</sup>
- Factor de riesgo total: se consideraron las prevalencias de diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular y población mayor de 65 años y el factor de riesgo total se calculó con la suma de las diferencias de cada prevalencia por país y con la media de todos los países.
- El número de defunciones se obtuvo de la base de datos de la ECDC.
- La información se actualizó diariamente.

## RESULTADOS

Los resultados de la revisión de la literatura muestran que no existe un consenso en la estimación de la letalidad del COVID-19, ya que los diferentes modelos reportaron un rango de letalidad de 0.2 a 9.8%; con base en lo anterior, se seleccionó un parámetro inicial de la letalidad de 0.9524% (es decir, que se requirieran 105 casos de infectados para una defunción), el cual se ajustó con el factor de riesgo total calculado para cada país.

Se calculó la media de las prevalencias de todos los países seleccionados (149), siendo de 7.71% para diabetes, 18.81% para obesidad y 8.7% para la población mayor de 65 años; para las enfermedades cardiovasculares se utilizó la tasa de mortalidad por 100,000

habitantes, la cual se recalculó en porcentaje con el resultado de 2.3%.

Factor para calcular el número de infectados (FCNI) =  $(105 - (105 * \text{factor total de riesgo}))$ .

La letalidad ajustada =  $1/\text{FCNI}$ .

Ejemplo para México: número de defunciones el 2 de mayo de 2020: 1,972.

Estimación de casos infectados:  $1,972 * 92.4 = 182,213$ .

Letalidad =  $1/\text{FCNI} = 1/92.4 = 1.08\%$ .

Prevalencia =  $\text{casos infectados}/\text{número de habitantes}$ .

Prevalencia =  $182,213/128,932,753 = 0.14\%$ .

En la *Tabla 1* se presenta FCNI para cada país.

## VALIDACIÓN

- Se realizaron simulaciones y análisis de datos diarios con la base de datos desarrollada, para evaluar concordancias entre los datos registrados y los datos estimados.
- Rusia es el país con más pruebas moleculares realizadas por habitantes (6.45%), por lo cual se utilizó para validar nuestro modelo, esperando encontrar concordancias transitorias.
- El 2 de mayo de 2020 Rusia reportó los siguientes datos: número de habitantes = 145,934,460; número de defunciones = 1,169; casos confirmados 114,431; letalidad = 1.02%; prevalencia = 0.08%
- Los cálculos realizados con nuestro modelo para Rusia en dicha fecha fueron: factor de riesgo total = 7.19%. Número de casos infectados:  $1,169 * (105 - (105 * 7.19\%)) = 1,169 * 97.5 = 113,920$ .

Cabe destacar que la diferencia de nuestra estimación de casos infectados comparada con los casos confirmados que reportó Rusia fue sólo de 511; Rusia reportó una letalidad de 1.02% y la calculada con nuestras estimaciones fue de 1.03%, con una diferencia de 0.01%. La diferencia entre la prevalencia estimada y la reportada por Rusia fue muy cercana a 0 %, por el redondeo de cifras.

- Se realizó una correlación entre los casos infectados confirmados de Rusia y los casos infectados estimados por nuestro modelo, obteniendo un índice de correlación de: 0.995, (del 27/03/2020 al 6/06/2020).

## CONCLUSIONES

- Los resultados obtenidos son útiles para estimar el número de casos infectados y, por lo tanto, la letalidad y prevalencia de la pandemia del COVID-19.

**Tabla 1:** Factor de letalidad ajustada para estimar los casos infectados por país.

País	FCNI	País	FCNI	País	FCNI
Afghanistan	125.0	Finland	90.1	Panama	98.0
Algeria	103.4	France	89.9	Peru	107.5
Argentina	96.8	Germany	87.2	Philippines	124.0
Australia	89.5	Greece	89.7	Poland	89.8
Austria	94.4	Honduras	112.4	Portugal	86.3
Bangladesh	124.1	Hungary	87.0	Romania	88.2
Belarus	93.6	India	119.6	Russia	97.5
Belgium	95.3	Indonesia	123.3	Saudi Arabia	84.4
Bolivia	111.2	Iran	99.9	Serbia	90.1
Bosnia and Herzegovina	93.4	Iraq	107.2	Slovenia	85.9
Brazil	103.6	Ireland	96.0	South Africa	103.8
Bulgaria	86.3	Israel	96.1	South Korea	118.3
Cameroon	121.0	Italy	88.4	Spain	86.8
Canada	85.4	Japan	104.6	Sudan	114.0
Chile	92.0	Kuwait	83.1	Sweden	93.3
China	112.8	Luxembourg	96.7	Switzerland	95.3
Colombia	104.9	Malaysia	104.1	Turkey	90.1
Croatia	88.4	Mexico	92.4	Ukraine	93.1
Czech Republic	84.3	Morocco	103.8	United Arab Emirates	86.0
Denmark	93.1	Netherlands	94.3	United Kingdom	87.3
Dominican Republic	101.7	Nigeria	126.6	United States	78.1
Ecuador	110.2	Norway	93.2	World	105.1
Egypt	88.0				

Sólo se incluyen los países con más de 100 defunciones. Casos estimados infectados: número de defunciones por el FCNI del país.

- Las estimaciones realizadas pueden ser diferentes a la realidad, pero los datos reales sólo podrán conocerse hasta tener los resultados de los estudios de serología (presencia de anticuerpos IgM e IgG), los cuales se realizan al término de los brotes.
- El modelo propuesto se validó con las cifras reportadas por Rusia, encontrándose que nuestras estimaciones no presentaron diferencias significativas con aquéllas.
- La letalidad estimada es una constante por país, porque hasta este momento no existe un tratamiento específico y eficaz y los protocolos para tratamiento de los casos graves y críticos son similares; por esto, se considera que el incremento del número de defunciones no necesariamente incrementa la letalidad.
- La prevalencia estimada sí se incrementa con el número de defunciones en forma proporcional.
- Los registros de casos confirmados en este momento no son recomendables para calcular la letalidad, porque producen datos erróneos debido a diferentes criterios para su indicación o por razones económicas, lo cual produce incertidumbre en la población.
- La letalidad ajustada entre todos los países tuvo una media de 1.02%, con un rango de 0.65%-1.34% (149 países).

#### REFERENCIAS

1. Wu P, Hao X, Lau EHY et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25 (3): 2000044. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988272/>
2. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-western medicine for the management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med.* 2020; 48 (3): 737-762. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32164424>
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [11 March 2020]. Available in: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Published online at [OurWorldInData.org](https://ourworldindata.org/coronavirus). 2020. Retrieved from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.*

- 2020; 109: 102433. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
6. Wayne Dimech B. Part 1: key facts in COVID-19 test. WESTGARD WEB April 2020.
  7. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. *Clin Chem Lab Med*. 2020. Available in: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
  8. Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105949. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
  9. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55 (5): 105938. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
  10. Ko WC, Rolain JM, Lee NY et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55 (4): 105933. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135364/>
  11. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506.
  12. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395: 507-513.
  13. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
  14. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. March 3, 2020. Available in: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020>
  15. Johns Hopkins Center for Systems Science and Engineering. Coronavirus COVID-19 global cases. 2020. Available in: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
  16. CNA. Diamond Princess passenger dies, bringing ship's death toll to seven. March 8, 2020. Available in: <https://www.channelnewsasia.com/news/asia/coronavirus-covid19-japandiamond-princess-deaths-12513028>
  17. Pappas S. How deadly is the new coronavirus? March, 2020. Available in: <https://www.livescience.com/is-coronavirus-deadly.html>
  18. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A novel coronavirus emerging in China-key questions for impact assessment. *N Engl J Med*. 2020; 382: 692-694.
  19. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14: 523-534.
  20. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the uncharted. *N Engl J Med*. 2020; 382 (13): 1268-1269. doi: 10.1056/NEJMe2002387.
  21. Rajgor DD, Lee MH, Archuleta S, Bagdasarian N, Quek SC. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30244-9.
  22. Mileto Granozio F. On the problem of comparing COVID-19 fatality rates. Available in: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2004/2004.03377.pdf>
  23. McFall-Johnsen JK, Lauren Frias M. A third of the global population is on coronavirus lockdown here's our constantly updated list of countries and restrictions. *Business Insider*. Available in: <https://www.businessinsider.com/countries-on-lockdown-coronavirus-italy-2020-3>. Accessed April 6, 2020.
  24. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *Lancet Infect Dis*. 2020; S1473-3099(20)30195-X. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30195-X.
  25. Spychalski P, Błażyńska-Spychalska A, Kobiela J. Estimating case fatality rates of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Lancet Infect Dis*. 2020; S1473-3099(20)30246-2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30246-2.
  26. Elisabeth M. Coronavirus: covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *BMJ*. 2020; 368: m641. <https://doi.org/10.1136/bmj.m641>.
  27. Villa M. COVID-19 and Italy's case fatality rate: ¿what's the catch? Available in: [https://www.ispionline.it/sites/default/files/pubblicazioni/ispis\\_analysis\\_italy\\_covid19\\_lethality\\_villa\\_mar2020.pdf](https://www.ispionline.it/sites/default/files/pubblicazioni/ispis_analysis_italy_covid19_lethality_villa_mar2020.pdf)
  28. Rinaldi G, Paradisi M. An empirical estimate of the infection fatality rate of COVID-19 from the first Italian outbreak. *medRxiv*. 2020. Available in: <https://doi.org/10.1101/2020.04.18.20070912>
  29. De Natale G, Ricciardi V, De Luca G et al. The COVID-19 infection in Italy: a statistical study of an abnormally severe disease. *J Clin Med*. 2020; 9 (5): E1564. doi: 10.3390/jcm9051564.
  30. Oke J, Heneghan C. Global COVID-19 case fatality rates. Oxford, UK: Nuffield Department of Primary Care Health Sciences; 2020. Available online: <https://www.cebm.net/global-COVID-19-case-fatality-rates/>
  31. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020; 172 (9): 577-582. doi: 10.7326/M20-0504.
  32. Tátrai D, Várallyay Z. COVID-19 epidemic outcome predictions based on logistic fitting and estimation of its reliability. *arXiv:2003.14160*.
  33. Baumgaertner E. How deadly is the new coronavirus? Scientists race to find the answer. Feb 12, 2020. [accessed March 19, 2020] Available in: <https://www.latimes.com/science/story/2020-02-11/how-deadly-is-coronavirus-fatality-rate>
  34. Wighton K, van Elsland S L. Coronavirus fatality rate estimated by Imperial scientists. Feb 11, 2020. [accessed March 19, 2020] Available in: <https://www.imperial.ac.uk/news/195217/coronavirus-fatality-rate-estimated-imperial-scientists>
  35. WHO. Diabetes country profiles. 2016. Available in: <https://www.who.int/diabetes/country-profiles/en/>



# Interpretación de biomarcador de patología cardíaca aguda vs crónica con el uso de troponina I ultrasensible (HsCTnI) en población de Hospital de Tercer Nivel de Atención

## *Interpretation of biomarker of acute cardiac pathology vs chronic with the use of high sensitivity troponin I (HsCTnI) in population of the Third Level Hospital*

Hernández-Ramírez J,\* Núñez-Martínez M,† Domínguez-Silva J§

### Palabras clave:

Cardiopatía, troponina, infarto agudo, micropartículas y quimioluminiscencia.

### Keywords:

Heart disease, troponin, acute infarction, microparticles and chemoluminescence.

\* Médico residente de 2° año de la Especialidad en Patología Clínica.

† Jefa de Laboratorio Clínico.

§ Supervisor del Área de Inmunoquímicas.

Laboratorio Patología Clínica. Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.

### Correspondencia:

Jesús Hernández-Ramírez

Laboratorio de Patología Clínica, Centro Médico ABC, Campus Observatorio, Sur 138 116, Col. Las Américas, 01120, Alcaldía Álvaro Obregón, Ciudad de México. Tel: (55) 3645 2084  
E-mail: jhernandezr@abchospital.com

Recibido:

02/03/2020

Aceptado:

16/03/2020



### RESUMEN

**Introducción:** Los pacientes que se presentan en la sala de emergencias con alta sospecha de síndrome coronario agudo (SICA) constituyen una población con alto riesgo de muerte. La sintomatología y los hallazgos electrocardiográficos son importantes para el diagnóstico, pero el diagnóstico de certeza se basa en resultados de biomarcadores. La troponina I ultrasensible causa incertidumbre en su elevación en situaciones clínicas diferentes al infarto agudo al miocardio. **Objetivo:** Identificar enfermedades de origen intra y extracardiaco con elevación significativa del biomarcador. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional y analítico. Un total de 500 pacientes, edad de 21 a 93 años. Selección aleatoria simple, historia clínica, examen físico, electrocardiograma y determinación de troponina de alta sensibilidad. **Resultados:** 389 eran hombres y 111 mujeres con una proporción de 3.5:1. En 7.7% de los casos se diagnosticó infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST. En 35.7% corresponde a patología cardíaca exclusiva aguda y crónica, y 56.1% de origen extracardiaco. **Conclusión:** El biomarcador debe formar parte de la evaluación inicial, su determinación seriada identifica cambios en la concentración en horas, abre una amplia variedad de patologías y el médico está obligado a no considerarlo como una alarma cardíaca exclusiva.

### ABSTRACT

**Introduction:** Patients who present in the emergency room with high suspicion of acute coronary syndrome (ACS) constitute a population at high risk of death. Clinical symptomatology and electrocardiographic findings are important for diagnosis, but the diagnosis of certainty is based on biomarker results. Ultrasensitive Troponin I cause uncertainty in its elevation in clinical situations other than acute myocardial infarction. **Objective:** Identification of diseases of intra and extra cardiac origin with a significant elevation of the biomarker. **Material and methods:** Observational and analytical retrospective study. We included 500 patients, minimum age 21 and maximum 93 years. Simple random selection, with clinical history, physical examination, electrocardiogram and troponin I determination. **Results:** 389 were men and 111 women with a 3.5: 1 ratio. 7.7% of cases were diagnosed with acute myocardial infarction with or without ST segment elevation. 35.7% correspond to exclusive cardiac pathology and 56.1% of extra cardiac origin. **Conclusion:** The biomarker must be part of the initial assessment, its serial determination identifies changes in concentration in hours, opens a wide picture of other pathologies and the physician is obliged not to consider it as an exclusive cardiac alarm.

www.medigraphic.org.mx

### INTRODUCCIÓN

Los pacientes que se presentan en la sala de urgencias con alta sospecha de síndrome coronario agudo (SICA) constituyen una población muy variable con un alto riesgo de muerte

o recurrencia de eventos isquémicos. La prevalencia de dislipidemias en la Ciudad de México y su asociación con factores de riesgo cardiovascular han incrementado progresivamente de tal modo que han llegado a ser la primera causa de mortalidad. Muchas de estas muertes

se producen en la fase de descompensación de la enfermedad aterosclerótica coronaria o síndrome coronario agudo. La gravedad de este síndrome y en consecuencia la morbimortalidad asociada al mismo depende de que se produzca o no necrosis miocárdica.<sup>1,2</sup>

Para su diagnóstico la sintomatología clínica y los hallazgos electrocardiográficos son importantes, pero en numerosas ocasiones el diagnóstico de certeza se basa en los resultados del análisis de marcadores biológicos en sangre.

Hasta hace una década el diagnóstico de infarto de miocardio se ha facilitado con el uso de diversos marcadores cardíacos. Las troponinas T o I han reemplazado a la isoenzima MB de la creatinina como marcador biológico para infarto agudo al miocardio. Se ha determinado como límite de corte el percentil 99 basado en una población control de referencia; sin embargo, este refinamiento en la capacidad diagnóstica ocasiona nuevas cuestiones e incertidumbres debido a que las troponinas pueden elevarse en diversas situaciones clínicas diferentes del infarto e incluso con el momento de su presentación en agudas o crónicas.<sup>3,4</sup>

Por esta razón es necesario establecer métodos que permitan realizar una estratificación de riesgo, el cual tendrá implicaciones inmediatas en la elección de tratamiento, seguimiento y pronóstico de cada paciente.

Existen cuatro escenarios que pueden confundir al clínico al interpretar el resultado de valor de troponina I ultrasensible:

1. Pocos ensayos disponibles que cumplan con el percentil 99 de cada población y correspondencia con el coeficiente de variación menor de 10% en el control de calidad de la prueba.
2. Falta de estandarización entre los kits comerciales de detección de troponina I con elección de diversos epítomos y anticuerpos monoclonales que condicionan valores diferentes en cada laboratorio.
3. Controversia acerca del cambio en la definición de infarto en pacientes que se consideran de bajo riesgo en función del tamaño de necrosis miocárdica y función ventricular en contexto del evento miocárdico.
4. Uso de las troponinas en hallazgos anormales de pacientes con baja probabilidad clínica de isquemia aguda de origen coronario debido a la alta sensibilidad de su detección en el que diversos procesos clínicos diferentes al infarto de miocardio presentan una elevación de este biomarcador.

El Centro Médico ABC cumple adecuadamente con el percentil 99 y el coeficiente de variabilidad menor

de 10% en su población; uso estandarizado de kits de detección de troponina I de alta sensibilidad con mínima variación de epítomo y anticuerpo monoclonal estable en sangre periférica, lo que hace posible dar seguimiento e identificación de estas variaciones en la concentración de este biomarcador en diversas patologías.

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN MÉXICO

Las enfermedades no transmisibles se han establecido como una amenaza, no sólo para la salud humana sino también para el desarrollo y el crecimiento económico; tienen un alto grado de defunciones con hasta 63%, y son, actualmente, el asesino principal de gran parte de la población mundial. Las enfermedades cardiovasculares causan más de 17 millones de muertes estimadas, todas por consecuencias a corto o mediano plazo, y la cardiopatía isquémica es líder en este campo. Se estima que en México cada tres minutos ocurre un ataque cardíaco, con una mortalidad aguda dentro de las primeras dos horas de instalación, así se estima que dos de cada tres pacientes se encuentran potencialmente en riesgo de morir antes de arribar al hospital o durante la atención.<sup>5,6</sup>

La cardiopatía isquémica se caracteriza generalmente por episodios de desajuste reversible de demanda y aporte miocárdico, relacionados con isquemia o hipoxia, que normalmente son inducidos por el ejercicio, el estado emocional o el estrés y son reproducibles, aunque también pueden ocurrir espontáneamente. Estos episodios de isquemia e hipoxia se asocian frecuentemente con dolor torácico transitorio o *ángor pectoris*; la cardiopatía isquémica también incluye la fase estable y frecuentemente asintomática que sigue a un síndrome coronario agudo.<sup>5,7</sup>

Los factores de riesgo en población mexicana en general se presentan como variables continuas que se asocian de forma estadística con la prevalencia de la enfermedad coronaria o con la tasa de acontecimientos de la misma. Los principales factores de riesgo que se asocian con la enfermedad coronaria son la edad, sexo, con predominio 2:1 de masculino a femenino, colesterolemia e hipertrigliceridemia, así como aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y descenso de lipoproteínas de alta densidad (HDL), hipertensión arterial, tabaquismo, antecedente de enfermedad coronaria, antecedentes familiares de la enfermedad, obesidad y sedentarismo. Se han descrito otros factores de riesgo, pero poseen menor responsabilidad en el desarrollo de la enfermedad coronaria.<sup>5,8</sup>

El síndrome coronario agudo incluye: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST cuya reperusión es necesaria y aquél que se presenta sin elevación

del segmento ST que incluye angina inestable e infarto agudo de miocardio sin elevación del ST, en este último existe la elevación de marcadores de necrosis miocárdica más importante y cuadro clínico prolongado o con presentación de más de 20 minutos de sintomatología relacionada con isquemia.<sup>6,9</sup>

### GENERALIDADES DE FISIOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

El corazón y el musculoesquelético presentan altas concentraciones de enzimas y proteínas implicadas en la generación de energía y la contracción muscular; enzimas como la creatina cinasa, la aspartato aminotransferasa y el lactato deshidrogenasa son las que tienen mayor variabilidad entre uno y otro órgano, por lo cual se consideran menos específicas; por otro lado, la presencia de proteínas como la mioglobina, la miosina y la tropomiosina presentan características específicas de origen cardíaco, esta última se halla predominantemente unida a fibras musculares, de modo que se libera gradualmente y sus niveles permanecen altos durante varios días, lo que la hace actualmente el marcador más específico de daño cardíaco.<sup>10</sup>

El sustrato fisiopatológico más frecuente del síndrome coronario agudo es la placa aterosclerótica inestable que presenta una rotura o erosión, exponiendo el contenido altamente procoagulante que precipita la oclusión total o parcial de la lesión causante. La severidad de dicha oclusión determina que el miocardio hipoperfundido progrese a isquemia e hipoxia prolongada que culmina con el daño a la célula miocárdica.

Los mecanismos que conducen al acortamiento celular masivo, originando cambios morfológicos y desequilibrios iónicos, depende de la actividad contráctil de las miofibrillas dependientes de ATP en presencia de concentración elevada de  $Ca^{2+}$  intracelular. Dichos cambios inician durante el periodo previo a la isquemia, secundaria a un aumento sostenido de la concentración intracelular de  $Na^{+}$  debido al fallo de la bomba  $Na^{+}/K^{+}$  del sarcolema dependiente de oxígeno originado por acidificación progresiva del citosol por la puesta en marcha de la glucólisis anaerobia. La célula trata de corregir la sobrecarga de sodio a través de su intercambiador de membrana  $Na^{+}/Ca^{2+}$  que no requiere energía para su función; además de los cambios iónicos el edema celular crea un gradiente osmótico transarcolema que favorece la entrada de agua al interior de la célula, el aumento de volumen en células que tienen citoesqueleto y membrana celular fragilizados favorece la pérdida de la integridad celular. Alternativo a este modelo de lesión y muerte celular existe una vía alterna por pérdida de integridad mitocon-

drial por sobrecarga de  $Ca^{2+}$  afectando principalmente la cadena respiratoria celular con colapso energético, liberación de citocromo C indispensable para la señalización que conduce a la apoptosis celular con necrosis miocárdica inminente.<sup>5,11</sup>

### USO DE BIOMARCADOR DE TROPONINA I PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFARTO AGUDO A MIOCARDIO EN COMPARACIÓN CON OTROS MARCADORES

El término biomarcador fue definido en 1989 como aquel parámetro biológico medible y cuantificable que sirve como índice de salud y fisiológicamente relacionado con la evaluación, riesgo y diagnóstico de alguna enfermedad.

Muchos marcadores biológicos individuales han sido relacionados con riesgo de la enfermedad cardiovascular en personas ambulatorias, incluyendo niveles de proteína C reactiva, péptido natriurético tipo B, fibrinógeno, dímero D y homocisteína. Particularmente la mayoría de estos biomarcadores no requirió de muerte celular miocárdica para su liberación, por lo que quedaron clasificados como alto riesgo de isquemia miocárdica.

En la década de 1990 se reportaron las primeras investigaciones sobre las proteínas relacionadas con la necrosis de los miocitos cardíacos que pueden ser detectados en suero ayudando al diagnóstico. Siendo las transaminasas glutámico oxalacética y pirúvica las primeras en tener relación directa con la lesión celular, posterior a éstas se encontró una mayor sensibilidad y especificidad a la deshidrogenasa láctica y sus isoformas. Sin embargo, la rápida aparición en suero de la CK después del infarto agudo al miocardio y su fracción MB estableció como el marcador ideal por varias décadas hasta que se demostró que esta proteína perdía su valor diagnóstico debido a que puede elevarse en pacientes con trauma esquelético o que han realizado ejercicio intenso.

La mioglobina es otro marcador que se eleva después del daño celular miocárdico. Es una proteína compuesta por una cadena polipeptídica y grupo prostético Hemo presente en todas las fibras del músculo estriado, estando cerca de 2% en masa miocárdica, tiene un peso aproximado de 17.8 KD y tiene como misión principal el transporte de oxígeno de la membrana celular a la mitocondria y reservorio. Debido a que la mioglobina escapa rápidamente hacia la célula miocárdica demandante, puede ser detectada hasta dos horas después de ocurrida la lesión celular y permanecer hasta 15 horas en plasma.<sup>6,7,12</sup>

Un estudio realizado en 309 pacientes ingresados por dolor precordial para determinar la sensibilidad (49%) y especificidad (91%) de mioglobina demostró que esta mejora de acuerdo a las horas de evolución de iniciado

el dolor torácico en las primeras tres horas fue de 91%, a las cuatro horas de 94% y a las cinco horas hasta 96% por lo que es inespecífica en presentaciones tempranas de la enfermedad.<sup>7</sup>

Ante este panorama en la actualidad se le presta atención a las proteínas estructurales y contráctiles del corazón. La troponina hace referencia a una familia compuesta de tres subunidades que se unen a la tropomiosina y median el acoplamiento excitación-contracción en el músculo cardíaco.

Hay tres subunidades de troponina que se nombran según su función: troponina T o subunidad de unión a tropomiosina, troponina I o subunidad inhibitoria y troponina C o subunidad unida al calcio. A diferencia de la mayoría de los demás marcadores, las formas de troponina que se encuentran en el músculo cardíaco y esquelético son totalmente diferentes. Las formas que se encuentran en las fibras de tipo 2 y el músculo cardíaco son idénticas para la troponina C, lo que descarta su uso como marcador diferencial.

Las subunidades troponina T y troponina I difieren significativamente entre las formas de músculo cardíaco y esquelético, lo que ha permitido desarrollar inmunoensayos específicos para isoformas cardíacas. La troponina cardíaca I (cTnI) con un peso molecular de 23 kDa tiene una secuencia adicional de 31 aminoácidos que no están presentes en el musculo esquelético. A la par, la troponina T tiene un peso molecular de 42 kDa, pero la secuencia de aminoácidos sólo se diferencia por 11 aminoácidos, por lo que esta forma no es adecuadamente reconocida por los anticuerpos en la actual generación de pruebas

de identificación. Otra característica importante es su capacidad de unión a las fibras musculares cardíacas, dicha unión disminuye paulatinamente a lo largo de los primeros 10 días posteriores al infarto de miocardio, siendo sus niveles en plasma detectables incluyendo monómeros y complejos. Desde el año 2000 se ha recomendado el uso de la troponina cardíaca como biomarcador para la evaluación de los pacientes con posible diagnóstico de infarto agudo al miocardio.

En la actualidad, los inmunoanálisis ultrasensibles pueden determinar concentraciones de cinco a 10 veces menores que las detectadas por metodologías previas con menos imprecisión analítica. Varios autores han avalado la idea de que los métodos de alta sensibilidad deben detectar troponina I en la mayoría de los sujetos sanos. Basados en esta idea se usan hoy en día tres niveles en porcentaje para medir troponina I: detecciones en 50-75%, 76-95% y mayores de 95% de sujetos de referencia. Así pues, los clínicos deben apreciar que, a diferencia de lo que ocurre en la práctica clínica actual, al emplear este tipo de inmunoanálisis habrá valores detectables e incluso elevaciones en muchos individuos que por demás no están sufriendo un evento con daño miocárdico progresivo.<sup>8,12</sup>

### VALORES NORMALES, COEFICIENTE DE VARIACIÓN Y SITUACIONES CLÍNICAS CON ELEVACIÓN SIGNIFICATIVA

Hay varias situaciones clínicas en las que se detecta un aumento de las troponinas en ausencia de síndrome

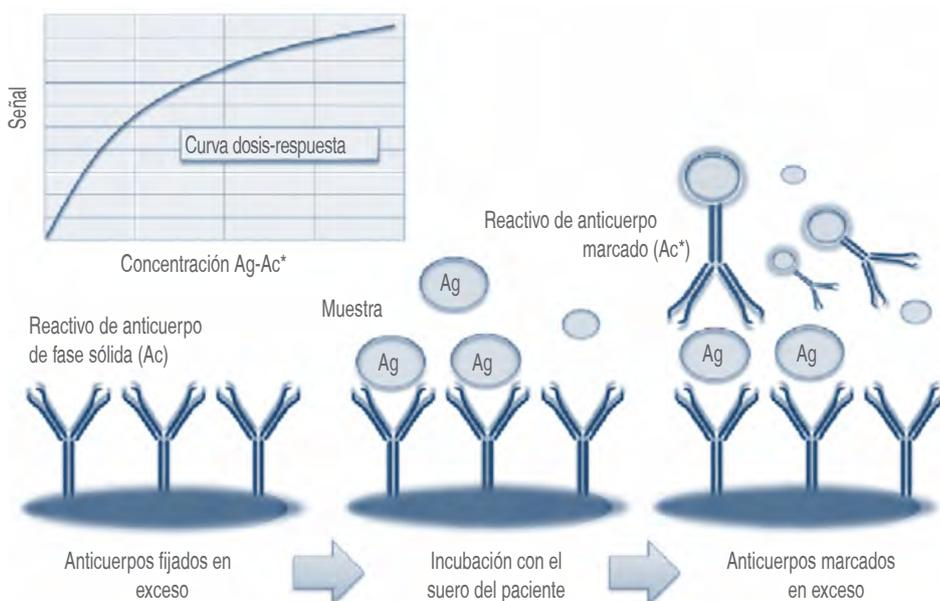


Figura 1:

Metodología para la determinación cuantitativa de troponina I ultrasensible.

**Tabla 1:** Valores de referencia de troponina I ultrasensible.

Población	Rango de referencia troponina I ultrasensible (pg/mL)	Percentil (%)	Coefficiente de variación (%)
Hombres	35.0	99	< 10
Mujeres	17.5	99	< 10

coronario agudo. Un aspecto importante en la interpretación de un valor elevado es la cronología con el evento clínico y su curva de evolución en el tiempo, que es algo fundamental en el diagnóstico de necrosis miocárdica. Los cambios seriados de la troponina I ultrasensible en un paciente pueden atribuirse a causas patológicas cuando el cambio es superior al valor de cambio en la referencia (VCR) calculado en individuos sanos; de manera análoga, un cambio seriado superior al VCR observado en individuos con trastorno crónico estable indicará un episodio agudo en curso. La definición de un valor de cambio óptimo para el uso clínico es compleja, generando varios principios importantes. Múltiples estudios han señalado que, cuando se emplean los métodos de alta sensibilidad para la detección de troponina I, la mayor parte de los pacientes presentan elevaciones del biomarcador a las dos y tres horas de su ingreso y se mantiene con tendencia dentro de las primeras seis horas por arriba de 50% del valor inicial. Por otro lado, se ha observado que, en pacientes de bajo riesgo, el IAM es improbable cuando dos valores seriados no superan al VCR. En pacientes con patologías ya conocidas de origen cardíaco, sin llegar al infarto agudo al miocardio también se encuentran niveles elevados de troponina I ultrasensible, siendo lo más común el vasoespasmio coronario, la insuficiencia cardíaca aguda y crónica, la hipertrofia ventricular izquierda, la miocarditis, la pericarditis y la contusión cardíaca; en procedimientos médicos invasivos principalmente cardioversión, desfibriladores implantables, ablación de arritmias, taquicardias remitidas, rechazo agudo postrasplante cardíaco y postoperatorio de cirugía cardíaca y no cardíaca; enfermedades de otros sistemas vasculares como tromboembolismo pulmonar, sepsis y shock séptico, pacientes con insuficiencia renal, accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, síndrome de insuficiencia humana adquirido y ejercicio físico en exceso, en el que se han observado valores iniciales de troponina I ultrasensible elevados o mayores al límite superior de referencia, pero a la evaluación de dos a tres horas sólo existe un aumento de 20% del valor inicial.<sup>9,11</sup>

**Objetivo general.** La finalidad del siguiente estudio es establecer límites de referencia para patologías agudas y crónicas que influiría de manera significativa en la evaluación, seguimiento y tratamiento de este tipo de pacientes. Así como la identificación de enfermedades de origen cardíaco y extracardíaco que cursan con una elevación significativa del biomarcador troponina ultrasensible en población del Centro Médico ABC.

**Universo.** Se incluyeron pacientes con edad mínima de 21 y máxima de 93 años, en promedio 70 años, los cuales tuvieron como síntoma principal el dolor precordial, a su ingreso al Servicio de Urgencias no hubo distinción de género ni horario para su atención, en un periodo de tiempo de enero de 2017 a febrero de 2018. Selección aleatoria simple y muestreo no probabilístico por conveniencia.

**Criterios de inclusión.** Pacientes que se presentan en la sala de urgencias con síntoma principal de dolor precordial, con historia clínica completa, exploración física, determinación de troponina I ultrasensible que exceda el punto de corte para mujeres de 17.5 pg/mL y en hombres de 35 pg/mL a quienes fuera posible el seguimiento en hospitalización y emisión de diagnóstico final.

**Criterios de exclusión.** Se excluyeron a pacientes que presentaran síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST en electrocardiograma. Pacientes que no cuenten con datos estadísticos en expediente electrónico completo.

**Criterios de eliminación.** Pacientes en que no se logró recabar la información mínima requerida para su inclusión y análisis de estudio o sin seguimiento y diagnóstico integral.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional y analítico. Se incluyó una muestra de 500 pacientes que recurrieron al Servicio de Urgencias, todos los pacientes cuentan con historia clínica completa, examen físico, electrocardiograma y determinación de biomarcador troponina I ultrasensible para su evaluación reportados y validados en sistema de expediente electrónico TIMSA.

Las muestras sanguíneas se procesaron con el ensayo de troponina I de alta sensibilidad en equipo ARCHITECT de micropartículas quimioluminiscentes (CMIA) para determinación cuantitativa de troponina I cardíaca en humanos, presente en suero o plasma. Se realiza en dos pasos con protocolos de ensayo con tecnología CHEMIFLEX donde se combina la muestra con anticuerpos antitroponina I monoclonales que se encuentran recubiertos en micropartículas paramagnéticas; posterior a

la reacción, incubación y lavado, se utiliza un marcador luminiscente a base de acridinio, el cual se agrega a la mezcla inicial de la reacción. Como segundo paso se agregan soluciones de incubación, preactivación y desencadenes de mezcla de reacción quimioluminiscente que son directamente proporcional a la reacción específica de antígeno y anticuerpo presente en la muestra, que finalmente es medida como unidades relativas de luz (URL) (Figura 1).<sup>3</sup>

El Área de Urgencias cuenta con el protocolo de atención al paciente para el adecuado diagnóstico de síndrome coronario agudo basado en las modificaciones de la Organización Mundial de la Salud, de la Asociación Europea y Americana de cardiología. En cuanto a la generalización del uso de troponinas y hallazgos anormales en pacientes con muy baja probabilidad clínica de isquemia aguda de origen coronario aún no se cuenta con puntos de corte del valor de troponina inicial y final en este grupo de pacientes.

En un estudio previo realizado en el Área de Urgencias del Hospital ABC Observatorio se evaluó un total de 114 pacientes con un promedio de 61 años que presentaban

dolor torácico a su llegada a urgencias, se realizó una primera determinación de troponina I ultrasensible, la sensibilidad calculada fue de 26%, especificidad de 100% y valor predictivo negativo de 63.4%. De los 114 pacientes, a 50 (43.9%) se les diagnosticó de síndrome coronario agudo con la primera determinación y se inició tratamiento. Los 64 pacientes restantes (56.1%) tuvieron un diagnóstico diferente no relacionado a patología cardiovascular.<sup>4,5</sup>

## RESULTADOS

La muestra se compone de 500 pacientes revisados en expediente electrónico TIMSA del Centro Médico ABC con pruebas validadas de troponina I ultrasensible, con un coeficiente de variación con percentil 99 de la población y con un pico de corte de 17.5 pg/mL en mujeres contra 35 pg/mL en hombres como valores de referencia, de los cuales 389 fueron hombres y 111 mujeres, con una relación 3.5:1, del total de pacientes hombres 293 (58.6%) y mujeres 65 (13%) los valores de troponina I se encontraron dentro del valor normal, 96 (19.2%) hombres y 46 (9.2%) mujeres se encontraron con sintomatología y niveles de troponina I por arriba del punto de corte (Tabla 1).

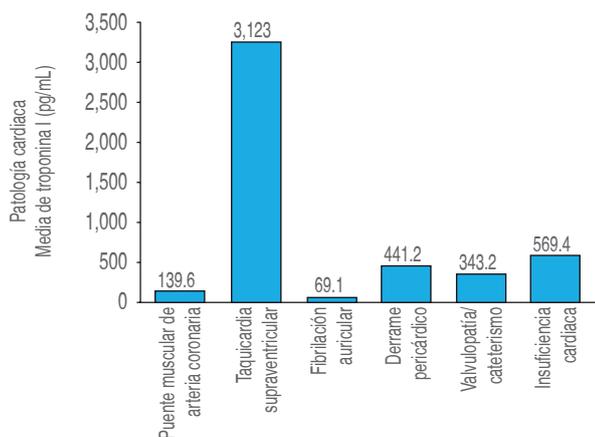
Se muestran en la tabla 2 los principales factores de riesgo cardiovascular encontrados en estos pacientes.

Del total de pacientes en seguimiento se realizó diagnóstico definitivo en 100% de los casos, se encontraron enfermedades de origen cardíaco como insuficiencia cardíaca grado I, II y III con 21 casos (14.7%) y una media de troponina I ultrasensible de 569.4 pg/mL; valvulopatía o cateterismo previo con 17 casos (11.9%) y una media de troponina I de 343.2; derrame pericárdico tres casos (2.1%) y media de troponina de 441.2 pg/mL; fibrilación auricular con siete casos (4.9%) media de troponina de 69.1 pg/mL; taquicardia supraventricular con dos casos (1.40%) media de troponina de 3,123 pg/mL y puente muscular de arteria coronaria un caso (0.7%) con media de troponina de 139.6 pg/mL.

Por otro lado, el hallazgo de patología extracardíaca presentó enfermedad renal aguda y crónica con 30 casos (21.1%) con media de troponina 724.6 pg/mL; choque hipovolémico tres casos (2.1%) media de 557 pg/mL; hipertensión pulmonar grave con 11 casos (7.7%) y media de 1,501.7 pg/mL; insuficiencia respiratoria con 18 casos (12.6%) y media 478.9 pg/mL; tromboembolia pulmonar con seis casos (4.2%) y media de 915.6 pg/mL; neoplasia pulmonar con dos casos (1.4%) y media de 3,806.9 pg/mL; enfermedad pulmonar obstructiva crónica con cinco casos (3.5%)

**Tabla 2: Porcentaje de los factores de riesgo cardiovascular. N = 500.**

Resultado negativo (HsCTnl) n = (%)	Resultado positivo (HsCTnl) n = (%)
H 295 (59) M 63 (12.6)	96 (19.2) 46 (9.2)
Diabetes mellitus H (87.5) M (76.8)	Cardiopatía isquémica H (28.1) M (26.8)
Hipertensión arterial sistémica H (83.3) M (76)	Evento vascular cerebral (EVC) H (11.45) M (15.21)
Dislipidemia H (42.7) M (28.2)	Coagulopatías H (2.08) M (6.5)
Sedentarismo H (91.6) M (89.1)	Neoplasias H (1.04) M (2.17)
Tabaquismo H (93.7) M (95.6)	
Alcoholismo H (88.5) M (65.2)	
H = Hombres, M = Mujeres.	



**Figura 2:** Media de troponina I en patología cardiaca.

y media de 97.1 pg/mL; choque séptico con cuatro casos (2.8%) media de 1,268.9 y finalmente intoxicación por drogas de abuso un caso (0.7%) y media de troponina 322.5 pg/mL.

Del total de casos 11 (7.7%) corresponden a infarto agudo al miocardio con o sin elevación del segmento ST con una media de troponina inicial de 13,832.4 pg/mL.

### ANÁLISIS DE RESULTADOS

La revisión de datos permite observar una clara diferencia entre la manifestación de patología cardiaca en hombres con hasta tres veces superior a mujeres dentro del universo de trabajo; la matriz mostró una correlación positiva entre los factores de riesgo de sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial y diabetes mellitus para la progresión de enfermedad hasta en 95%, otros factores como cardiopatía isquémica o eventos vasculares previos se manifestaron en hasta 28% y finalmente las coagulopatías y datos de respuesta inflamatoria sistémica como neoplasias con una presentación de hasta 2%.

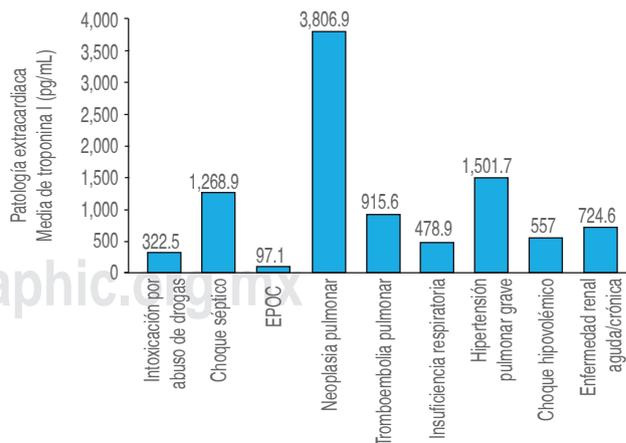
El síntoma clínico principal sigue siendo, como la marca la literatura, el dolor precordial, al completar con pruebas diagnósticas como el electrocardiograma y la determinación de troponina I ultrasensible es posible identificar un riesgo mayor en aquellos pacientes que cursen con alteraciones en los mismos hasta en 58%.

Al continuar el seguimiento de este grupo de pacientes, sólo 7% correspondieron a un evento agudo con daño al miocardio documentado que pone en riesgo la vida y la integridad de los pacientes; sin embargo, hasta 93% de los pacientes tuvo un diagnóstico no documentado como infarto agudo o en evolución y fueron diagnosticados

con otras condiciones clínicas. Las patologías de origen cardiaco principalmente fueron insuficiencia cardiaca, cateterismo o valvulopatías previas, fibrilación auricular, derrame pericárdico, taquicardia supraventricular y como hallazgo la malformación del puente muscular de arteria coronaria. Por otro lado, las condiciones clínicas extracardiacas que tuvieron mayor impacto en este grupo de pacientes fueron la enfermedad renal aguda y crónica, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar grave, tromboembolia pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque séptico, choque hipovolémico e intoxicación por drogas de abuso (Figuras 2 y 3).

### CONCLUSIÓN

La cardiopatía isquémica continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en México, desde el punto de vista de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las guías americanas del corazón (AHA) y las guías de práctica clínica (CENETEC) el abordaje de estos pacientes es adecuado para su pronta identificación y manejo reduciendo de manera importante desenlaces fatales. El electrocardiograma permite distinguir claramente una manifestación con alteración de la conducción eléctrica en el segmento ST relacionado directamente con daño estructural orgánico; sin embargo, en este estudio se logró demostrar que la troponina I ultrasensible, debido a su determinación por el inmunoanálisis cada vez más específico, no sólo debería formar parte de la valoración inicial del paciente, su determinación seriada permite identificar cambios importantes en su concentración en horas y sobre todo abre un panorama amplio de otras patologías de origen intra- o extracardiaco que cursen



**Figura 3:** Media de troponina I en patología extracardiaca.

con lesión crónica del miocardio, por lo que el clínico está obligado a no considerar su determinación como valor de alarma de origen cardiaco exclusivo y sobre todo informar al laboratorio un diagnóstico presuntivo al solicitar su determinación, con lo cual se consideraría un ajuste en dicho reporte.

### LIMITACIONES

Las variaciones en la concentración de troponina I ultrasensible no permiten hacer por parte del laboratorio puntos de corte específicos para cada patología, y la presencia combinada de entidades clínicas en los pacientes no permite identificar cuál es la causa principal del aumento del biomarcador.

### REFERENCIAS

- Escobedo-De la Peña J. Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. *Gaceta Medica de México*. 2014; 150: 128-136.
- Santoló M, Guindo J. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Revista Española de Cardiología*. 2003; 56 (7): 703-720.
- Stat high sensitive troponin-I by Architect system 2012.
- Pérez-Cervantes JP. La unidad de dolor torácico en el servicio de urgencias y el uso de escala PRETEST y troponina I ultrasensible. Nuevo abordaje con una vieja herramienta. *An Med (Méx)*. 2018; 63 (1): 14-19.
- Barrett EK. Ganong. Fisiología médica. Fisiología cardiovascular. 25ª ed. Sección V 31:32. McGraw-Hill, Interamericana. 2016.
- Barba JR. Síndrome coronario agudo: marcadores de lesión miocárdica. *Rev Mex Patol Clin*. 2009; 54: 116-135.
- Keller T, Zeller T. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009; 361:868-877.
- Carlton E, Greenslade J. Evaluation of high-sensitivity cardiac troponin I levels in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA Cardiol*. 2016; 1 (4): 405-412.
- Allan S, Ordoñez-Llanos J. Troponina cardiaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica. *Revista Española de Cardiología*. 2013; 66 (9): 687-691.
- World Health Organization. Hypertension and coronary heart disease: classification and criteria for epidemiological studies. Technical report series number 168. Geneva: World Health Organization; 1959, p. 28.
- Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation*. 2007; 116: e99-e109.
- García A, Jerjes C, Martínez P, Azpiri JR, Autrey A, Martínez C. RENASICA II Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos. *Arch Cardiol Mex*. 2005; 75 (Supl. 1): S6-S19.

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)



# Efecto del tratamiento farmacológico de la diabetes sobre parámetros bioquímicos clásicos y estado redox

## *Effect of diabetes's pharmacological treatment over classic biochemical parameters and redox state*

Mederos-Pérez I,\* Vázquez-Silva Y,<sup>‡</sup> De la Cruz-Fernández CY,<sup>§</sup> López-Lamezón S,<sup>||</sup> Mederos-Pérez I<sup>¶</sup>

### Palabras clave:

Diabetes mellitus, tratamiento antidiabético, parámetros bioquímicos, estado redox, peróxidos de lípidos.

### Keywords:

Diabetes mellitus, diabetes treatment, biochemical parameters, redox state, lipid peroxides.

\* Especialista de primer grado (EPG) en Medicina General Integral y Farmacología. Profesora asistente.

<sup>‡</sup> EPG en Medicina General Integral y Bioquímica Clínica. Instructor.

<sup>§</sup> EPG en Endocrinología. Profesor asistente.

<sup>||</sup> Estomatóloga General. EPG en Bioestadística. Profesora Auxiliar.

<sup>¶</sup> EPG en Medicina General Integral e Histología. Profesor Auxiliar.

Universidad de Ciencias Médicas «Carlos J Finlay». Camagüey, Cuba.

Correspondencia:  
Dra. Mederos-Pérez I  
E-mail: mpiraida@infomed.sld.cu

Recibido:  
26/06/2019  
Aceptado:  
25/05/2020



### RESUMEN

**Introducción:** La diabetes constituye un problema de salud. Los parámetros clínicos y de laboratorio resultan esenciales para evaluar la efectividad del tratamiento y control metabólico. Los fármacos utilizados para su tratamiento mejoran parámetros glucémicos y lipídicos, pero su influencia sobre biomarcadores de estrés oxidativo ha sido menos estudiada. **Objetivo:** Determinar la influencia del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 sobre parámetros bioquímicos clásicos y estado redox. **Material y métodos:** Se realizó un estudio analítico transversal en un universo de 29 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Las variables evaluadas fueron: grupo de edad, sexo, tratamiento farmacológico, glucemia, hemoglobina glucosilada, colesterol, HDLc, LDLc, triacilglicéridos y peróxidos de lípidos. **Resultados:** Predominaron pacientes entre 20 a 49 años con 51.7% y la monoterapia con 62.1%, siendo la metformina la más empleada (37.9%). Los parámetros glucémicos mostraron reducción significativa sólo en los tratados con insulina en monoterapia, al igual que colesterol ( $p = 0.042$ ), HDLc ( $p = 0.039$ ) y triacilglicéridos ( $p = 0.043$ ); los valores de malondialdehído no mostraron significación en ninguna modalidad de tratamiento. **Conclusiones:** Metformina fue la terapia más empleada e insulina la variante que mostró significación estadística de las diferencias encontradas en las concentraciones de glúcidos y lípidos.

### ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes is a health problem. Clinical and laboratory parameters are essential to evaluate treatment efficacy and metabolic control. Medication use for treating improve glycemic and lipid parameters, but their influence over oxidative stress biomarkers has been less well-studied. **Objective:** To determine the influence of type 2 diabetes mellitus treatment over classical biochemical parameters and redox state. **Material and methods:** A cross-sectional analytical study was conducted among a total of 29 patient who met inclusion-exclusion criteria. The variables under study were: age group, gender, pharmacological treatment, glycaemia, glycosylated hemoglobin, cholesterol, HDLc, LDLc, triglycerides and lipid peroxides. **Results:** Patients between 20 and 49 years predominated at 51.7%, as well as monotherapy at 62.1%, being metformin the most use medication (37.9%). Glycemic parameters showed a significant decrease only in those patients treated with insulin monotherapy. Cholesterol ( $p = 0.042$ ), HDLc ( $p = 0.049$ ) and triglycerides ( $p = 0.043$ ) also decreased; malondialdehyde values were not significant in any treatment modality. **Conclusions:** Metformin was the most used treatment while insulin was the one in which the differences found in the concentrations of sugars and lipids were statistically significant.

www.medigraphic.org.mx  
**INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se describe como un desorden metabólico caracterizado por una hiperglucemia crónica, que tiene como eje central una disfunción de las células beta del páncreas expresada

como: una disminución de la respuesta secretora inicial de insulina al incremento de los niveles de glucosa y otros nutrientes en el periodo postprandial, o un aumento de la secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia postprandial mantenida que resulta de la deficiente incorporación de glucosa a la

célula a consecuencia de la resistencia de los tejidos a la acción de la insulina, o producida simultáneamente por ambos trastornos.<sup>1</sup>

Esta enfermedad constituye un problema de salud que ha venido alcanzando mayor relevancia en el contexto de un aumento constante de su prevalencia y de un mayor impacto en el desarrollo de sus complicaciones.<sup>2</sup> Si la epidemia no se detiene antes de 25 años, en el mundo habitarán 592 millones de personas con esta enfermedad.<sup>2</sup>

La DM2 es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud también en Latinoamérica, región que abarca 21 países y más de 577 millones de habitantes. La Federación Internacional de Diabetes (FID) estimó en el 2011 que la prevalencia ajustada de diabetes en la región era de 9.2% entre los adultos de 20 a 79 años y un crecimiento en el número de casos para el año 2030 de cerca de 39.9 millones de casos.<sup>3,4</sup>

En Cuba la DM se encuentra dentro de las 10 primeras causas de muerte en todas las edades, con un comportamiento creciente desde el año 2000 hasta la fecha. Al cierre del 2018 se reportan 2,378 defunciones para una tasa de mortalidad bruta de 21.1 por cada 100,000 habitantes, cifra que Camagüey supera con una tasa de 25.0, resultando la cuarta más alta del país. La prevalencia en Cuba es de 64.3 por cada 1,000 habitantes, también superada por esta provincia con valores de 80.4.<sup>5</sup>

La finalidad primordial es detener el aumento de esta enfermedad por las serias consecuencias que representa para la salud.<sup>6</sup> Las complicaciones crónicas más frecuentes se deben a la micro y macroangiopatía que conduce a complicaciones severas<sup>6-9</sup> cuya causa metabólica fundamental es la hiperglucemia crónica, capaz de modificar vías metabólicas intracelulares que incrementan el estrés oxidativo y generan importantes cambios estructurales y funcionales a nivel celular.<sup>10,11</sup>

El prolongado periodo preclínico en la DM2 hace que al diagnóstico se muestren ya algunas complicaciones crónicas. El problema merece especial atención, si se añade que aproximadamente entre 30 y 50% de los pacientes no están diagnosticados a pesar de tener signos clínicos de larga data.<sup>12,13</sup>

El tratamiento de la diabetes se centra en tres objetivos íntimamente relacionados: a) mejorar la utilización celular de la glucosa y otros nutrientes; b) normalizar al máximo posible los niveles de glucemia y otras alteraciones, sin perturbar de manera notable el estilo de vida del paciente, y c) prevenir un buen número de complicaciones graves.<sup>14</sup>

Dada la variedad de opciones terapéuticas disponibles, que incluyen grupos farmacológicos ampliamente

estudiados como insulinas, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinedionas, meglitinidas, a los que se suman agonistas del receptor para el péptido similar al glucagón tipo 1 (*GLP1, glucagon like peptid 1*), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 1, con menor tiempo de ingreso al mercado internacional, el tratamiento debe sustentarse en la medicina basada en evidencias e individualizarse según las características del paciente, y será su propia condición la que determine la mejor terapia.<sup>14</sup>

Cuando los tratamientos se inician en etapas relativamente tempranas de evolución de la enfermedad, se reducen al mínimo las complicaciones. Los parámetros clínicos y de laboratorio resultan esenciales para establecer el diagnóstico. Además, permiten efectuar una evaluación integral inicial, valorar la efectividad del tratamiento y forman parte de los criterios de control metabólico.<sup>4</sup>

Cómo influyen los fármacos utilizados para tratamiento de la DM2 en parámetros bioquímicos clásicos está bien sustentado en un sin número de investigaciones;<sup>14,15</sup> sin embargo, la relación existente entre tratamiento farmacológico y biomarcadores de estrés oxidativo ha sido menos investigada, hecho que motivó la realización de la presente investigación con el objetivo de determinar la influencia del tratamiento farmacológico de la DM2 sobre parámetros bioquímicos que incluyen niveles séricos de peróxidos de lípidos como biomarcador de estrés oxidativo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, transversal, con el objetivo de determinar la influencia del tratamiento farmacológico de la DM2 sobre los parámetros bioquímicos clásicos y estado redox, en pacientes de la provincia Camagüey durante el año 2016. El universo de estudio estuvo constituido por 29 pacientes que acudieron al Centro Provincial de Atención a Pacientes Diabéticos de Camagüey y cumplieron con los siguientes criterios:

**Criterios de inclusión:** Mayor de 18 años de edad. Haber cumplido con los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) para el diagnóstico de DM2.<sup>4</sup> Haber transcurrido menos de un año luego de diagnosticada la enfermedad.

**Criterios de exclusión:** Paciente que se encuentre utilizando antioxidantes o que habitualmente consuma acetaminofén.<sup>16,17</sup>

Para la obtención de información se utilizó la historia clínica individual como fuente secundaria y además se tomó muestra de sangre para las determinaciones nece-

sarias en dos momentos: al ingreso al centro (T0) y a los tres meses de iniciado el tratamiento farmacológico en dicha institución (T1).

La muestra de sangre venosa se tomó después de la primera consulta y se cumplió con los siguientes requisitos: ayuno nocturno de 12 horas y dieta estimada baja en lípidos durante 24 horas antes de la toma de muestra.<sup>18</sup> Se extrajeron 10 mL de sangre de la vena mediano-cubital con jeringuilla estéril y se realizaron las siguientes determinaciones:

**Glucemia en ayuna:** se realizó a través del método glucosa-oxidasa y radioinmunoanálisis<sup>19</sup> y se tomaron como valores de referencia los siguientes: normal: 4.1 a 6.2 mmol/L; alterada: > 6.2 mmol/L.

**Hemoglobina glucosilada (HbA1c):** se determinó por el método de interacción antígeno-anticuerpo<sup>20</sup> y se tomaron como valores de referencia de control para diabéticos, los siguientes: normal: < 7% (< 53 mmol/mol de Hb); alterada: ≥ 7% (≥ 53 mmol/mol de Hb).

**Triacilglicéridos:** se determinaron por método enzimático, con el Kit reactivo Monotriglístest20, y se tomaron como valores de referencia para el sexo femenino los siguientes: normal: 0.46-1.60 mmol/L y alterado: > 1.60 mmol/L; y para el sexo masculino normal: 0.68-1.88 mmol/L y alterado: > 1.88 mmol/L.

**Colesterol:** se determinó por método enzimático, con el Kit reactivo Colestest<sup>20</sup> y se tomaron como valores de referencia los siguientes: normal: 2.9 a 5.2 mmol/L; alterado: > 5.2 mmol/L.

**HDLc (cholesterol high-density lipoprotein):** para la determinación de HDLc en suero se utilizó el Kit HDL-C enzimático<sup>20</sup> y se tomaron como valores de referencia los siguientes: normal: ≥ 1.1 mmol/L; alterado: < 1.1 mmol/L.

**LDLc (cholesterol low-density lipoprotein):** para la determinación de LDLc en suero se utilizó el Kit LDL-C enzimático<sup>20</sup> y se tomaron como valores de referencia los siguientes: normal: ≤ 2.6 mmol/L; alterado: > 2.6 mmol/L.

Las muestras mencionadas hasta el momento se procesaron en el laboratorio del Hospital Docente Clínico Quirúrgico «Manuel Ascunce Domenech» utilizando analizador automático Hitachi. Se usaron reactivos de producción nacional procedentes del Centro de Productos Biológicos «Carlos J. Finlay» en Ciudad de La Habana, excepto para la hemoglobina glucosilada (HbA1c directa) para la que se utilizó reactivo de producción internacional (Italia: C.P.M.sas).

Se realizó control interno de la calidad utilizando suero control con valores conocidos de concentración de glucosa, triacilglicéridos, colesterol, HDLc y LDLc, en el

rango normal y patológico, Elitrol I y II, respectivamente; con un coeficiente de variación (CV) ≤ 5%.

**Peróxidos de lípidos:** la determinación de los niveles séricos de peróxidos de lípidos se realizó a través la medición de un compuesto que reaccionan con el ácido tiobarbitúrico, el malondialdehído (MDA), producto aldehído que se forma de la degradación de los peróxidos, presenta un color susceptible de ser medido y tiene la capacidad de reaccionar con el ácido tiobarbitúrico, cuyos valores se expresan en μmol/L.<sup>21-23</sup> Las muestras se procesaron en el Laboratorio de las Ciencias Básicas Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, en un espectrofotómetro US-850.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el SPSS versión 23.0. En la descripción de las variables se emplearon los estadísticos descriptivos de resumen como frecuencia absoluta, porcentaje y la media aritmética y desviación estándar en variables cuantitativas, así como mínimo y máximo. A través de la prueba no paramétrica de rangos con signos de Wilcoxon se determinó la significación estadística de las diferencias encontradas en las concentraciones de los parámetros bioquímicos medidos durante la aplicación de los diferentes tratamientos. Para ello se utilizó un nivel de significación de 0.05 (5%).

Los resultados se presentaron en texto, gráficos y tablas estadísticas para su mejor análisis y comprensión.

## RESULTADOS

La distribución de pacientes según edad y sexo (Figura 1), muestra un predominio de casos entre 20 a 49 años con 15 pacientes para 51.7%, con un comportamiento similar en ambos sexos.

Fue utilizado el tratamiento farmacológico en monoterapia en 62.1% de los pacientes (18) y la terapia combinada en 37.9% (11). La metformina como terapia única resultó la más empleada con 37.9% del total de casos, seguido de la insulina con 17.2%. La terapia combinada

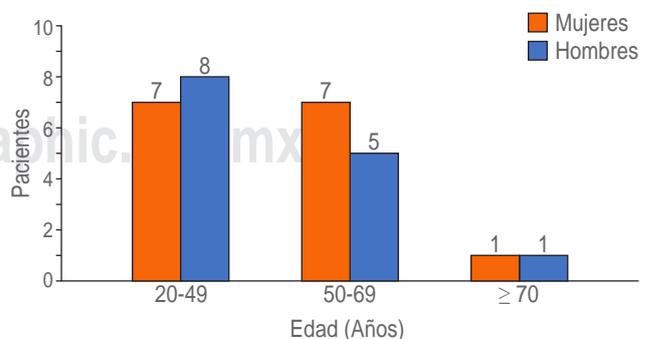


Figura 1: Diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico según edad y sexo.

más utilizada fue insulina-glibenclamida y metformina-glibenclamida, ambas con 13.8% (Tabla 1).

Los estadísticos descriptivos y significación estadística de las diferencias encontradas en las concentra-

**Tabla 1: Diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico según tratamiento farmacológico (Figura 1).**

Tratamiento	n	%
Insulina	5	17.2
Metformina	11	37.9
Glimepirida	2	6.9
Monoterapia	18	62.1
Insulina-glibenclamida	4	13.8
Insulina-metformina	3	10.3
Metformina-glibenclamida	4	13.8
Terapia combinada	11	37.9
Total	29	100.0

Nota: El porcentaje se calculó a partir del total de pacientes (N = 29).

ciones de los parámetros glucémicos según tratamiento farmacológico (Tabla 2) mostraron una reducción de la concentración promedio de estos parámetros en todas las variantes terapéuticas a los tres meses de iniciado el tratamiento, con una desviación estándar (DE) con valores pequeños, lo que se traduce en una poca dispersión de las cifras de los parámetros en estos pacientes. Resultaron significativas ( $p = 0.043$ ) las diferencias encontradas sólo en casos tratados con insulina en monoterapia.

Los parámetros lipídicos según tratamiento farmacológico (Tabla 3) revelan significación estadística de las diferencias encontradas en las concentraciones de colesterol ( $p = 0.042$ ), HDLc ( $p = 0.039$ ) y triacilglicéridos ( $p = 0.043$ ) sólo en los pacientes tratados con insulina en monoterapia.

Los valores de MDA (Tabla 4), representativo de los niveles de peróxidos de lípidos, no mostraron significación en ninguna modalidad de tratamiento, siendo las combinaciones insulina-glibenclamida y metformina-glibenclamida las de mayor aproximación, con valores de  $p = 0.068$ .

**Tabla 2: Estadísticos descriptivos y significación estadística de los parámetros glucémicos según tratamiento farmacológico.**

Tratamiento	Parámetro	Media $\pm$ DE	Mínimo	Máximo	Sig.
Insulina	Glicemia 1	9.42 $\pm$ 4.16	5.4	15.4	0.043*
	Glicemia 2	6.52 $\pm$ 1.58	5.0	9.0	
	HbA1c 1	13.7 $\pm$ 10.2	5.2	28.7	0.043*
	HbA1c 2	7.4 $\pm$ 3.0	5.0	12.0	
Insulina-glibenclamida	Glicemia 1	9.5 $\pm$ 3.6	6.7	14.7	0.068
	Glicemia 2	5.9 $\pm$ 1.1	4.6	7.0	
	HbA1c 1	25.6 $\pm$ 8.6	13.0	31.6	0.068
	HbA1c 2	9.8 $\pm$ 1.9	7.0	11.0	
Insulina-metformina	Glicemia 1	11.4 $\pm$ 2.9	9.1	14.6	0.109
	Glicemia 2	5.6 $\pm$ 0.7	4.8	6.0	
	HbA1c 1	11.7 $\pm$ 6.9	7.7	19.7	0.109
	HbA1c 2	6.6 $\pm$ 0.5	6.0	7.0	
Metformina	Glicemia 1	6.3 $\pm$ 2.0	4.6	10.0	0.155
	Glicemia 2	5.6 $\pm$ 1.1	4.1	8.0	
	HbA1c 1	6.8 $\pm$ 2.3	2.3	11.0	0.285
	HbA1c 2	5.3 $\pm$ 1.8	2.6	8.0	
Metformina-glibenclamida	Glicemia 1	6.5 $\pm$ 1.8	4.0	7.9	0.465
	Glicemia 2	8.0 $\pm$ 3.2	4.9	12.0	
	HbA1c 1	8.5 $\pm$ 2.1	6.0	11.1	0.180
	HbA1c 2	6.9 $\pm$ 0.9	6.0	8.1	
Glimepirida	Glicemia 1	7.1 $\pm$ 0.9	6.4	7.7	0.180
	Glicemia 2	4.5 $\pm$ 0.8	3.9	5.0	
	HbA1c 1	14.1 $\pm$ 11.2	6.1	22.0	0.655
	HbA1c 2	9.4 $\pm$ 2.5	7.6	11.2	

DE = desviación estándar. \* Estadísticamente significativo.

**Tabla 3:** Estadísticos descriptivos y significación estadística de los parámetros lipídicos según tratamiento farmacológico.

Tratamiento	Parámetro	Media ± DE	Mínimo	Máximo	Sig.
Insulina	Colesterol 1	6.5 ± 3.6	3.5	12.4	0.042*
	Colesterol 2	5.4 ± 2.4	3.0	8.9	
	HDL 1	1.4 ± 0.3	1.0	1.9	0.039*
	HDL 2	1.8 ± 0.3	1.5	2.2	
	LDL 1	3.9 ± 2.3	1.1	6.4	0.068
	LDL 2	2.6 ± 1.3	1.1	4.4	
	Triglicéridos 1	1.4 ± 0.5	0.8	2.0	0.043*
	Triglicéridos 2	1.2 ± 0.4	0.7	1.8	
Insulina-glibenclamida	Colesterol 1	6.3 ± 1.7	4.5	8.3	0.068
	Colesterol 2	4.8 ± 1.0	3.6	6.1	
	HDL 1	1.0 ± 0.3	0.8	1.4	0.066
	HDL 2	1.7 ± 0.2	1.4	1.9	
	LDL 1	3.7 ± 1.8	2.2	6.2	0.068
	LDL 2	2.2 ± 0.8	1.4	3.3	
	Triglicéridos 1	1.6 ± 0.3	1.4	2.1	0.068
	Triglicéridos 2	1.1 ± 0.2	0.9	1.3	
Insulina-metformina	Colesterol 1	6.7 ± 1.5	5.0	8.0	0.109
	Colesterol 2	4.9 ± 0.5	4.4	5.4	
	HDL 1	1.6 ± 0.5	1.1	2.0	0.785
	HDL 2	1.7 ± 0.8	0.8	2.3	
	LDL 1	3.7 ± 0.7	3.2	4.5	1.000
	LDL 2	3.8 ± 1.4	3.0	5.5	
	Triglicéridos 1	3.5 ± 2.6	1.9	6.5	0.109
	Triglicéridos 2	2.4 ± 1.1	1.6	3.6	
Metformina	Colesterol 1	4.8 ± 1.1	2.9	6.6	0.374
	Colesterol 2	4.5 ± 4.6	2.9	5.6	
	HDL 1	2.3 ± 2.9	1.0	11.0	0.168
	HDL 2	1.7 ± 0.5	0.9	3.0	
	LDL 1	2.7 ± 1.3	1.1	5.4	0.889
	LDL 2	2.7 ± 0.8	1.1	3.8	
	Triglicéridos 1	1.6 ± 0.6	0.3	2.7	0.594
	Triglicéridos 2	1.5 ± 0.6	0.8	2.5	
Metformina-glibenclamida	Colesterol 1	5.1 ± 0.5	4.6	5.7	0.715
	Colesterol 2	5.5 ± 0.5	4.9	6.1	
	HDL 1	1.2 ± 0.2	1.0	1.4	0.465
	HDL 2	1.5 ± 0.8	0.5	2.2	
	LDL 1	5.4 ± 2.1	2.6	7.3	0.068
	LDL 2	3.8 ± 1.1	2.2	4.6	
	Triglicéridos 1	1.4 ± 0.3	1.0	1.6	0.465
	Triglicéridos 2	1.5 ± 0.5	1.1	2.3	
Glimepirida	Colesterol 1	5.0 ± 1.8	3.7	6.3	0.180
	Colesterol 2	6.3 ± 0.7	5.8	6.8	
	HDL 1	1.4 ± 0.3	1.0	1.4	0.317
	HDL 2	1.6 ± 0.8	1.0	2.2	
	LDL 1	4.9 ± 3.3	2.6	7.2	0.655
	LDL 2	4.7 ± 1.2	3.9	5.6	
	Triglicéridos 1	1.8 ± 0.3	1.6	2.0	0.180
	Triglicéridos 2	1.3 ± 0.3	1.1	1.5	

DE = desviación estándar. \* Estadísticamente significativo.

**Tabla 4:** Estadísticos descriptivos y significación estadística de los niveles de MDA según tratamiento farmacológico.

Tratamiento	Parámetro	Media $\pm$ DE	Mínimo	Máximo	Sig.
Insulina	MDA 1	6.6 $\pm$ 2.4	4.0	9.1	0.080
	MDA 2	4.2 $\pm$ 2.1	2.2	7.3	
Metformina	MDA 1	7.3 $\pm$ 3.0	3.6	11.6	0.248
	MDA 2	4.2 $\pm$ 2.1	2.2	7.3	
Glimepirida	MDA 1	7.1 $\pm$ 3.0	7.1	3.0	0.655
	MDA 2	6.8 $\pm$ 0.8	6.2	7.3	
Insulina-glibenclamida	MDA 1	8.0 $\pm$ 2.2	5.8	10.7	0.068
	MDA 2	3.8 $\pm$ 0.8	2.8	4.7	
Insulina-metformina	MDA 1	8.6 $\pm$ 2.9	6.3	11.8	0.109
	MDA 2	6.5 $\pm$ 2.6	4.2	9.3	
Metformina-glibenclamida	MDA 1	7.2 $\pm$ 2.2	4.3	8.9	0.068
	MDA 2	4.7 $\pm$ 1.0	3.8	5.9	

DE = desviación estándar.

## DISCUSIÓN

El rango de edad en pacientes diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico, con 51.7% de casos entre 20-49 años, difiere de los estándares a nivel internacional, si se tienen en cuenta que en el mundo la edad promedio de debut oscila entre 40-60 años.<sup>24</sup>

Herrero Gil, et al,<sup>24</sup> en investigación realizada en Madrid a mayores de 14 años con DM2, independientemente del tiempo de diagnosticada, muestra una media de edad de 65 años (DE  $\pm$  0.9).

Cuba reporta una mayor prevalencia de DM2 a partir de los 60 años.<sup>5</sup> Sin embargo, cuando hablamos de incidencia, Valdés Ramos, et al,<sup>25</sup> en casos con menos de seis meses de diagnosticada la enfermedad, de la provincia Granma, describe una media de 49.2 años (DE  $\pm$  9.50), resultado similar a los de la presente investigación. En contraste, Mora González, et al,<sup>26</sup> en casos entre uno y cinco años de diagnosticados, predominó el grupo etario de 70 a 79 años, hecho que pudiera estar relacionado con el mayor tiempo de debut de la enfermedad en estos casos.

Con relación al sexo se describe en el mundo un predominio de mujeres con DM2. Sin embargo, investigadores como Herrero Gil, et al,<sup>27</sup> en estudio realizado en Madrid, reveló igual por ciento para ambos sexos. En la región de Latinoamérica, México señala que, de los casos ingresados en servicios de salud pública con diagnóstico de DM2, 54.9% eran mujeres.<sup>28</sup>

Cuba en el año 2018 informó mayor prevalencia en el sexo femenino, con una tasa de 75.1 por cada 1,000 mujeres,<sup>5</sup> lo que coincide con otros estudios consultados

de la provincia de Cienfuegos,<sup>29</sup> Valdés Ramos, et al,<sup>25</sup> en Granma y Mora González, et al,<sup>26</sup> en Mayabeque.

Los datos demográficos varían a medida se modifica el número de años de diagnosticada la enfermedad como criterio de inclusión en las diferentes investigaciones; donde se trabaja con la prevalencia se observa un incremento del sexo femenino y la media de edad, hechos que pudieran estar relacionados con dos elementos: a) a medida que aumenta la edad se incrementa el riesgo de DM, en especial para el sexo femenino; b) existe un comportamiento creciente de la supervivencia del paciente diabético gracias a los esfuerzos mancomunado de asociaciones y ministerios de salud defensores de su mejor control.

Los pacientes con DM2 cada vez cuentan con mayor número de opciones terapéuticas, sin embargo, para los médicos representa un reto elegir el esquema más conveniente.<sup>30</sup> El tratamiento individualizado garantiza mejor pronóstico, teniendo como referencia los diferentes documentos de consenso internacional, regional y nacional.

La Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association-ADA*)<sup>13</sup> y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (*European Association for the Study of Diabetes-EASD*)<sup>31</sup> sugieren iniciar tratamiento farmacológico al momento del diagnóstico, simultáneamente con el inicio de las modificaciones en el estilo de vida.

La presente investigación muestra concordancia con lo que establecen las principales guías donde la metformina constituye fármaco de primera línea en esta enfermedad.

La elección de metformina está a razón de su bajo precio, la elevada efectividad, un perfil favorable a la pérdida de peso y mínimos efectos secundarios.<sup>5,31</sup> En

casos que esté contraindicada, se puede iniciar con otro antidiabético oral (ADO). Un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) es la mejor alternativa reportada porque no aumenta el peso y tiene poco riesgo de hipoglucemia.<sup>5</sup> Cuba no dispone de esta línea terapéutica<sup>32</sup> por lo que, con beneficios demostrados, las sulfonilureas (SU) de segunda generación ocuparían este lugar.

La insulina resultó la segunda modalidad de tratamiento más utilizada, hecho que pudiera estar relacionado con el estado de descompensación metabólica propio del debut, circunstancia en la que la insulina constituye la mejor terapia.<sup>5</sup>

Dentro del perfil glucémico, la HbA1c constituye el mejor parámetro para seguimiento y control del paciente con DM2. Este proporciona información sobre el grado de control en los dos a cuatro meses previos.<sup>33</sup> Además, está demostrado que una disminución de la HbA1c de 0.9% reduce los episodios cardiovasculares en torno al 10-15% y que cifras cercanas al 7% reduce las complicaciones microangiopáticas; en consecuencia la mayoría de las guías establecen como meta para este parámetro valores cercanos a 7%.

A las biguanidas se les reporta 1-2% de disminución de los valores de HbA1c. Saenz A, et al,<sup>34</sup> en estudios comparativo del efecto sobre la HbA1c de diferentes monoterapias, describe superioridad estadísticamente significativa de la metformina sobre los iDPP4, con efecto sobre los lípidos también superior aunque modesto.

Las SU en el mundo han sido desplazadas por otros grupos farmacológicos como los iDDP4, pero no dejan de formar parte de la segunda línea de tratamiento cuando el paciente no tolera, tiene contraindicada la metformina o no alcanzan las metas en un periodo de tres meses. En la presente investigación la glimepirida fue utilizada en monoterapia sólo en 6.9% de los casos, con una reducción de la media de HbA1c de 5.3 (14.1 a 9.4).

En los pacientes recién diagnosticados con síntomas de descontrol metabólico o glucemias ( $> 300$  mg/dL o 16.7 mmol/L), o HbA1c muy elevada ( $> 10\%$ ), debe considerarse iniciar tratamiento con insulina.<sup>13</sup> En la presente investigación 17.2% de los casos se encontraban utilizando insulina en monoterapia, modalidad de tratamiento que mostró un descenso estadísticamente significativo de los parámetros glucémicos; a los que se suma 24.1% que se encontraban utilizando insulina combinada con ADO.<sup>15</sup>

La insulina es fundamental para favorecer la captación, uso y almacenamiento glucosa, lípidos y aminoácidos; estimula la glucogénesis, lipogénesis y síntesis de proteínas, y también inhibe el catabolismo de estos compuestos.<sup>15</sup> A la insulina se le reportan efectos potentes sobre los parámetros glucémicos con reducción significativa del valor glucémico en ayuna, posprandial y de HbA1c. Sobre los lípidos también ejerce una acción relevante.

La hiperglucemia crónica induce la producción de anión superóxido y otras especies reactivas, y se produce un desbalance oxidativo que compromete el funcionamiento vascular y favorece la aparición de las complicaciones.<sup>26</sup> La identificación de este desbalance oxidativo se puede realizar a través de la detección de productos finales de la peroxidación lipídica, como indicadores de la oxidación de lípidos, entre otros.<sup>28</sup>

En relación con la asociación de la peroxidación lipídica y el control de la enfermedad, también los resultados son diversos. Algunos autores han reportado una asociación positiva entre malonildialdehído y el control glucémico;<sup>26,28</sup> en cambio, Benítez y otros no encontraron asociación entre dichas variables.<sup>35</sup>

En el estudio de Gopaul, con 39 pacientes, se reporta que el incremento en la peroxidación lipídica en diabéticos tipo 2 no se relaciona con la hiperglucemia o la hiperlipidemia.<sup>36</sup>

Los niveles de peróxidos de lípidos no mostraron significación estadística con las modalidades de tratamiento farmacológico utilizadas, hecho que pudiera estar relacionado con la naturaleza potencialmente dañina del proceso de formación de estos compuestos, traducido en daño celular que va desde las mutaciones en el ADN hasta daños estructurales y funcionales al reaccionar con proteínas. Sobre dichos daños no está demostrado que estos fármacos puedan ejercer acción.

No se evidencian otros estudios para establecer comparaciones a nivel nacional e internacional en la bibliografía consultada por la autora.

## CONCLUSIONES

Predominaron los diabéticos de reciente diagnóstico con edades entre 20 y 49 años, con igual incidencia para ambos sexos.

La monoterapia, y en particular la utilización de metformina, fueron las modalidades de tratamiento más empleadas.

Se evidenció relación estadísticamente significativa entre monoterapia con insulina y parámetros glucémicos y lipídicos, exceptuando las lipoproteínas de baja densidad.

No se demostró relación estadísticamente significativa entre el tratamiento farmacológico y los niveles de peróxidos de lípidos.

## REFERENCIAS

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jamerson JR. Harrison's principles of internal medicine. 17th Ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

2. Hernández Yero JA. Diabetes mellitus, hacia dónde vamos y cómo enfrentarla en el siglo XXI. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2013 [citado 7 Nov 2014]; 24 (1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532013000100001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532013000100001&lng=es)
3. Mora Morales E. Estado actual de la diabetes mellitus en el mundo. *Acta Méd Costarric* [Internet]. 2014 [citado 6 Oct 2015]; 56 (2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/434/43431275001.pdf>
4. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guías sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en la evidencia. *Revista de la ALAD* [Internet]. 2016 [citado 17 Dic 2017]: [aprox. 5p.]. Disponible en: [http://ftp.cmw.sld.cu/Documentos/GUIAS\\_ALAD\\_2016\\_1.pdf](http://ftp.cmw.sld.cu/Documentos/GUIAS_ALAD_2016_1.pdf)
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018 [citado 20 May 2019]: [aprox. 206 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2019/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019.pdf>
6. Bermúdez Lacayo J, Aceituno Vidaur N, Álvarez Oviedo G, Giacaman Abudoj L, Silva Cárcamo H, Salgado A. Comorbilidades en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Instituto Nacional del Diabético, Abril-Junio 2016, Tegucigalpa, Honduras. *Archivos de Medicina* [Internet]. 2016 [citado 31 Mar 2017]; 12 (4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=11&sid=7657e2ca-626f-4fc3-bb8d-0ee933acbc57%40sessionmgr4009&hid=4206>
7. Acosta Altamirano G, Frías de León MG, Reyes Montes MR, Vargas Hernández V, Suarez Cuenca JA. Radicales libres y mecanismos de daño tisular en la diabetes mellitus. *Rev Fac Med UNAM* [Internet]. 2011 [citado 6 Oct 2015]; 54 (3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2011/un113f.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2011/un113f.pdf)
8. Carranza K, Veron D, Cercado A, Bautista N, Pozo W, Veron D et al. Cellular and molecular aspects of diabetic nephropathy; the role of VEGF-A. *Nefrología* [Internet]. 2015 [citado 1 Jun 2016]; 35 (2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://31c-d7b337b9bc15%40sessionmgr4002&hid=4109>
9. Neves D. Advanced glycation end-products: a common pathway in diabetes and age-related erectile dysfunction. *Free Radic Res* [Internet]. 2013 [citado 2 Feb 2015]; 47 Suppl 1: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=13&sid=901bee81-755d-4978-b183-e4575dad c4bf%40sessionmgr4003&hid=4106>
10. Monnier V, Sun W, Sell D, Fan X, Nemet I, Genuth S. Glucosepane: a poorly understood advanced glycation end-product of growing importance for diabetes and its complications. *Clinic Chem Lab Med* [Internet]. 2014 [citado 2 Feb 2015]; 52 (1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=11&sid=901bee81-755d-4978-b183-e4575dad c4bf%40sessionmgr4003&hid=4106>
11. Real JT, Folgado J, Molina M, Martínez S, Peiro M, Ascaso J. Homocisteína plasmática, Lp(a) y marcadores de estrés oxidativo en la vasculopatía periférica en pacientes con diabetes tipo 2. *Clin Invest Arterioscler* [Internet]. 2016 [citado 2 Feb 2015]; 373: [aprox. 11 p.]. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0214916816300614.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0214916816300614.pdf?locale=es_ES)
12. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia*. 2010; 53: 1270-1287.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 [citado 12 Dic 2019]; 42 (1): [aprox. 204 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc19-SINTO>
14. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. España: Masson; 2014. pp. 322-335.
15. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's: las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13a ed. México: McGraw-Hill; 2018.
16. Mariaca C, Zapata M, Uribe P. Oxidación y antioxidantes: hechos y controversias. *Rev Asoc Colomb Dermatol* [Internet]. 2016 [citado 31 Mar 2017]; 24 (3): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=15&sid=7657e2ca-626f-4fc3-bb8d-0ee933acbc57%40sessionmgr4009&hid=4206>
17. Grosser T, Smyth E, Garret A, Gerald F. Antinflamatorios, antipiréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. En: *Goodman & Gilman's: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12a ed. México: McGraw-Hill; 2012. pp. 959-1004.
18. Suardíaz Pareras J, Cruz Rodríguez C, Colina Rodríguez A. *Laboratorio clínico*. La Habana: Ecimed; 2004.
19. Centro de Productos Biológicos "Carlos J. Finlay" [Internet]. La Habana. 2015 [citado 12 Feb 2016]; [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.biofinlay.sld.cu/>
20. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Lista de diagnosticadores con autorización de comercialización en Cuba [Internet]. 2015 [citado 12 Feb 2016]; [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.cecmec.sld.cu/Docs/RegSan/RegSanDiag.pdf>
21. Céspedes Miranda E, Riverón Forment G, Alonso Rodríguez C, Cabrera Pérez-Sanz E, Suárez Castillo N, Rodríguez Oropesa K. Estrés oxidativo y excreción urinaria de albúmina y en diabéticos tipo 2. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2015 [citado 9 Jun 2016]; 34 (4): [aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002015000400005&lng=es&nrm=iso](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002015000400005&lng=es&nrm=iso)
22. Lima de Castro L, de Carvalho Martínez M, Garcés A, Pacheco J, Cunha F, de Melo Cunha L et al. Hypoalbuminemia and oxidative stress in patients on renal hemodialysis program. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2014 [citado 26 Oct 2016]; 30 (4): [aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n2/GMM\\_151\\_2015\\_2\\_245-251.pdf](http://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n2/GMM_151_2015_2_245-251.pdf)
23. Castell Pérez PL, Pérez Alejo JL. Métodos para medir el daño oxidativo. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2000 [citado 2 Feb 2015]; 29 (3): [aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-6557200000300007&lng=es&nrm=iso](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-6557200000300007&lng=es&nrm=iso)
24. Herrero-Gil AM, Pinillos-Robles J, Sabio-Repiso P, Martín-Maldonado JL, Garzón-González G, Gil-de Miguel A. Tendencias sobre los parámetros del grado de control de los pacientes con diabetes tipo 2 desde el año 2010 al año 2015. *Aten Primaria* [Internet]. 2017 [citado 21 Sept 2017]; 4 (2): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2017.04.002>
25. Valdés Ramos E, Campos Arjona MC. Características clínicas y frecuencia de complicaciones crónicas en personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2013 [citado 21 Sept 2017]; 29 (2): 121-131.
26. Mora GM, López ROS, Montoya SX. Caracterización clínica y riesgo cardiovascular global en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Ciencias Médicas de la Habana*. 2017; 24 (1): 25-36.
27. Herrero Gil A, Pinillos Robles J, Sabio Repiso P, Martín Maldonado JL, Garzón González G. Grado en que se alcanzan los objetivos de control en pacientes con diabetes de tipo 2 en diferentes grupos poblacionales. *Semergen* [Internet]. 2016 [citado 05 Sep 2017]; 11 (57): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1138359316302179>
28. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín epidemiológico diabetes mellitus tipo 2, primer trimestre

- 2013 [Internet]. México: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica; 2013 [citado 12 Dic 2015]. Disponible en: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/bol\\_diabetes/dm2\\_bol1\\_2013.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/bol_diabetes/dm2_bol1_2013.pdf)
29. Zerquera Trujillo G, Vicente Sánchez B, Rivas Alpizar E, Costa Cruz M. Caracterización de los pacientes diabéticos tipo 2 ingresados en el Centro de Atención al Diabético de Cienfuegos. *Rev Finlay* [Internet]. 2016 [citado 14 Dic 2016]; 6 (4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S222124342016000400005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S222124342016000400005)
  30. Ramírez Roca L, Palencia Prado J, Castro Martínez M. Revisión de las guías de tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2 y opinión en Centroamérica. *Med Int México* [Internet]. 2015 [citado 21 Sept 2017]; 31 (6): 733-748.
  31. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38 (1): 140-149.
  32. Calvo Barbados DM, Delgado Martínez I. *Formulario Nacional de Medicamentos*. 4a ed. La Habana: Ecimed; 2014.
  33. Bonke F, Donnachie E, Schneider A, Mehring M. Association of the average rate of change in HbA1c with severe adverse events: a longitudinal evaluation of audit data from the Bavarian Disease Management Program for patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* [Internet]. 2016 [citado 31 Mar 2017]; 59 (2). Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid=7657e2ca-626f-4fc3-bb8d-0ee933acbc57%40sessionmgr4009&hid=4206>
  34. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD002966.
  35. González RM, Perich P, Arranz C. Heterogeneidad de los trastornos metabólicos de las etapas iniciales de la diabetes mellitus 2. *Rev Cub. End.* 2009; 20 (1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S156129532009000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532009000100003&lng=es)
  36. The Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus. four-year results of the look AHEAD trial. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1566-1575.
  37. WMA. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2013 [citado 01 Sep 2019]: [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

## ASPECTOS ÉTICOS

La investigación se realizó conforme a los principios éticos para las investigaciones biomédicas en seres humanos establecidas en la declaración de Helsinki<sup>37</sup> y en sus posteriores revisiones, siguiendo las recomendaciones del Consejo Científico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas «Carlos J Finlay» y del Comité de Ética e Investigaciones de dicha facultad. Se respetó la confidencialidad de los documentos revisados, así como la identidad de las pacientes. Se solicitó consentimiento informado para participar en el estudio y se explicó el carácter voluntario de declarar aquellos aspectos que no dañen su dignidad. La autonomía se consideró desde la decisión individual de participar o no en la investigación. Del mismo modo, se sostuvo una interacción justa y benéfica con los pacientes, que incluyó las acciones de educación para la salud, la promoción de estilos de vida saludables y la protección específica; siguiendo de esta forma los principios de respeto por la autonomía del paciente, beneficencia, no maleficencia y justicia.



# Protocolo del laboratorio SMNYL para la verificación de métodos inmunológicos cualitativos

## SMNYL laboratory protocol for the verification of qualitative immune methods

Alejandre-Martínez N,\* Hoyos-Torres L,\* Saldaña-Sandria L<sup>‡</sup>

### Palabras clave:

Acreditación, verificación, métodos cualitativos, concordancia.

### Keywords:

Accreditation, verification, qualitative test, agreement.

\* Analista químico.

<sup>‡</sup> Coordinadora del Laboratorio Clínico.

Seguros Monterrey, New York Life

### Correspondencia:

**Alejandre-Martínez N**

Laboratorio Clínico, Departamento de Administración de Riesgos, Seguros Monterrey New York Life, Tel. 52 4422384000, ext. 4368, E-mail: nalejandrezm@mnyl.com.mx

Recibido:

02/03/2020

Aceptado:

02/04/2020

### RESUMEN

La verificación de los métodos es un requisito indispensable para acreditar un ensayo en un sistema de gestión de calidad bajo la NMX-EC-15189-IMNC-2015; sin embargo, en México no existe un protocolo establecido o difundido por la entidad mexicana de acreditación para la verificación de métodos cualitativos, tal como lo establece para métodos cuantitativos, y las guías internacionales resultan inaccesibles para la mayoría de los laboratorios debido a los altos costos que representa su ejecución. Es por ello que el Laboratorio SMNYL documentó y ejecutó un protocolo propio, acorde con el uso previsto, para verificar las características de desempeño documentado por el fabricante y lograr la acreditación de tres ensayos inmunológicos cualitativos, lo que nos permite proponerlo como una alternativa, ya que a la par de ser sencillo y accesible, permite la obtención de evidencia objetiva para la verificación del desempeño.

### ABSTRACT

The verification of the methods is an indispensable requirement to a test in a quality management system under NMX-EC-15189-IMNC-2015, however in Mexico there is no protocol established by the Mexican Accreditation Entity for the verification of qualitative methods, as established for quantitative methods, and international guidelines are inaccessible to most laboratories due to the high costs of their execution. That is why the SMNYL Laboratory documented and executed its own protocol, in accordance with the intended use, to verify the performance characteristics documented by the manufacturer to achieve the accreditation of three qualitative immunological tests, which allows us to propose it as an alternative, as well as being simple and accessible, it allows obtaining objective evidence for performance verification.

### Definiciones:

**Acreditación:** procedimiento por el cual un organismo autorizado reconoce formalmente a una organización como competente para llevar a cabo tareas específicas.

**Certificación:** procedimiento por el cual un tercero da garantía escrita de que un producto o servicio es conforme a requisitos específicos.

**Métodos cualitativos:** métodos de análisis cuya respuesta es la presencia o ausencia de un analito, detectado en forma directa o indirecta en una muestra, considerando sus propiedades físicas, biológicas o químicas.

**Validación:** confirmación mediante aportación de evidencia objetiva que se han cumplido los requisitos para una utilización o aplicación específica prevista.

**Verificación:** confirmación mediante la aportación de evidencia objetiva, con la realización de ensayos/pruebas y demostraciones de que se han cumplido los requisitos de desempeño especificados.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años la calidad en el laboratorio de análisis clínicos ha tomado particular importancia; ésta fomentada por la necesidad

de tener resultados oportunos, confiables y trazables, características que satisfacen las necesidades de las partes involucradas y, sobre todo, contribuyen a un diagnóstico y/o tratamiento efectivo para la salud del paciente. La siste-



matización de las actividades del laboratorio de análisis clínicos y la mejora continua de los procesos operativos y técnicos a través de un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) es la vía certera para conseguir que los resultados emitidos cumplan con dichas características.

Existen diferentes directrices que se pueden utilizar para la implementación de un SGC, destacando la Norma ISO 15189:2012, en su versión para México la NMX-EC-15189-IMNC-2015,<sup>1</sup> por ser específica para laboratorios clínicos ya que, además de los requisitos generales del SGC, estipula requisitos técnicos de calidad y competencia para los procesos centrales del laboratorio. Adicionalmente, los laboratorios que implementan SGC basados en esta norma son acreditables por la Entidad Mexicana de Acreditación (ema),<sup>2</sup> lo que les otorga un reconocimiento a su calidad con estándares internacionales.

Si bien es cierto que desde que la ema comenzó con los procesos de evaluación y acreditación para laboratorios clínicos en 2005, el número de acreditados ha ido en franco crecimiento (*Figura 1*).<sup>3</sup> En la actualidad, de los aproximadamente 15 mil laboratorios registrados ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS),<sup>4</sup> sólo 128 de ellos se encuentran acreditados,<sup>5</sup> lo que representa menos de 1%, una cifra que refleja los bajos índices de acreditación en México y que no son muy diferentes a los del resto de América Latina.<sup>6</sup>

Aunque se conocen bien los beneficios de la acreditación, es un proceso que los laboratorios perciben como lento, costoso y de muy alta dificultad, en mayor medida por el cumplimiento de los requisitos técnicos, con énfasis en los asociados al proceso de validación y verificación de los métodos de examen.<sup>7,8</sup>

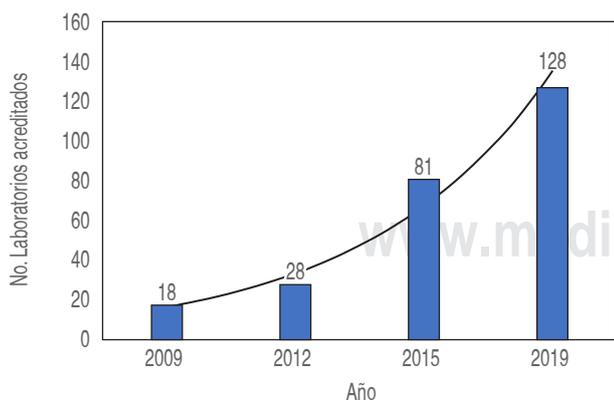
El punto 5.5.1. de la NMX-EC-15189-IMNC-2015 determina que la validación y verificación de los métodos

de examen debe ser realizada por el laboratorio con el objetivo de confirmar, mediante la obtención de evidencia objetiva, que los exámenes se desempeñan según las características establecidas por el laboratorio o el propio fabricante para el uso previsto.

La validación es necesaria cuando los métodos de ensayo son no normalizados, normalizados modificados o desarrollados por el propio laboratorio, y en ella se evalúan características como la selectividad/especificidad, precisión, exactitud, linealidad, límite de detección, límite de cuantificación y robustez.<sup>9</sup> La verificación es necesaria cuando el método de ensayo empleado por el laboratorio es normalizado y utilizado sin modificaciones, consiste en comprobar que el método se desempeña dentro de los parámetros documentados por el fabricante. En México, la ema en conjunto con el Centro Nacional de Metrología (CENAM) proporcionan una guía para la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos,<sup>10</sup> en la que se establece que se deben evaluar como mínimo las características de linealidad, precisión, veracidad e incertidumbre; sin embargo, para métodos cualitativos no existe una guía establecida por la ema, lo que deja a los laboratorios con el dilema de cómo verificar el desempeño de estos ensayos, y aunque existen guías internacionales como las del CLSI<sup>11</sup> o EURACHEM<sup>12</sup> resultan inaccesibles debido a los altos costos que representa en materiales, número de muestras e insumos necesarios. Es por ello que en el presente trabajo se presenta el protocolo que utilizó el Laboratorio de Seguros Monterrey New York Life (SMNYL) para lograr la acreditación de tres ensayos inmunológicos cualitativos, tomando como base los lineamientos establecidos por la asesora en calidad Alba Cecilia Garzón,<sup>13</sup> lo cual robustece el análisis con la construcción de tablas de contingencia y el cálculo de concordancias que recomienda la Guía EP12-A2,<sup>11</sup> así como la determinación de la precisión intermedia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La verificación del desempeño se realizó por medio de un análisis comparativo para los inmunoanálisis quimioluminiscentes de micropartículas (CMIA) HIV Ag/Ab Combo™, Anti-HCV™, y HBsAg Qualitative II™ de la marca Architect Abbott®, se utilizaron 40 muestras para cada ensayo y se procesaron ocho por día durante cinco días. Se tomaron como criterios de inclusión muestras con resultados en el rango dinámico (fuertemente positivas, débilmente positivas, débilmente negativas y fuertemente negativas). Se buscó la idealidad de utilizar



**Figura 1:** Crecimiento del número de laboratorios acreditados en México en los últimos 10 años.

**Tabla 1:** Esquema de una tabla de contingencia.

Método por verificar	Método de comparación (referencia)		Total
	Reactivo	No reactivo	
Reactivo	a	b	a + b
No reactivo	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	n

Porcentaje concordancia total =  $((a+d)/n)*100$   
 Porcentaje concordancia positiva =  $(a/(a+c))*100$   
 Porcentaje concordancia negativa =  $(d/(b+d))*100$   
 Donde:  
 a = Resultados concordantes, reactivos entre el laboratorio SMNYL y el laboratorio de referencia.  
 b = Resultados discordantes, reactivo en SMNYL y no reactivo en el laboratorio de referencia.  
 c = Resultados discordantes, no reactivo en SMNYL y reactivo en el laboratorio de referencia.  
 d = Resultados concordantes no reactivos entre el laboratorio SMNYL y el laboratorio de referencia.  
 n = Número total de muestras evaluadas.

la mitad de muestras positivas y la mitad negativas; sin embargo, por el uso previsto del laboratorio y dado que nuestra población es mayormente sana, se estableció utilizar como mínimo 10 muestras reactivas. Para el ensayo Anti-HCV<sup>TM</sup> se utilizaron 13 muestras reactivas y 27 no reactivas, para el ensayo HBsAg Qualitative II<sup>TM</sup> se utilizaron 12 muestras reactivas y 28 muestras no reactivas, mientras que para el ensayo HIV Ag/Ab Combo<sup>TM</sup> se utilizaron 10 muestras reactivas y 20 no reactivas. Los resultados obtenidos por el laboratorio SMNYL se compararon con los obtenidos por un tercero ya acreditado por la ema en dichos ensayos por medio de tablas de contingencia, a partir de las cuales se calcularon los porcentajes de concordancia total, concordancia positiva y concordancia negativa de acuerdo con las fórmulas que se muestran en la [Tabla 1](#).

Se establecieron como criterios de aceptación concordancias  $\geq 90\%$  para cada parámetro si la comparación se realiza con la misma metodología y concordancias  $\geq 80\%$  si la comparación se realiza con metodología superior o prueba confirmatoria; en este último caso la concordancia total representa la eficiencia del método, la concordancia positiva representa la sensibilidad y la concordancia negativa representa la especificidad.

Adicional al análisis comparativo y dada la metodología de los ensayos se determinó la precisión intermedia con base en la guía ema-CENAM,<sup>9</sup> se realizó repeticiones

de dos materiales de control para cada ensayo durante 20 días (evaluación interserial). Para el análisis estadístico se determinó la media, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV).

Se establecieron dos criterios de aceptación para la determinación de precisión intermedia: 1) CV menor o igual al CV reportado por el fabricante para cada nivel de control en las mismas condiciones, 2) CV menor o igual al 0.33 del error total máximo permitido (ETa) por coeficiente de variabilidad biológica porcentual (CVb), lo que corresponde a 0.33 (49%) o 16.17% para los tres ensayos.

## RESULTADOS

### Tablas de contingencia y concordancias

A continuación se muestran las [Tablas 2 a 4](#) de contingencia y los resultados de la determinación de concordancias para los tres ensayos inmunológicos cualitativos, en los cuales se obtuvieron concordancias de 100% para cada criterio, lo que nos permitió comprobar el desempeño documentado por el fabricante.

### Precisión

Los resultados de las determinaciones de precisión intermedia se muestran en la [Tabla 5](#). Para los tres ensayos se obtuvieron coeficientes de variación menores a los reportados por el fabricante en las mismas condiciones, así como menores a la fracción permitida del ETa basado en CVb, por lo que los tres ensayos fueron aceptados en ambos criterios.

**Tabla 2:** Tabla de contingencia y concordancias para el ensayo anti-HCV<sup>TM</sup>.

Anti-HCV SMNYL	Anti-HCV referencia		Total
	Reactivo	No reactivo	
Reactivo	13	0	13
No reactivo	0	27	27
Total	13	27	40

Parámetros evaluados	Resultado (%)	Criterio (%)	Interpretación
Concordancia total	100	90	Aceptada
Concordancia positiva	100	90	Aceptada
Concordancia negativa	100	90	Aceptada

**Tabla 3:** Tabla de contingencia y concordancias para el ensayo HBsAg Qualitative II™.

HBsAg SMNYL	HBsAg referencia		Total
	Reactivo	No reactivo	
Reactivo	12	0	12
No reactivo	0	28	28
Total	12	28	40
Parámetros evaluados	Resultado (%)	Criterio (%)	Interpretación
Concordancia total	100	90	Aceptada
Concordancia positiva	100	90	Aceptada
Concordancia negativa	100	90	Aceptada

**Tabla 4:** Tabla de contingencia y concordancias para el ensayo HIV Ag/Ab Combo™.

HIV Ag/Ab SMNYL	HIV Ag/Ab Referencia		Total
	Reactivo	No Reactivo	
Reactivo	10	0	10
No reactivo	0	30	30
Total	10	30	40
Parámetros evaluados	Resultado (%)	Criterio (%)	Interpretación
Concordancia total	100	90	Aceptada
Concordancia positiva	100	90	Aceptada
Concordancia negativa	100	90	Aceptada

## CONCLUSIONES

El protocolo y los resultados que hemos presentado nos llevaron a lograr la acreditación de los tres ensayos, ya que se obtuvo evidencia objetiva para verificar el desempeño de acuerdo con el uso previsto. Los resultados fueron revisados en un ejercicio de auditoría por parte de la ema en 2018, en el que participaron un evaluador líder técnico y dos expertos técnicos. En dicho ejercicio revisaron, además de los resultados presentados en este artículo, las evidencias de respaldo, entre otras cosas, los resultados emitidos por los equipos, el estado de calibración y la trazabilidad de los calibradores, el control

de calidad interno y el desempeño en los programas de evaluación externa de la calidad, lotes y fechas de caducidad del material empleado, así como los informes de resultados utilizados como referencia.

El interés por obtener el reconocimiento a la calidad en el laboratorio a través de la acreditación va en franco aumento en nuestro país; sin embargo, cuando iniciamos este largo y costoso proceso, el impacto económico que representa para la organización es sustancial y lograr el cumplimiento a los requisitos asociados a la verificación de los métodos de ensayo representa sin duda el gasto más significativo. Si bien es cierto que enfrentamos las dificultades de cumplir requisitos con un alto índice de complejidad, debemos buscar la forma más sencilla y adecuada para dar cumplimiento, sin perder de vista lo más importante y que se convierte en el verdadero

**Tabla 5:** Resultados de la determinación de precisión intermedia.

Ensayo	Parámetro	Control 1	Control 2
Anti-HCV™	n	20	20
	Media	0.07	3.19
	S	0.01	0.13
	CV obtenido	12.40	4.02
	CV fabricante <sup>14</sup>	≤ 13.4	≤ 5.3
	0.33 * CVb	≤ 16.17	≤ 16.17
	Criterios de aceptación del ensayo		
	CV obtenido ≤ CV fabricante	Aceptada	
	CV obtenido ≤ 0.33*CVb	Aceptada	
HBsAg Qualitative II™	n	20	20
	Media	0.22	3.44
	S	0.02	0.12
	CV obtenido	7.24	3.41
	CV fabricante <sup>15</sup>	≤ 7.90	≤ 5.3
	0.33 * CVb	≤ 16.17	≤ 16.17
	Criterios de aceptación del ensayo		
	CV obtenido ≤ CV fabricante	Aceptada	
	CV obtenido ≤ 0.33*CVb	Aceptada	
HIV Ag/Ab Combo™	n	20	20
	Media	5.08	4.16
	S	0.65	0.16
	CV obtenido	12.80	3.92
	CV fabricante <sup>16</sup>	≤ 14.0	≤ 14.0
	0.33 * CVb	≤ 16.17	≤ 16.17
	Criterios de aceptación del ensayo		
	CV obtenido ≤ CV fabricante	Aceptada	
	CV obtenido ≤ 0.33*CVb	Aceptada	

objetivo del laboratorio, proporcionar resultados oportunos y confiables.

Proponemos este protocolo como una alternativa, ya que a la par de ser sencillo y accesible, permite la obtención de evidencia objetiva para la verificación del desempeño.

#### REFERENCIAS

1. NMX-EC-15189-IMNC-2015 Laboratorios Clínicos-Requisitos de la calidad y competencia.
2. Entidad Mexicana de Acreditación AC. Disponible en: [www.ema.org.mx](http://www.ema.org.mx).
3. Quintana S. The accreditation experience of clinical laboratories and blood banks in México. *J Int Fed Clin Chem.* 2015; 26: 259-263.
4. Laboratorio registrados en México con aviso de funcionamiento. Consultado en febrero 2019. Disponible en: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/aviso-de-funcionamiento>.
5. Catálogo de laboratorio acreditados en México. [Consultado en febrero 2019]. Disponible en: [http://consultaema.mx:75/Directorio\\_CL/Principal.aspx](http://consultaema.mx:75/Directorio_CL/Principal.aspx).
6. Garzón-Alba C. Quality management systems in the clinical laboratories in Latin America. *J Int Fed Clin Chem.* 2015; 26: 216-220.
7. Zamora-Palma A. Evaluación de tres directrices para la implementación de un sistema de gestión de la calidad. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2015; 62 (1): 11-15.
8. Carboni-Huerta R, Sáenz-Flor K. Acreditación ISO 15189 en América Latina: Percepción en laboratorios de la región. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2019; 66 (1): 143-153.
9. Delgado G. Validación y verificación de métodos de ensayo. Un dilema en los laboratorios de ensayos y en las auditorías de la acreditación. *Universitas,* 2009; 3 (2): 14-21.
10. Guía para la Validación y la Verificación de los Procedimientos de Examen Cuantitativos Empleados por el Laboratorio Clínico. EMA-CENAM, 2018. pp. 2-47.
11. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline. CLSI EP12-A2, 2008.
12. La Adecuación al Uso de los Métodos Analíticos-Una Guía de Laboratorio para Validación de Métodos y Temas Relacionados. EURACHEM, 2016
13. Garzón-Alba C. Validación, verificación o evaluación de métodos?... lo realmente importante es: ser una herramienta de seguridad para el paciente. Bogotá 2013.
14. Inserto Anti-HCV G5-9028/R11-2014. Disponible en: <https://www.corelaboratory.abbott/tl/ous/technical-library.html>.
15. Inserto HBsAg Qualitative II G4-5465/R05-2013. Available in: <https://www.corelaboratory.abbott/tl/ous/technical-library.html>.
16. Inserto HIV Ag/Ab Combo G4-7762/R05-2014. Available in : <https://www.corelaboratory.abbott/tl/ous/technical-library.html>.

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)



# Frecuencia de anemias en pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas

## *Frequency of anemias in pediatric patients with oncological diseases*

Parra Ortega Israel,\* Alcaraz Ramírez Diana Guadalupe,\* Saucedo Campos Alberto Daniel,‡  
García Maldonado Paulina,§ Alamillo Hernández Trinidad,\* Pozos Loza Gabriela,\*  
Gaytán Morales Félix,§ López Martínez Briceida||

### Palabras clave:

Anemia, clasificación de anemias, hemoglobina, citometría hemática.

### Keywords:

Anemia, classification of anemia, hemoglobin, blood cytometry.

\* Departamento de Laboratorio Clínico.

‡ Departamento de Oncohematología.

§ Unidad de Trasplante de Médula Ósea.

|| Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico.

Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

**Correspondencia:**  
**Dr. Briceida López Martínez**

Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico, Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

Dr. Márquez Núm. 162, Col. Doctores, 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.

Tel: 5552289917, ext. 9022

**E-mail:**  
brisalopezmtz@gmail.com

Recibido:  
07/02/2020

Aceptado:  
05/03/2020



### RESUMEN

La anemia se define como una concentración de hemoglobina inferior a 11.0 mg/dL, condición en la que el número de glóbulos rojos o su capacidad de transportar oxígeno en la sangre son insuficientes. Los niveles varían según la edad, el sexo, la altitud y algunas otras circunstancias. En México, la anemia por deficiencia de hierro es un problema de salud, y se presenta con mayor frecuencia en niños y en mujeres en edad fértil. Se incluyeron a 229 pacientes, los cuales fueron estudiados por citometría hemática (CH), en la que se evaluó niveles de hemoglobina, volumen globular medio y hemoglobina corpuscular media para clasificar a las anemias, realizar un estudio estadístico y así determinar la frecuencia de anemia por déficit de hierro. Nuestro instituto, el Hospital Infantil de México «Federico Gómez» (HIMFG), al ser un hospital de tercer nivel, atiende principalmente a pacientes afectados por padecimientos crónicos, oncohematológicos, autoinmunes, hepatopatías crónicas, entre otros, por lo que la anemia por deficiencia de hierro no predomina en nuestra población.

### ABSTRACT

Anemia is defined as a hemoglobin concentration below 11.0 mg/dL, this condition in which the number of red blood cells or their ability to transport oxygen into the blood is insufficient, which may vary with age, sex, altitude and others circumstances. In Mexico, iron deficiency anemia remains a health problem and is the most common founded in children and women at childbearing age. In our study 229 patients were included and studied by blood cytometry, hemoglobin levels, mean globular volume and mean corpuscular hemoglobin were evaluated, to classify anemias and perform a statistical study to determine the frequency of iron deficiency anemia. Our institution, Hospital Infantil de México «Federico Gómez» (HIMFG), a third level hospital, mainly attend patients overgoing chronic diseases, hemato-oncological, autoimmune, chronic liver diseases, and so other illness, that's why iron deficiency anemia isn't frequent among our patients.

## INTRODUCCIÓN

### Definición

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a la anemia en niños como una concentración de hemoglobina inferior a 11.0 g/dL, condición en la que el número de glóbulos rojos o su capacidad de transportar oxígeno en la sangre son insuficientes, niveles que varían con la edad, el sexo, la altitud y otras circunstancias.<sup>1</sup>

### Epidemiología

De acuerdo con datos de la OMS, la anemia afecta a 1.6 mil millones de personas en todo

el mundo y la causa más frecuente es de consulta hematológica, lo cual afecta a 30% de la población mundial de todas las edades y clases sociales. La prevalencia más alta se encuentra en niños de edad preescolar, mientras que las mujeres en edad fértil presentan una mayor incidencia en comparación con los hombres.<sup>2</sup>

Se han realizado diversos estudios epidemiológicos en diferentes regiones de nuestro país, incluyendo zonas rurales y urbanas, en donde se demuestra una alta prevalencia de anemia por deficiencia de hierro, en algunos estudios se ha evaluado la respuesta a la suplementación de hierro y se ha encontrado una adecuada respuesta al tratamiento. Sin embargo, existen casos en los que la concentración de

hemoglobina no aumentó a pesar de la suplementación, lo que indica que la anemia puede estar asociada con la deficiencia de otros nutrientes y no sólo a la deficiencia de hierro.<sup>3</sup>

En México, de acuerdo con la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT), se utilizó el valor de hemoglobina < 11.0 g/dL para definir anemia y se realizó un estudio en 65,249 individuos, se agruparon por edades que iban desde los 12 meses hasta los cinco años de edad, mujeres embarazadas, no embarazadas y hombres, y se definió anemia de acuerdo con los criterios de la OMS.<sup>4</sup>

La anemia por déficit de hierro se define como el descenso de la concentración de hemoglobina en sangre, secundaria a una disminución de la concentración de hierro en el organismo, ya sea por un aporte insuficiente, un aumento de su consumo o un exceso de pérdida.<sup>5</sup>

La deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia a nivel mundial: hasta 50% de los niños menores de cinco años y 25% de las mujeres adultas padecen deficiencia de hierro.<sup>6</sup>

### Etiopatogenia

Algunos pacientes con anemia no manifiestan síntomas o signos, la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas se debe a la velocidad de presentación, la severidad, la edad del paciente y la curva de disociación de oxígeno.<sup>5</sup>

La anemia es el resultado de una o más combinaciones de tres mecanismos básicos:<sup>7</sup>

- Pérdida de sangre, éste es el factor etiológico más frecuente en países desarrollados.
- Disminución de la producción de hematíes, los defectos de producción se caracterizan por una disminución de reticulocitos.
- Una destrucción elevada de hematíes (hemólisis).

Cuando no hay suficientes eritrocitos la concentración de hemoglobina es baja,<sup>7</sup> como resultado se genera hipoxia en el organismo y tejidos. La capacidad de transporte de oxígeno en la sangre normal es de 1.34 mL/g de hemoglobina o 20 mL de O<sub>2</sub> por 100 mL de sangre.<sup>7</sup> En consecuencia, para evitar su alteración funcional, la hemoglobina incrementa su capacidad para ceder oxígeno a los tejidos y se genera una redistribución del flujo sanguíneo a los órganos más sensibles a hipoxia, como el cerebro y el miocardio, lo que produce una vasoconstricción periférica y la consiguiente palidez en tegumentos.<sup>7,8</sup>

### Clasificación de anemias

La eritropoyesis normal está relacionada con la hemólisis diaria normal de los eritrocitos. Por esta razón, el mantenimiento de una masa eritrocitaria y de una cifra de hemoglobina dentro de valores normales depende del equilibrio entre la formación de eritrocitos y la cantidad que se destruye diariamente (proceso de eliminación y generación de nuevas células).<sup>8</sup> Es decir, diariamente ingresan a la sangre periférica una cantidad de eritrocitos que fisiológicamente son destruidos. Cuando este equilibrio se ve afectado se produce un proceso anémico. La anemia, por tanto, puede ocasionarse básicamente por una alteración en la producción («anemias centrales») o bien en la destrucción o pérdidas por hemorragia («anemias periféricas»), o en ambas. Las anemias por defecto en la producción o centrales, también denominadas arregenerativas, se caracterizan por tener reticulocitos bajos. Por el contrario, las anemias periféricas, por destrucción o pérdidas, también llamadas regenerativas, cursan con reticulocitos elevados.<sup>8</sup> La clasificación morfológica tiene una importancia clínica y se basa en los cambios en el tamaño y en el contenido de hemoglobina, esta clasificación está dada por los valores del volumen globular medio (VGM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (HCM) (Tabla 1).

### Datos de laboratorio

La citometría hemática (CH) es el estudio de laboratorio destinado a informar sobre el número y características de las células sanguíneas. La interpretación correcta permite establecer sospechas diagnósticas a cerca de la enfermedad que ocasiona las alteraciones del paciente. La citometría hemática puede dividirse en tres grandes grupos: serie roja, serie blanca y serie trombocitaria. Idealmente la medición de todos los parámetros e índices eritrocitarios debe realizarse empleando contadores de partículas por medio de citometría de flujo.<sup>9</sup>

La hemoglobina (Hb) es el principal componente de los eritrocitos y su función es transportar oxígeno y dióxido de carbono a todo el cuerpo. Este parámetro debe ser el único utilizado para definir si se padece anemia. El volumen globular medio (VGM) es de gran valor en el esclarecimiento de la causa de la anemia, ya que permite saber si una anemia es macrocítica (VGM mayor a los límites normales) o microcítica (VGM menor a los límites normales), y la hemoglobina corpuscular media (HCM) permite establecer si la anemia es hipocrómica, cabe destacar que únicamente se puede clasificar como hipocrómica, puesto que no existe la anemia hiperocrómica.<sup>9</sup> La proporción porcentual de eritrocitos inmaduros recientemente desprovistos de núcleo y que han sido liberados al torrente sanguíneo

se denominan reticulocitos, los cuales al ser teñidos con tinciones supravitales permiten observar restos de ácidos nucleicos, encontrándose elevados en ciertas anemias.<sup>9</sup>

### Objetivo

Determinar la frecuencia y el tipo de anemia que más predomina en los pacientes pediátricos en el Hospital Infantil de México «Federico Gómez», con base en las pruebas de laboratorio clínico de rutina.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Periodo de estudio

En un periodo de tres meses (enero de 2019 a marzo de 2019) se incluyeron a todos los pacientes que acudieron al Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital Infantil de México «Federico Gómez» (HIMFG) provenientes de

la consulta de Oncología, a quienes se les realizó una citometría hemática como parte del abordaje diagnóstico.

La toma de muestra se realizó con un ayuno mínimo de seis horas y se verificaron los estudios requeridos con la solicitud, al igual que los datos de los pacientes. Se tomó una muestra sanguínea en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA-K<sub>2</sub>).

### Citometría hemática

La citometría hemática se realizó utilizando el equipo LH780 (BeckmanCoulter), así como el análisis morfológico.

### Preparación del extendido

Se colocó una gota de sangre periférica de aproximadamente 3 mm de diámetro con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA-K<sub>2</sub>) en un extremo del portaobjetos, con ayuda de otro portaobjetos se sostuvo de manera segura

**Tabla 1: Clasificación de las anemias de acuerdo a los valores de los índices eritrocitarios.<sup>12,13</sup>**

Clasificación	Valores	Tipos de anemias y posible etiología
Macrocítica	VGM > 95 fL	Anemias megaloblástica Déficit de vitamina B <sup>12</sup> Déficit de ácido fólico Alteraciones hereditarias en la síntesis de ADN Alteraciones en la síntesis de ADN producidas por fármacos Anemias no megaloblásticas Eritropoyesis acelerada Anemias hemolíticas con reticulocitosis Enfermedad hepática
Normocítica-normocrómica	VGM 80-95 fL HCM 27 a 30 pg	Anemias de enfermedades crónicas (la mayoría) Anemias hemolíticas Síndromes mielodisplásicos Infiltración medular Etapas tempranas de otras anemias Anemias aplásicas
Microcítica, hipocrómica	VGM < 80 fL HCM < 27 pg	Alteraciones en el metabolismo del hierro Anemia ferropénica Anemia de trastorno crónico Alteraciones en la síntesis de globina Síndromes talasémicos Alteraciones en la síntesis de porfirinas y grupo hemo: anemia sideroblástica Alteraciones en el metabolismo de la vitamina B6 Intoxicación por plomo Déficit enzimático

VGM = Volumen globular medio; HCM = Concentración de hemoglobina corpuscular media.

ejerciendo una presión muy suave por delante de la gota de sangre en un ángulo de 35-45 grados respecto al otro portaobjetos. Se deslizó hacia atrás para tener contacto con la gota de sangre y posteriormente se realizó el extendido con suavidad y rapidez hacia el otro extremo del portaobjetos. Se dejó secar el extendido al aire libre y posteriormente se realizó la tinción con colorante Wright.

### Tinción del extendido con colorante Wright

Fundamento de la tinción de Wright. La tinción de Wright se utiliza con frecuencia para frotis de sangre periférica, contiene eosina y azul de metileno, por lo que se denominan tinciones policrómicas.<sup>10,11</sup> Las células se fijan sobre el portaobjetos con metanol. Las reacciones de la tinción dependen del pH; la tinción de los componentes celulares sucede cuando se agrega una solución amortiguadora (pH 6.4) a la tinción. El azul de metileno es básico y tiñe de azul a los componentes ácidos como el ácido ribonucleico (ARN), la eosina es ácida y tiñe de rojo los componentes básicos como la hemoglobina o los gránulos eosinófilos. Los neutrófilos poseen gránulos citoplasmáticos que tienen pH neutro y admiten algunas características de ambas tinciones.<sup>10</sup>

Una vez secos los extendidos se metieron a teñir al equipo Aerospray Hematology Pro® (un teñidor automático de portaobjetos con un ciclo de tinción rápido y con capacidad de alto rendimiento). Posteriormente se realizó el análisis morfológico de cada caso.

### Análisis morfológico

Se comenzó el análisis de frotis sanguíneo con un barrido del portaobjetos con el objetivo 40x para que se determinara la calidad general del frotis, incluida la distribución anormal de los eritrocitos. El paso siguiente fue colocar una gota de aceite de inmersión y se cambió el objetivo a 100x. Posteriormente se buscó un área en el frotis en la cual los eritrocitos se encontraran uniformemente distribuidos y se realizó el conteo diferencial de modo sistemático; para ello se utilizó un recorrido en patrón guarda griega de leucocitos y el recuento normal de eritrocitos, y de esta manera se observó si existía anisocitosis, o variaciones del tamaño, color o forma de los eritrocitos.

## RESULTADOS

### Identificación de pacientes anémicos

Los pacientes incluidos durante los tres meses fueron agrupados por género y edad, los cuales iban desde un mes de

edad hasta los 18 años. Para el análisis de la frecuencia y tipo de anemia se excluyeron a todos los pacientes menores a un año, teniendo al final un total de 229 pacientes, y se definió anemia de acuerdo con los criterios de la OMS (Tabla 2).

Se observó que de la muestra de 229 pacientes, 147 pacientes (64%) presentaban anemia y sólo 82 pacientes (36%) no la presentaban. Las proporciones entre sexos fueron significativamente diferentes: en cuanto a las pacientes femeninas, 105 que corresponde al 71% presentaron anemia, mientras que para los pacientes masculinos se encontraron menos casos con 42 pacientes (29%).

Como se mencionó anteriormente, los pacientes incluidos fueron pacientes del Departamento de Oncohematología de nuestro instituto, por lo que a continuación se listarán los casos nuevos reportados de patologías oncológicas diagnosticadas durante el año 2019 (Tabla 3).

La distribución de los valores de hemoglobina se encuentra en las Figuras 1 y 2, para pacientes femeninos y masculinos, respectivamente.

Se puede observar en la Tabla 4 que el intervalo de edad en el que se encontraron más casos de anemia fue en pacientes de uno a cuatro años, sumando un total de 98 pacientes (66.6%).

### Clasificación diagnóstica de anemias en pacientes estudiados

La clasificación de las anemias con base en el VGM se describe en la Tabla 5 y Figura 3.

Como se muestra en la Tabla 6, de acuerdo con el valor de hemoglobina corpuscular media se observó que 38 pacientes (40%) tenían un valor de HCM menor a 27 pg, lo cual indica que los eritrocitos estaban hipocrómicos, es decir, contenían una concentración de hemoglobina inferior al valor de referencia. Por otro lado, 80 pacientes

**Tabla 2: Prevalencia de anemia con base en la concentración de (Hb) de acuerdo con los criterios de la OMS.<sup>4</sup>**

Grupo de población	Grupo de edad	Concentración de Hb (g/dL)
Preescolares	12 a 59 meses	< 11
Escolares	5 a 11 años	< 11.5
Mujeres no embarazadas	12 años y más	< 12
Mujeres embarazadas	12 a 49 años	< 11
Hombres	12 años y más	< 13

**Tabla 3: Casos nuevos reportados de patologías oncológicas en el año 2019, en el HIMFG.**

Tipo de patología oncológica	n	%
Leucemia linfoblástica aguda	50	20.74
Leucemia mieloide aguda	17	7.05
Linfoma no Hodgkin	15	6.22
Tumor germinal	13	5.39
Sarcoma de Ewing	13	5.29
Tumor de Wilms	10	4.10
Osteosarcoma	10	4.10
Glioma	10	4.10
Astrocitoma	10	4.10
Histiocitosis células Langerhans	9	3.73
Sarcoma	8	3.31
Hepatoblastoma	8	3.31
Meduloblastoma	7	2.90
Ependimoma	7	2.90
Teratoma	6	2.48
Linfocitosis hemofagocítica	6	2.48
Hepatoblastoma	6	2.48
Linfoma Hodgkin	6	2.40
Neuroblastoma	5	2.07
Papilar tiroides	4	1.65
Retinoblastoma	3	1.20
Rabdomiosarcoma	3	1.20
Ganglioma	3	1.20
Disgerminoma	3	1.20
Tumor neuroectodérmico	2	0.82
Tumor papilar pineal	1	0.41
Hamartoma	1	0.41
GIST (tumor del estroma gastrointestinal)	1	0.41
Craneofaringioma	1	0.41
Cáncer testicular	1	0.41
Leucemia granulocítica crónica	1	0.41
Leucemia del lactante	1	0.41

(54%) se encontraban normocrómicos, y finalmente 29 niños (20%) se encontraron por arriba de 35 pg (Figura 4).

Una vez identificados todos los pacientes anémicos, es importante tener en cuenta las características mencionadas en la *Tabla 1* para conocer la etiología de las anemias.

Además, es preciso mencionar que nuestros pacientes cursan con enfermedades complejas y estados crónicos, ya que somos un hospital de tercer nivel, lo cual hace pertinente un estudio minucioso de la enfermedad de base y la afectación hematológica de manera particular en cada uno de los casos.

### DISCUSIÓN

En México, de acuerdo con la ENSANUT en 2012, los grupos de edades más afectados son los niños en edad preescolar,

que van desde los 12 meses a los cinco años de edad, este grupo representó 23.7% de los pacientes anémicos. Por su parte, en el grupo de niños de cinco a 11 años de edad la prevalencia fue de 16.6% y para el caso de los adolescentes de 12 a 19 años fue de 11.5%, esto debido al aumento de requerimiento que les demanda su crecimiento físico, lo que hace evidente la necesidad de ingesta de hierro para así poder mantener un adecuado funcionamiento.

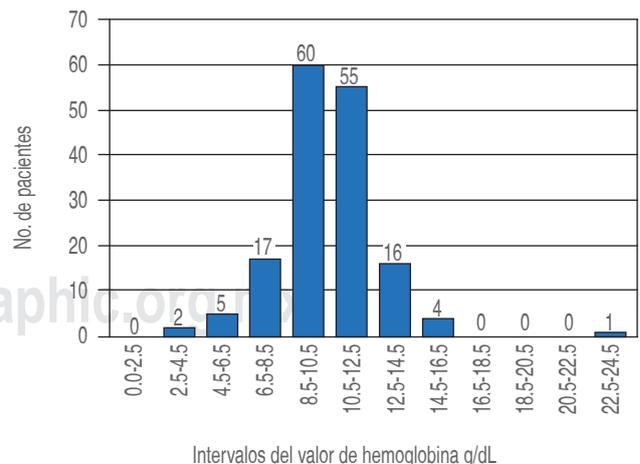
De igual forma, se debe mantener un adecuado aporte de hierro a las unidades formadoras de colonias hematopoyéticas, las cuales generan nichos hematopoyéticos

**Tabla 4: Pacientes con valores < 11 g/dL.**

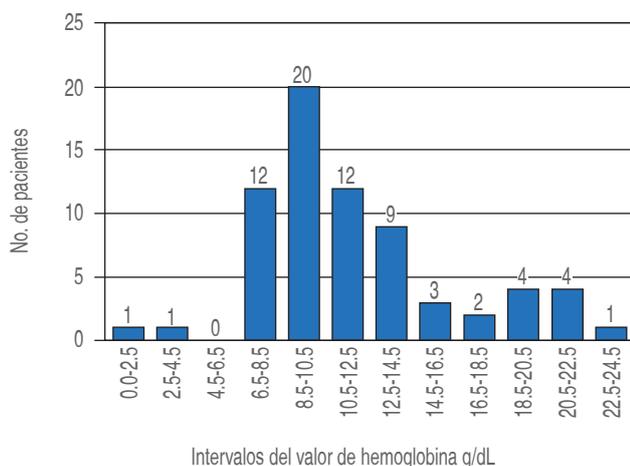
Edad (años)	n	%
> 1 a 4	98	66.6
5 a 11	28	19.0
12 a 18	21	12.2

**Tabla 5: Valores de volumen globular medio que se analizaron de los 147 pacientes con anemia.**

Valor de VGM	Tipo de anemia	n	%
< 80 fL	Microcítica	56	40
80-95 fL	Normocítica	82	59
> 95 fL	Macrocítica	9	1



**Figura 1:** Distribución de los resultados de hemoglobina en pacientes femeninas, estudiados en el HIMFG.



**Figura 2:** Distribución de los resultados de hemoglobina en pacientes masculinos, estudiados en el HIMFG.

eritroblásticos.<sup>14</sup> Aproximadamente 30% de la fuente de hierro se obtiene por el reciclado de la eritropoyesis y la hemocátexis en hígado y bazo, mientras que el 70% restante es obtenido de la dieta.

Por el contrario, durante la edad adulta, este porcentaje se invierte, siendo el 70% obtenido por el reciclaje de eritrocitos y el 30% restante obtenido de la ingesta diaria.

En el caso de las mujeres de edad fértil, debido a la pérdida de hierro por la menstruación, la necesidad de hierro ingerido y hierro reciclado varía, pero aproximadamente se mantiene en 50% según la cantidad, tiempo y duración de la menstruación.

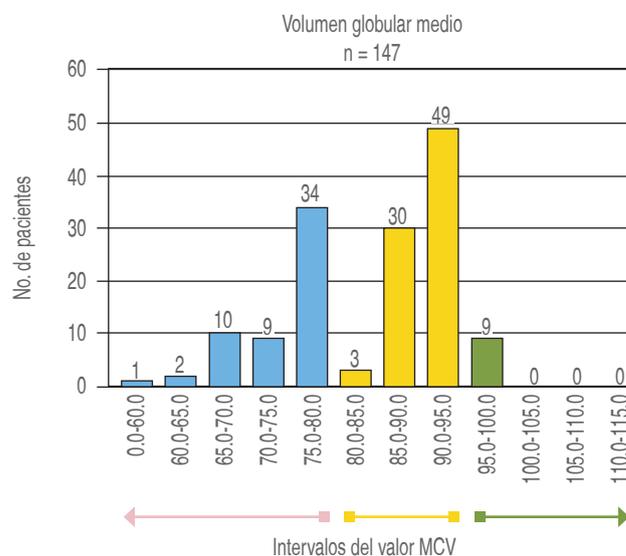
Por otra parte, nuestro organismo está dotado de diversos sitios de reserva de hierro, siendo la reserva en hígado y médula ósea de aproximadamente 1.5 gramos para mujeres y 2 gramos para hombres, lo que asegura un aporte de seis a ocho meses aproximadamente para la eritropoyesis y las funciones fisiológicas, una vez depletado este depósito es cuando se presentan las manifestaciones clínicas de la anemia.<sup>15</sup>

En nuestro país existen diversas publicaciones<sup>16-19</sup> que describen la frecuencia y las características de los pacientes mexicanos, cabe resaltar que las características geográficas (principalmente la altura sobre el nivel del mar) tienen un efecto importante, ya que valores de hemoglobina que se consideran normales en algunas ciudades son bajos en algunos otros sitios; por lo tanto, estudiar de manera detallada cada caso es una tarea del clínico, considerando la integración de todas las pruebas de laboratorio pertinentes. Otro punto importante es el tratamiento, pues se ha evidenciado que en algunos pacientes resulta ineficiente el mismo y deben realizarse

algunas modificaciones, principalmente en las anemias por deficiencia de hierro.<sup>19</sup> Se ha descrito que en nuestro país la presencia de síndromes anémicos en niños no es infrecuente y que los diagnósticos en la primera línea de atención médica deben ser más eficientes.<sup>20-22</sup>

Es necesario generar más información para que el médico de primer contacto pueda diagnosticar las anemias de manera eficiente, y con apoyo de las diferentes herramientas diagnósticas identifique la causa y establezca un tratamiento oportuno.

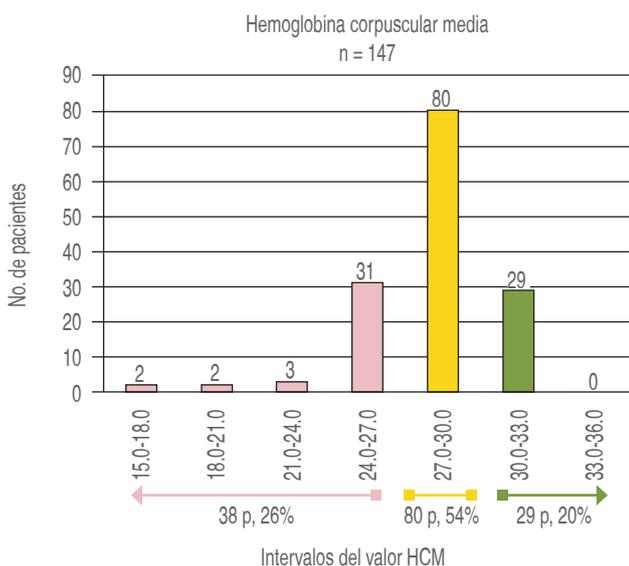
En este trabajo inicialmente se evaluaron los índices eritrocitarios para establecer el diagnóstico en los pacientes estudiados. En los casos en los que se diagnosticaron alteraciones hematológicas y que requirieron de un estudio más especializado para identificar la etiología de la anemia se recurrió a la prueba de fragilidad a las soluciones hipotónicas o a la evaluación de las moléculas CD55 y CD59. Dichos pacientes fueron referidos al Servicio de Hematología para un abordaje integral. Con



**Figura 3:** Distribución de resultados del valor VGM, de los 147 pacientes con anemia.

**Tabla 6:** Valores de hemoglobina corpuscular media del total de pacientes con anemia.

Valor	Tipo de anemia	n	%
< 27 pg	Hipocrómica	38	26
27 a 30 pg	Normocrómica	80	54
> 35 pg	N/A	29	20



**Figura 4:** Distribución de resultados del valor de HCM del total de pacientes con anemia.

excepción de esto último, la citometría hemática es el mejor elemento disponible por costo, tiempo del estudio y eficiencia del mismo para el diagnóstico hematológico de primera línea.

En este estudio clasificamos a las anemias con base en los índices eritrocitarios y se observó que las anemias normocíticas-normocrómicas son las más frecuentes, seguidas de las anemias microcíticas-hipocrómicas. Este hallazgo es justificado, ya que los pacientes cursan con enfermedades oncológicas, las cuales afectan significativamente la hematopoyesis.

En algunos casos en los que los pacientes tienen afecciones renales y hepáticas inherentes a su patología, se hace más evidente la presencia de alteraciones hematológicas (morfológicas y bioquímicas), lo que hace esperar que el porcentaje aumente, ya que al padecer enfermedades inflamatorias es el resultado esperado.

Otro factor que puede influir es el enmascaramiento que puede asociarse con las múltiples transfusiones que reciben estos sujetos de manera crónica, lo que obligaría a estudiar más a fondo las poblaciones eritrocitarias de cada paciente, desde el punto de vista morfológico, así como el estudio de parámetros bioquímicos.

Ya es conocido que las anemias normocíticas-normocrómicas tienen una etiología variable, entre las que se destaca el enmascaramiento por las múltiples transfusiones; la segunda destacada es una anemia iatrogénica al tener múltiples eventos de toma de muestra por día, con dosis excesivas de muestra en cada tubo. Otra causa

puede ser la disminución en la producción medular que se observa en pacientes oncológicos por efecto directo del tratamiento antineoplásico, en pacientes con insuficiencia renal por falta de generación de eritropoyetina y en los pacientes hipotiroideos.

La frecuencia de pacientes con anemia macrocítica fue del 1% en el grupo estudiado. Sin embargo es de gran importancia estudiar a fondo las características fisiopatológicas de este grupo de pacientes. Este grupo incluye la macrocitosis por deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico y los pacientes portadores de falsas macrocitosis, las cuales usualmente son secundarias a fenómenos regenerativos acelerados, como puede ser en un evento de pérdida excesiva de sangre o fenómenos hemolíticos sostenidos, lo que puede confundirse con otras entidades.

Por ende es necesario realizar en este caso revisión de la morfología para así consolidar el diagnóstico.

Finalmente, al observar nuestros resultados se observa que 20% de los individuos revisados presenta hiper Cromía. Este es un tema muy interesante, ya que es controversial, desde el punto de vista de la hematología citomorfológica, en general se considera que la hiper Cromía no existe; sin embargo, este dato debe ser estudiado, puesto que usualmente las esferocitosis generan este fenómeno. Por lo tanto, se debe ser muy cauteloso en estos casos, considerando que la revisión del frotis y las características morfológicas deben ser realizadas por un experto.

## CONCLUSIÓN

En nuestro instituto, la anemia normocítica-normocrómica asociada con los padecimientos crónicos es la anemia más frecuente que padecen nuestros pacientes con enfermedades oncológicas.

Por tanto, es de suma importancia realizar el diagnóstico oportuno de la anemia, para así brindar un tratamiento efectivo, el cual revertirá la deficiencia, mejorará la respuesta al tratamiento quimioterapéutico, aumentará la tasa de éxito y por ende la supervivencia.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar anemia y evaluar su gravedad. Disponible en: [https://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia\\_data\\_status\\_t2/es/](https://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia_data_status_t2/es/).
2. Benoist EM. Base de datos mundial sobre la anemia de la OMS. Organización Mundial de la Salud. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008.
3. Martínez-Vázquez MA, Murguía-Martínez P. Información de epidemiología. Anemias. Gac Méd Méx. 1998; 134 (49): 495-500.
4. Martínez-Villegas O, Baptista-González HA. Anemia por deficiencia de hierro en niños: un problema de salud nacional. Rev Hematol Mex. 2019; 20 (2): 96-105.

5. Fuentes-Arderiu X, Castiñeiras MJ, Queraltó JM. *Bioquímica clínica y patología molecular*. 2a ed. Barcelona: Reverté, S.A.; 1998.
6. Rodak BF. *Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas*. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004.
7. Hoffbrand AV, Pettit JE. *Hematología básica*. México: Editorial Limusa, S.A. de C.V.; 1991.
8. Rifkind RA. *Hematología clínica*. 3a ed. México D.F.: Interamericana S.A. 1986.
9. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado CJ. *Fundamentos de hematología*. 5a ed. México: Médica Panamericana; 2014.
10. Rodak B, Carr J. *Atlas de hematología clínica*. 5a ed. Ciudad de México: Médica Panamericana; 2017.
11. Sánchez MVJ, García GJL, Velasco PM, Flores HS, Belmont ML, Orozco MJV et al. Consenso Nacional para el Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia en la Infancia y en la Adolescencia. *Pediatr Mex*. 2012; 14 (2): 71-85.
12. Jiménez JM. *Pregrado de hematología*. Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia. 4a ed. Madrid: LUZÁN 5, S.A.; 2017.
13. Kaushansky K, Lichtman M, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ et al. *Williams hematology*. 8a ed. México: McGraw-Hill; 2015.
14. Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R, Montesinos JJ, Flores-Guzmán P, Chávez-González MA. Hematopoiesis. *Cancerología*. 2007; 2: 95-107.
15. Martínez-Salgado H, Casanueva E, Rivera-Dommarco J, Viteri FE, Bourges-Rodríguez H. La deficiencia de hierro y la anemia en niños mexicanos. Acciones para prevenirlas y corregirlas. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2008; 65 (2): 86-99.
16. Ruiz-Argüelles GJ. Classification of the dyshemopoietic anemias. *Rev Invest Clin*. 1983; 35 (1): 1-2.
17. Ruiz-Argüelles GJ. Iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood*. 2013; 122 (13): 2289-2289.
18. Ruiz-Argüelles GJ. Altitude above sea level as a variable for definition of anemia. *Blood*. 2006; 108 (6): 2131; author reply 2131-2132.
19. Ruiz-Argüelles GJ, Díaz-Hernández A, Manzano C, Ruiz-Delgado CJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology*. 2007; 12 (3): 255-256.
20. López-García YK, Colunga-Pedraza PR, Tarín-Arzaga L, López-Garza MI, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D. Iron deficiency anemia referral to the hematologist. Real-world data from Mexico: the need for targeted teaching in primary care. *Hematology*. 2018; 23 (9): 658-663.
21. Mujica-Coopman MF, Brito A, López de Romaña D, Ríos-Castillo I, Coris H, Olivares M. Prevalence of Anemia in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull*. 2015; 36 (2 Suppl): S119-S128.
22. Syed S, Addo OY, De la Cruz-Góngora V, Ashour FA, Ziegler TR, Suchdev PS. Determinants of anemia among school-aged children in Mexico, the United States and Colombia. *Nutrients*. 2016; 8(7). pii: E387.



# Secuenciación de la CYP3A4, evaluación de la actividad de la colinesterasa y geolocalización de trabajadores expuestos en comunidad agraria de la Colonia Tovar, Venezuela

## Palabras clave:

Plaguicidas organofosforados, carbamatos, colinesterasa, salud ocupacional, geolocalización.

## Keywords:

*Organophosphorus pesticides, carbamates, cholinesterase, occupational health, geolocation.*

*Sequencing of CYP3A4 and evaluation of the activity of the cholinesterase and geolocalization of workers exposed in the agrarian community of Colonia Tovar, Venezuela*

Marrero Sharim,\* Sequera Mónica<sup>‡</sup>

## RESUMEN

El cambio climático genera fenómenos extremos, lo que conlleva a la reducción de la producción agrícola y al aumento del uso de plaguicidas (organofosforados y carbamatos) causando una inhibición de la acetilcolinesterasa. Este estudio evaluó la exposición a estos plaguicidas en 20 trabajadores agrícolas del caserío Capachal de Palmarito, Colonia Tovar determinando la actividad de colinesterasa plasmática, expresión de CYP3A4 y el uso de plaguicidas en el ambiente. Se obtuvo la media de la actividad de la colinesterasa plasmática dentro de los parámetros normales (4,970-13,977 U/L) en grupos expuesto y control; tres trabajadores expuestos se ubicaron por debajo del rango de normalidad, siendo esto estadísticamente significativo ( $p = 0.005$ ). Las variantes alélicas encontradas para CYP3A4 no presentaron relación con la exposición o efecto del xenobiótico en el genotipo de los individuos estudiados. En la geolocalización se detectó el predominio de sujetos con baja actividad colinesterásica en el cuadrante suroeste del caserío agrícola, lo que sugiere que esta área tiene una actividad agrícola intensa y por ende mayor uso de plaguicidas.

## ABSTRACT

*Climate change generates extreme phenomena, leading to reduced agricultural production, increasing the use of pesticides (organophosphates and carbamates) causing an inhibition of acetylcholinesterase. This study evaluated the exposure to these pesticides in 20 agricultural workers from the Capachal de Palmarito farm, Colonia Tovar; determining the activity of plasma cholinesterase, CYP3A4 expression and the use of pesticides in the environment. The mean of the cholinesterase activity was obtained within the normal parameters (4,970-13,977 U/L) in exposed and control groups; three workers are below the normal range, being statistically significant ( $p = 0.005$ ). The allelic variants found for CYP3A4 have no relationship with the exposure or effect of the xenobiotic on the genotype of the individuals studied. In geolocation, the predominance of subjects with low cholinesterase activity is detected in the south-west quadrant of the agricultural hamlet, suggesting that this area has intense agricultural activity and greater use of pesticides.*

\* Unidad de Toxicología Molecular (UTM). Escuela de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Laboratorio de Referencia Marrero Blanco. Venezuela. Doctorado Individualizado, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.  
<sup>‡</sup> Departamento de Microbiología de la Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas de la Universidad de Carabobo, Venezuela.

Recibido:

05/05/2020

Aceptado:

16/06/2020



## INTRODUCCIÓN

A medida que las sociedades se desarrollan, aumentan su densidad poblacional, tienen tecnologías más complejas y por supuesto mayor necesidad de rentabilizar al máximo posible

la tierra, lo que ha propiciado el intenso uso de plaguicidas.<sup>1</sup>

Miles de toneladas de plaguicidas son introducidas cada año en el medio ambiente con la intención de controlar una amplia variedad de fenómenos relacionados con las prácticas agrícolas.<sup>2</sup> Es por ello que la Organización para la Alimentación y la Agricultura (FAO), durante la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático (COP23) en 2017, indicó

Correspondencia:

Prof. Sharim Marrero

Tel: +58 416 6482689

E-mail: smarrero@uc.edu.ve / sharimmarrero@hotmail.com

que la población mundial crecerá en 2,000 millones de habitantes para el año 2050, por lo que la producción agrícola tendrá que aumentar 60% para poder mitigar la pobreza y adaptarse al cambio climático y por ende el incremento en el uso de plaguicidas será mayor.<sup>3,4</sup>

El cambio climático siguió siendo el tema relevante en la COP25 del año 2019, evidenciándose que los acuerdos y planes no están respondiendo de forma efectiva a la crisis climática global, al impacto de la pérdida de diversidad y a los riesgos que enfrenta la tierra, los océanos y la criósfera que repercuten en la producción de alimentos,<sup>5</sup> ya que genera mayor frecuencia de fenómenos extremos y ausencia de predictibilidad de los patrones meteorológicos.

Los plaguicidas son los responsables de un elevado número de casos de intoxicación cuando el producto está clasificado como de toxicidad aguda, mientras que los productos con efectos tóxicos crónicos pueden provocar cáncer o trastornos hasta en la población no expuesta ocupacionalmente. Es por ello que la FAO y la Organización Mundial para la Salud (OMS) pretenden reducir los daños causados por los plaguicidas, los cuales representan un riesgo tóxico para la salud y el medio ambiente,<sup>6,7</sup> basándose en los estudios del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) que relacionan de manera constante el uso de plaguicidas con efectos a largo plazo.<sup>8,9</sup>

Durante años se ha promovido la venta de plaguicidas sin informar adecuadamente el riesgo inherente a su uso, además algunos de ellos son considerados compuestos orgánicos persistentes (COP), es por ello que el Convenio de Estocolmo<sup>10</sup> fue el primer gran paso necesario para empezar a mitigar, vigilar, controlar, analizar, los efectos de los COP y eliminar sus fuentes. A este convenio le siguieron otros también internacionales como el de Rotterdam, Basilea y por último y más reciente el Código de Conducta para la Distribución y Uso de Plaguicidas, todos ellos permiten generar en cada país y entre países, planes, proyectos, normas y procedimientos que regulan el uso, transporte y eliminación de sustancias químicas y desechos peligrosos.<sup>7,10</sup>

La FAO en su informe 2015-2030 indica que «el uso de plaguicidas se ha incrementado considerablemente a lo largo de los últimos 35 años, alcanzando tasas de crecimiento del 4 al 5.4% en algunas regiones». En el futuro se espera el uso de plaguicidas «inteligentes», variedades de cultivos resistentes y métodos ecológicos de control de plagas, llamados enfoques de manejo integrado de plagas (MIP) tengan por objetivo final reducir la dependencia de plaguicidas.<sup>11</sup>

Dentro de la producción agrícola, el número de trabajadores activos a nivel mundial es de 1,300 millones,

lo cual corresponde al 50% de la mano de obra en el mundo. Según las estimaciones de la Oficina Internacional del Trabajo (OIT), un mínimo de 170.000 trabajadores agrícolas muere cada año, siendo víctimas de lesiones graves causadas por accidentes con maquinaria o por envenenamiento con plaguicidas u otros agroquímicos.<sup>12</sup>

Los países en vías de desarrollo, a pesar de algunos esfuerzos en positivo, todavía tienen deficiencias importantes en algunos aspectos del manejo de los plaguicidas, entre estos países destaca Venezuela, aun cuando firmó el Convenio de Estocolmo el 23 de mayo de 2001 y lo ratificó el 03 de enero de 2005, según Gaceta Oficial 38.098, «lo que implica su incorporación a la legislación como Ley Aprobatoria o Ley Supra en el artículo 23 de la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela»<sup>11,13</sup> y en los artículos 127 y 129 del Capítulo IX de los Derechos Ambientales, Ley N° 55 sobre sustancias, materiales y desechos peligrosos en su artículo 7, además de la Norma COVENIN 2709 de 2002.<sup>14</sup>

En cuanto a los eventos de notificación obligatoria en Venezuela, según el boletín epidemiológico de la semana 32 de 2014 que señala entre las principales causas de consulta las intoxicaciones por plaguicidas en 0.01%, existen además 463 casos de intoxicaciones por plaguicidas acumulados hasta el mes de agosto del respectivo año.<sup>15</sup> Cabe destacar que la Federación de Fabricantes de Productos Químicos Agropecuarios AFAQUIMA da seguimiento a los casos de intoxicaciones por el uso de plaguicidas y otros químicos utilizados en las actividades agrícolas, reportando cualquier cambio.<sup>16</sup>

Los principales plaguicidas utilizados hoy día pertenecen al grupo de los carbamatos, organofosforados (OF), tiocarbamatos y piretroides. Los OF y carbamatos causan una inhibición de la acetilcolinesterasa (enzima encargada de degradar la acetilcolina en el espacio sináptico), lo que conduce a una acumulación del neurotransmisor acetilcolina en los receptores muscarínicos y nicotínicos con la consiguiente hiperestimulación del sistema parasimpático, dando como resultado un síndrome colinérgico.<sup>17</sup>

El principal responsable del metabolismo oxidativo de los xenobióticos es la citocromo P-450, específicamente la correspondiente a la subfamilia con interés farmacotoxicológico CYP3A4, que incluye enzimas inducibles por hidrocarburos aromáticos (plaguicidas, herbicidas, solventes) que participan en la fase I del metabolismo de xenobióticos.<sup>18</sup> Estos últimos se incluyen dentro de los llamados biomarcadores de susceptibilidad, los cuales se basan en identificar las diferencias interindividuales que hacen que un individuo sea más susceptible o responda de manera diferente, con mayor riesgo para su salud, frente a diferentes exposiciones ambientales.

Las diferencias entre individuos en la expresión o actividad de las enzimas CYP se deben a factores fisiológicos, patológicos, ambientales y/o genéticos. Estos últimos pueden corresponder a repeticiones nucleotídicas, inserciones, deleciones o polimorfismos de un nucleótido (SNPs), lo que modifica la secuencia aminoacídica de las proteínas codificadas y la expresión génica.<sup>19</sup>

En el presente estudio se evaluó la exposición a OF y carbamatos en trabajadores agrícolas del caserío Capachal de Palmarito de la Colonia Tovar mediante la determinación de la actividad de la colinesterasa plasmática, signos y síntomas y el uso y manejo de plaguicidas. Asimismo, se midieron parámetros hematológicos, bioquímicos de funcionalismo renal y hepático, la geolocalización de los trabajadores, además de la detección de polimorfismo de la isoenzima CYP3A4.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo-correlacional para identificar la prevalencia de sintomatología persistente asociada con exposición a plaguicidas y su relación con los niveles de colinesterasa sanguínea, parámetros hematológicos, bioquímicos de funcionalismo renal y hepático y la expresión de la CYP3A4. El estudio se llevó a cabo entre los meses de junio y octubre de 2017 en la Colonia Tovar, Estado Aragua, Venezuela, a unos 63 km al oeste de la ciudad de Caracas con una población censada por el Consejo Comunal de 57 agricultores. La muestra estuvo representada por un total de 20 trabajadores ocupacionalmente expuestos; mientras que el grupo control estuvo constituido por 10 sujetos del personal que labora en el área administrativa comercial de la ciudad de Valencia, Estado Carabobo-Venezuela, a 160 km aproximadamente al oeste de Caracas. En los dos grupos se trabajó con personas de ambos géneros, con edades comprendidas entre 21 y 58 años que aceptaron participar en el estudio. El criterio de inclusión para la selección de la muestra fue: ser trabajador agrícola expuesto por un periodo no menor de seis meses, con aparente buena condición de salud, sin hábitos psicosociales (fumar, ingesta de alcohol) y respecto al grupo control se tomó en cuenta la zona residencial y actividad laboral del sujeto, alejado de contacto con plaguicidas, en el rango de edad, en aparentes buenas condiciones de salud y sin hábitos psicosociales.

Para llevar a cabo el estudio se aplicaron las normas éticas correspondientes, se incluyó la carta de consentimiento informado, de acuerdo con lo establecido en los principios éticos para la investigación médica en seres humanos de la declaración de Helsinki y el instrumento

aplicado tanto a los trabajadores expuestos como al grupo control fue una entrevista.

Las determinaciones laboratoriales realizadas fueron: niveles de colinesterasa plasmática; parámetros hematimétricos; actividad enzimática de las transaminasas, creatinina y urea.

Para el análisis molecular de la CYP3A4, previamente se efectuó una extracción de ADN genómico a partir de 200  $\mu$ L de sangre total empleando kit comercial (PureLink™ Genomic DNA Mini Kit, Invitrogen USA); posteriormente, para la amplificación se aplicó la técnica de PCR convencional, usando cebadores específicos para las regiones que flanquean los distintos exones descritos.<sup>20</sup>

Los cebadores para PCR fueron diseñados con una temperatura de fusión óptima de 60 °C, con una longitud entre 15-25 nucleótidos. Se seleccionaron cebadores para amplificar parte de la región *up stream* 5' del CYP3A4 y todos los exones flanqueados de ambas regiones de intrones CYP3A4 (exones: EXONA nt1-71, EXONB nt4004-4097, EXONC nt6009-6061, EXOND nt11502-11601, EXONE-F nt13956-14069/14335-14423, EXONG nt15689-15837, EXONH nt16932-17059, EXONI nt17744-17810, EXONJ nt20166-20326, EXONK nt21912-22138, EXONL nt23198-23360, EXONM nt25950-26502). La PCR se llevó a cabo en un volumen total de 25  $\mu$ L, usando la siguiente mezcla de reacción: 12.5  $\mu$ L Platinum Hot Start PCR 2X Master Mix (Invitrogen, USA), 10  $\mu$ M de cada uno de los cebadores, de 100 a 200 ng de ADN genómico y agua libre de nucleasa.

La amplificación se realizó en un termociclador automático (Seeamp™, Seegene, Corea del Sur) con los siguientes parámetros: desnaturalización por 12 min a 93 °C, seguida de 40 ciclos de 30 seg a 94 °C, 30 seg de temperatura de hibridación variable, 2.30 min de extensión a 72 °C y una final por 10 min a 72 °C. Los productos de PCR se analizaron por electroforesis en un gel de agarosa al 2% y se visualizaron en un Transluminador UVP®.

Los eluidos de ADN de las muestras de pacientes y controles fueron trasladadas a través de Biotecnología Lambda desde Venezuela hasta la ciudad de Seúl en Corea del Sur (Laboratorio MacroGen), debidamente empacada y según los lineamientos indicados en las buenas prácticas de laboratorio para el procesamiento de secuenciación de ácidos nucleicos por secuenciación capilar de productos de PCR y análisis bioinformático de los resultados.

Cada muestra se usó como ADN templado para la reacción de amplificación por PCR para la obtención de productos fluorescentes marcados con la implementación de la química BigDye Terminator v 3.1 Cycle Sequencing.

Posteriormente los productos de esta PCR fueron purificados mediante la implementación de columnas de afinidad para la obtención de un producto libre de potenciales interferentes del proceso de detección de fluorescencia.

Los productos de la PCR marcados con fluorescencia fueron analizados mediante tecnología de secuenciación por electroforesis capilar ABI 3730xl System, para la obtención de secuencias de nucleótidos entre 290-1,000 pb aproximadamente.

A cada secuencia se le realizó un análisis bioinformático básico (BlastN) mediante la plataforma del *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine* para conocer el gen de origen de la secuencia y porcentaje de identidad, mediante el alineamiento de la secuencia en estudio con las principales bases de datos a nivel mundial.

Finalmente, cada secuencia fue analizada individualmente mediante un alineamiento directo con la secuencia de referencia del gen CYP3A4 con el algoritmo de MUSCLE y análisis de electroferograma con el software Finch TV.

Durante la entrevista con las personas evaluadas del grupo expuesto realizada en su casa de habitación se hizo la lectura de las coordenadas de geolocalización mediante un equipo GPS Garmin® con señal detectada de al menos ocho satélites y reportada en grados decimales. Estas lecturas se utilizaron para el levantamiento del mapa bidimensional geográfico de los sujetos y sus valores de actividad de colinesterasa.

Todos los datos se analizaron a través del programa estadístico PAST versión 3.19.<sup>21</sup> Se corroboró el ajuste de las variables cuantitativas a la distribución normal mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov, y se obtuvo la media aritmética y la desviación estándar. Las variables cualitativas se presentan en cuadros de distribución de frecuencias absolutas y relativas. Se calcularon medidas de asociación como el coeficiente de correlación de Pearson y se realizó la Prueba t-Student para comparar medias de dos muestras independientes (grupos expuesto y control). Se establecieron comparaciones de proporciones con la prueba Z. La diferencia entre los grupos se consideró significativa a un nivel de  $p < 0.05$ . El mapa de geolocalización se realizó tomando los valores de latitud, longitud y actividad de colinesterasa como valores x, y, z respectivamente y aplicando el método de interpolación octal y suavizado por splines cúbicas para generar una matriz de 100 píxeles cuadrados en los ejes x, y. Los valores de actividad de colinesterasa (coordenada z) se convirtieron a una escala de pseudocolor con tono rojo como valor más

alto y tono azul como el valor más bajo. Esta metodología permitió detectar en la geografía del área estudiada sectores de mayor o menor actividad de colinesterasa de las personas evaluadas.

## RESULTADOS

En el presente estudio se evaluaron 30 individuos adultos de ambos sexos, aparentemente sanos, conformando dos grupos, uno expuesto (GE) y uno control (GC); el GE estuvo conformado por 20 trabajadores domiciliados en el sector Capachal de la Colonia Tovar del Estado Aragua (80% del sexo masculino y 20% femenino); y el GC por 10 trabajadores pertenecientes al personal administrativo de un Automercado de la Ciudad de Valencia, Estado Carabobo (90% del sexo masculino y 10% femenino), sin antecedentes de exposición a plaguicidas y en aparentes buenas condiciones de salud.

El GE presentó una edad promedio de  $40.45 \pm 10.37$  años (rango: de 21 a 58 años) el GC, mostró una edad promedio  $42.20 \pm 8.01$  años, rango de edad de 31 a 54 años y sin antecedentes de exposición a plaguicidas, sin diferencias estadísticamente significativas respecto al promedio de edad de ambos grupos ( $p = 0.644$ ). La antigüedad en años de trabajo, en términos de promedio respecto al número total de trabajadores expuestos fue de  $19.20 \pm 12.98$  años, con un límite inferior a dos años y un límite superior a 50 años.

Con relación a las actividades que ejecutan los trabajadores que componen el GE, 75.0% mezclan y fumigan, sobre otras actividades asociadas ( $Z = 2.85$ ;  $p = 0.002$ ).

Es importante resaltar que los 20 trabajadores expuestos manipulan directamente los plaguicidas y laboran aproximadamente  $4.15 \pm 2.32$  horas diarias, con un valor promedio de antigüedad aplicando plaguicidas de  $19.20 \pm 12.98$  años. Además, se pudo establecer que dichos trabajadores tienen un tiempo promedio por cada ciclo de fumigación de  $6.20 \pm 2.04$  días al mes, realizando dichos ciclos de fumigación 12 veces en el año, lo que daría un estimado de 74 días de fumigación en un año calendario, siendo los de mayor frecuencia de uso Carbamato y Fungicida (*Tabla 1*).

En cuanto al nivel de instrucción de la muestra en estudio en el grupo de trabajadores expuestos, el mayor número culminó la primaria representando 60% y seis trabajadores son bachilleres, lo que corresponde a 30.0%; por el contrario, en el grupo control, 60% son universitarios.

En la *Tabla 2* se observan los promedios y desviación estándar de la actividad de la colinesterasa de los grupos evaluados. Para el GE se observó un valor promedio de

la actividad de la colinesterasa de  $6.4350 \pm 1.2465$  U/L y para el GC un valor promedio de colinesterasa sérica de  $8.2000 \pm 1.8749$  U/L. La media de la actividad de la colinesterasa sérica se encuentra dentro de los parámetros considerados normales (4.970-13.977 U/L) para ambos grupos según la técnica aplicada. Cabe destacar que a pesar de que los valores promedio de la colinesterasa en ambos grupos se ubican dentro de los parámetros norma-

les, 15.0% de los valores de colinesterasa obtenidos en el GE (tres trabajadores) se ubican por debajo del rango de normalidad. Adicionalmente, existe diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.005$ ) entre las medias para el biomarcador de efecto en estudio, esto indica que la exposición a plaguicidas sí afecta los niveles de colinesterasa sérica en los agricultores expuestos a plaguicidas. Cuando se comparan las medias del valor de colinesterasa en el grupo expuesto según el sexo, no existe diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.351$ ).

Según la información suministrada por el grupo estudiado 70% conoce los efectos nocivos para la salud causados por los plaguicidas, 55% conoce el significado del rótulo de los envases y 5% los usa en su hogar (sólo un trabajador que refirió usar piretroide de forma ocasional). Respecto a quien suministró la información sobre el uso de plaguicidas, la mayoría refirió que fue suministrada por los compañeros de labores (55%), 15% por agrotécnico, 15% por un vecino y 15% a través de lectura del folleto.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los signos y síntomas referidos por los trabajadores expuestos fueron: 30% alergias y 30% picazón, con predominio estadísticamente significativo en comparación con los trabajadores del grupo no expuesto ( $Z = 2.21$ ;  $p = 0.01$ ).

En cuanto a las medidas de protección empleadas por los trabajadores expuestos, 100% de ellos las utilizan. Cien por ciento de los trabajadores del grupo expuesto lava la ropa de trabajo aparte de la ropa normal, no ingiere alimentos en la zona de fumigación, se cambia la ropa después de la jornada, usa el uniforme lavado después de la fumigación, cambia los equipos de protección personal cuando están dañados, se lava las manos antes de comer y no se baña en ríos cercanos a su vivienda; 95% se lava las manos inmediatamente después de la jornada, 70% toma agua durante la jornada, 70% se baña inmediatamente después de fumigar y 30% lo hace algunas horas después de fumigar.

Los datos suministrados por los trabajadores demuestran que 70% guarda los plaguicidas en un depósito aislado; 5% quema el envase usado sin lavado previo, 40% lo entierra con lavado previo y 40% lo quema y

**Tabla 1:** Tipos de insecticidas que usan los trabajadores expuestos a plaguicidas.

Insecticida/grado de toxicidad	n*	%
Karate (fungicida/lb)	11	55.0
Mercamil (carbamato/la)	11	55.0
Bravo 500 (fungicida/lb)	10	50.0
Folpán (fungicida/IV)	7	35.0
Pyrene (OF/II)	5	25.0
Curacrón (OF/II)	5	25.0
Captán (fungicida/lb)	4	20.0
Curazín (fungicida/III)	4	20.0
Paratión (OF/la)	3	15.0
Malatión (OF/III)	3	15.0
Amidor (OF/III)	3	15.0
Fulgor (carbamato/III)	3	15.0
Gramonzón (herbicida/II)	3	15.0
Manzate (fungicida/III)	3	15.0
Danol (OF/la)	2	10.0
Difós (OF/IV)	2	10.0
Triazol (fungicida/II)	1	5.0
Score (fungicida/III)	1	5.0
Curacarb (fungicida/III)	1	5.0
Fugitane (OF/IV)	1	5.0
Kuik (carbamato/lb)	1	5.0
Glifosán (herbicida/IV)	1	5.0
Sumo (insecticida/IV)	1	5.0
Clorfluazuro (insecticida/IV)	1	5.0
Drago (piretroide/II)	1	5.0

OF = organofosforados.  
\* Número de trabajadores con respuesta afirmativa.  
Fuente: Entrevista realizada.

**Tabla 2:** Actividad de la colinesterasa en el grupo expuesto a plaguicidas y grupo control.

Colinesterasa	n	Media $\pm$ DE	Mín.	Máx.	p*
Grupo expuesto	20	$6.4350 \pm 1.2465$	4.20	8.50	0.005
Grupo control	10	$8.2000 \pm 1.8749$	6.00	12.40	

DE = desviación estándar. \* Prueba t de Student. Fuente: Entrevista realizada.

entierra con lavado previo; 10% acumula los envases en un vertedero de basura, 5% lo acumula en el almacén y en el vertedero de basura.

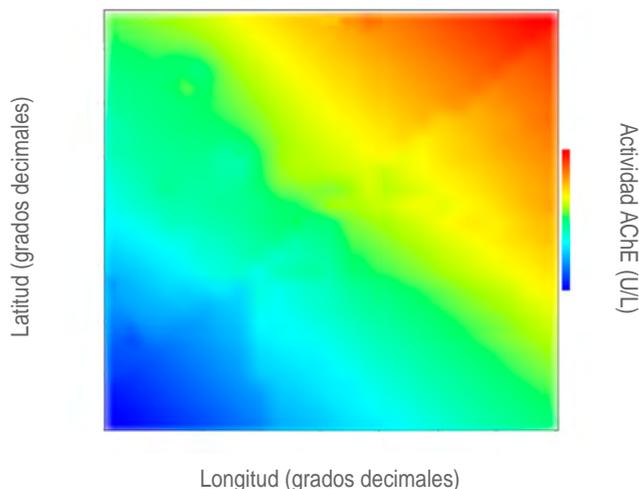
Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los valores de hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, monocitos y triglicéridos al comparar las medias de los GE y GC (Tabla 3).

Se evidenció que existe correlación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), con la urea, de hecho, una correlación positiva media y estadísticamente significativa ( $R = 0.500$ ;  $p = 0.025$ ) y una correlación positiva débil y estadísticamente significativa entre la colinesterasa y la TGP ( $R = 0.455$ ;  $p = 0.044$ ).

En los 30 trabajadores evaluados la expresión genética de la CYP3A4 estuvo presente para el Exon A, Exon E y Exon M, para una prevalencia de 100% en ambos grupos. El Exón F se expresó en 83.3% de la muestra, con diferencias estadísticamente significativas entre las prevalencias ( $Z = 2.94$ ;  $p = 0.001$ ). El Exón K estuvo presente en 86.7% del total estudiado, sin diferencias estadísticamente significativas ( $Z = 0.19$ ;  $p = 0.42$ ). El Exón H estuvo presente sólo en un trabajador expuesto (3.3% de la muestra), sin diferencias significativas respecto a los no expuestos ( $Z = 0.36$ ;  $p = 0.35$ ).

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de acetilcolinesterasa en

los grupos expuesto y no expuesto según la presencia o ausencia de los exones F, H y K ( $p > 0.05$ ), ni al comparar las medias de los parámetros hematimétricos y bioquímicos estudiados en los grupos expuesto y no expuesto según la presencia de los exones mencionados. Tampoco hubo correlaciones estadísticamente significativas entre

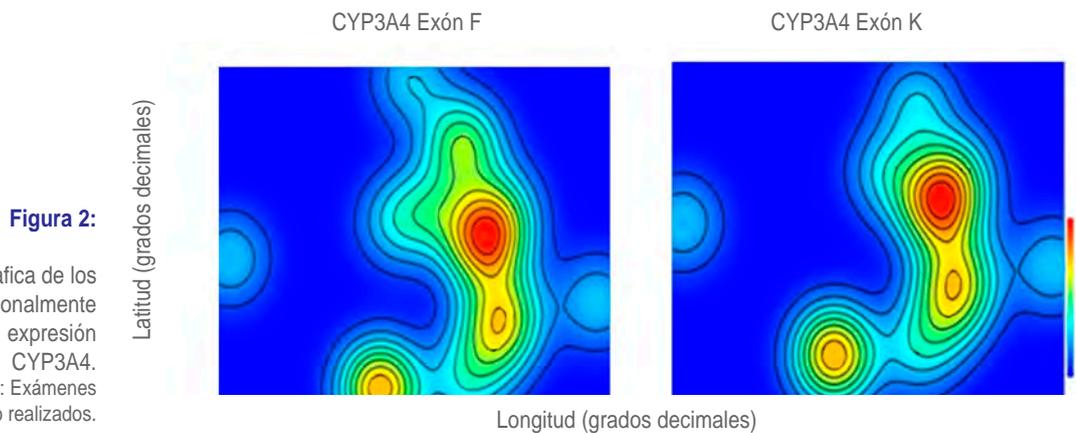


**Figura 1:** Localización geográfica de los expuestos ocupacionalmente a plaguicidas vs. actividad de la colinesterasa. Fuente: Exámenes de laboratorio realizados.

**Tabla 3:** Parámetros hematimétricos y bioquímicos de ambos grupos en estudio.

Parámetros hematimétricos y bioquímicos	Grupo expuesto		Grupo control		p	Valores de referencia
	n	Media ± DE	n	Media ± DE		
Hemoglobina (g/dL)	20	15.5 ± 1.0973	10	14.02 ± 1.1669	0.002	12.0-16.0
Hematocrito (%)	20	46.95 ± 3.9204	10	42.5 ± 2.9097	0.004	40.0-50.0
Hemáties (x 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	20	5.12 ± 0.3319	10	5.102 ± 0.5016	0.874	4.0-5.50
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	20	6.99 ± 1.8123	10	6.00 ± 1.3646	0.138	4.0-10.0
VCM (fL)	20	91.62 ± 4.9629	10	83.83 ± 7.5761	0.020	82-95
CHCM (g/dL)	20	33.05 ± 0.8204	10	32.97 ± 1.0499	0.809	31.5-35.5
HCM (pg)	20	30.28 ± 1.6897	10	27.67 ± 3.0313	0.005	27-32
Linfocitos (%)	20	33.05 ± 6.2532	10	35.90 ± 4.8408	0.218	17.0-48.0
Monocitos (%)	20	3.20 ± 2.0672	10	6.10 ± 2.6012	0.002	0-8
Eosinófilos (%)	20	2.90 ± 2.2918	10	2.70 ± 1.0593	0.746	0-6
Neutrófilos (%)	20	59.85 ± 7.4358	10	55.3 ± 5.4782	0.098	43.0-76.0
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	20	220.95 ± 36.5894	10	235.8 ± 38.9638	0.314	150-450
Urea (mg/dL)	20	27.14 ± 9.9538	10	32.78 ± 23.0632	0.353	15.0-45.0
Creatinina (mg/dL)	20	0.75 ± 0.1496	10	0.86 ± 0.1574	0.076	0.5-1.4
TGO/AST (U/L)	20	28.80 ± 9.0588	10	31.00 ± 8.3133	0.525	0-40.0
TGP/ALT (U/L)	20	28.87 ± 12.8328	10	37.30 ± 11.5185	0.091	0-38.0

DE = desviación estándar; VCM = volumen corpuscular medio; CHCM = concentración de hemoglobina corpuscular media; TGO/AST = aspartato aminotransferasa; TGP/ALT = alanina aminotransferasa. Fuente: Entrevista realizada.



los valores de colinesterasa y la presencia de los exones F, H y K. No se evidenciaron correlaciones estadísticamente significativas entre los valores de colinesterasa y la sintomatología ni entre la expresión de exones y la sintomatología, entre los trabajadores expuestos ocupacionalmente a los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa.

El exón expresado con mayor frecuencia fue el M, tanto en el grupo control (100%) como en el grupo expuesto (81.8%). El hallazgo más frecuente en el grupo control fue la variante alélica intrónica A>G 30,834 (heterocigoto) 75% y en el grupo expuesto fue la variante alélica UTR T>A 1,787 (heterocigoto) 36.4%, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ).

La localización geográfica del estudio en los pacientes con baja actividad de colinesterasa fue al suroeste del caserío agrícola Capachal de Palmarito, lo cual sugiere que esta área tiene una actividad agrícola intensa y por ende mayor uso de plaguicidas inhibidores de la colinesterasa, en comparación con las restantes áreas en el mapa (Figura 1).

En los mapas de geolocalización de densidad de pacientes expuestos a plaguicidas con expresión del exón F (izquierda) o K (derecha) en el área estudiada, la escala de pseudocolores indica la mayor (roja) o la menor (azul) densidad relativa (unidades arbitrarias) de pacientes con expresión de cada exón (Figura 2).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron 30 individuos adultos de ambos sexos, aparentemente sanos, conformando dos grupos, uno expuesto (GE) y uno control (GC); una situación similar en la media del grupo expuesto fue presentada por Cárdenas y colaboradores (2010) en su estudio realizado en Colombia, del total de trabajadores participantes 78.9% eran hombres y 21.1% mujeres con rango de edad entre 18 y 40 años en ambos sexos

expuestos a plaguicidas.<sup>22</sup> En 2015 se llevó a cabo otro estudio con una edad media para individuos del grupo expuesto de  $39.6 \pm 10.8$ , similar a los valores reportados por este estudio.<sup>23</sup>

La antigüedad en años de trabajo de los pacientes expuestos con límite inferior a dos años hasta un límite superior a 50 años, promedio de horas diarias de trabajo de  $4.15 \pm 2.32$  y un valor promedio de antigüedad aplicando plaguicidas de  $19.20 \pm 12.98$ , años ejecutando actividades de mezcla y fumigación en 75% de los encuestados y un promedio de tiempo de fumigación de  $6.20 \pm 2.04$  días al mes. Estos datos coinciden con los resultados encontrados por Gómez y su equipo (2010)<sup>24</sup> y por Toro-Osorio y colegas (2017).<sup>25</sup>

En relación al estudio, 60% de los encuestados tienen un nivel de primaria completo y 30% son bachilleres. Por el contrario, el estudio de Castiblanco en 2014, 72.1% ha alcanzado la secundaria y tan sólo 5% es profesional y cuenta con maestría.<sup>26</sup>

El valor de colinesterasa de los grupos evaluados fue en promedio para el grupo expuesto de  $6.4350 \pm 1.2465$  U/L y para el grupo control un valor promedio de  $8.2000 \pm 1.8749$  U/L, detectándose diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre las medias para el biomarcador de efecto en estudio. Similares resultados se obtuvieron de los estudios de Castiblanco (2014) y Matheus y colaboradores (2017), reportándose diferencias significativas con una  $p < 0.01$  y  $p < 0.000$  respectivamente,<sup>26,27</sup> lo que permite inferir que al mantenerse condiciones hostiles o de estrés en los individuos se esté dando una estimulación del sistema metabólico como una primera respuesta adaptativa al ambiente; esta respuesta adaptativa fue descrita por primera vez por Kashyap en 1984 y luego fue nuevamente reportada por García y su equipo (2015), quienes establecieron que ante una exposición crónica a plaguicidas, el sistema

metabólico responde con un incremento de la actividad enzimática con el fin de establecer nuevamente el equilibrio del sistema;<sup>27,28</sup> en cambio en el estudio de Toro-Osorio y colegas (2017) no existe diferencia significativa en los niveles de exposición a plaguicidas entre los agricultores estudiados.<sup>25</sup>

Los plaguicidas más utilizados por los trabajadores de este estudio son del tipo organofosforados y carbamatos; dentro del grupo de los organofosforados predominan: 25% Pyrine, 25% Curacrón, 15% Paratión, 10% Danol, de categorías II y Ia (moderadamente tóxico y extremadamente tóxico respectivamente), y en el caso de los Carbamatos los más empleados fueron: 55% Mercamil, 15% Fulgor, 5% Kuik, de categoría Ia, III y Ib, extremadamente, moderadamente y altamente tóxico, respectivamente. Estos datos tienen concordancia con los aportados por estudios de Gómez y colaboradores (2010) y Toro y su equipo (2017), los organofosforados son los insecticidas más utilizados para el control de plagas en los cultivos, tanto a nivel internacional como en Venezuela, éstos junto con los carbamatos son los frecuentes involucrados en intoxicaciones en todo el mundo.<sup>24,25</sup> Sin embargo, según la información suministrada por el grupo estudiado de Capachal de Palmarito, 70% conoce los efectos nocivos para la salud causada por los plaguicidas que utilizan.

Para este estudio, 95% de los trabajadores recibió instrucciones para el manejo de los plaguicidas, 55% conoce el significado del rótulo de los envases en los que se expende el plaguicida y 5% usa plaguicidas en su hogar. Respecto a quién suministró la información sobre el uso de plaguicidas, la mayoría refirió que fue suministrada por los compañeros de labores (55%), 15% por agrotécnico, 15% por un vecino y 15% a través de lectura del folleto, situación similar a la presentada por Duran y colegas (2017), quienes reportan un porcentaje significativo de agricultores que emplean plaguicidas sin ninguna capacitación formal previa, lo cual representa un enorme riesgo, ya que es un tema muy amplio y de alta complejidad.<sup>29</sup>

Los trabajadores agrícolas, la mayoría de bajo nivel sociocultural, no utilizan las debidas medidas de protección, ya sea por falta de conocimiento, descuido o porque las empresas no proveen del equipamiento necesario a sus trabajadores, planteamientos que hacen considerar, junto a otros, a la agricultura como una de las actividades más peligrosas, según la OIT, ya que genera trabajo físico excesivo, estrés psicológico, desequilibrios en el ritmo del trabajo y por consiguiente mayores riesgos de accidentes y enfermedades por exposición sin control al uso excesivo de plaguicidas, sin periodos de carencia, lo que se traduce como explotación laboral, considerada por la OIT como la nueva forma de esclavitud del siglo XXI.<sup>30</sup>

Siguiendo con el punto relacionado con el manejo adecuado de la información para el uso correcto de plaguicidas, en este estudio sólo 70% de los trabajadores toman agua durante la jornada, 30% lo hace horas después de culminar la fumigación, resultados comparables con el estudio de Toro y colaboradores (2017),<sup>25</sup> al igual que los reportados por Cárdenas y su equipo.<sup>22</sup> El incumplimiento de estas medidas higiénicas propician la presencia de síntomas asociados con la exposición a plaguicidas, mezclas de solventes orgánicos y metales pesados, por lo cual resulta interesante plantear la aplicación de una batería de test neuroconductuales para detectar precozmente los posibles efectos neuropsicomotorales de los plaguicidas en los sujetos estudiados.<sup>31,32</sup> El estudio llevado a cabo por Muñoz (2011) refirió la prevalencia en toda la muestra en estudio del síndrome muscarínico.<sup>33</sup>

Los datos suministrados por los trabajadores demuestran que 70% guarda los plaguicidas en un depósito aislado, 40% de los agricultores del estudio queman y entierran el envase usado con lavado previo y 40% sólo lo entierra sin tratamiento; similares porcentajes refleja el trabajo de Varona y colegas (2016); en cambio García y colaboradores (2006) refieren que la mayoría del grupo expuesto almacena correctamente los plaguicidas.<sup>30,34</sup>

Respecto a los resultados de los exámenes de laboratorio practicados, todos los parámetros se encuentran dentro de los valores normales. Se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, los valores de hemoglobina, hematocrito, VCM y HCM y monocitos pueden justificarse por la diferencia de altura con respecto al lugar de residencia tanto del grupo expuesto como del grupo control. Sin embargo, en estudios realizados por Ahmadi y su equipo (2018), los resultados fueron contrarios a los expuestos en este estudio, pudiendo asociar estos hallazgos con daños oxidativos, y presencia de citoquinas inflamatorias inducidas por la presencia de xenobióticos.<sup>35</sup>

A nivel renal, con la urea se evidenció correlación estadísticamente significativa, analito de suma utilidad a los fines de determinar una alteración en la función renal debida a una disminución en la capacidad del organismo para eliminar sustancias químicas potencialmente genotóxicas, incrementando por tanto el riesgo de daño genético y enfermedades asociadas al mismo; sin embargo, estudios llevados a cabo por Lebov y colegas (2016) indican que se requieren de estudios epidemiológicos adicionales para confirmar el efecto nefrotóxico y desarrollo de posteriores patologías renales por exposición.<sup>36</sup>

Es importante resaltar que la diferencia significativa entre los dos grupos para los valores de TGP pueden estar relacionados al hecho de que los plaguicidas se metabo-

lizan en el hígado y dicha enzima es específica en este órgano, lo que facilita la identificación de hepatopatías y de otros padecimientos. En este contexto, nuestros resultados concuerdan con lo reportado por otros autores, los plaguicidas organofosforados y carbamatos dañan al hígado durante las intoxicaciones subaguda y crónica, debido a la generación de estrés oxidante caracterizado por lipoperoxidación membranal de los hepatocitos, disminución de la síntesis de ATP, daño estructural y necrosis celular, incremento en el depósito de lípidos y disminución de glucógeno.<sup>37</sup>

La metodología de geolocalización descrita en el presente estudio permitió detectar el predominio de sujetos con baja actividad colinesterásica en el cuadrante suroeste del caserío agrícola Capachal de Palmarito, lo cual sugiere que esta área tiene una actividad agrícola intensa y coincide con su residencia, por ende, mayor uso de plaguicidas inhibidores de la colinesterasa en comparación con las restantes áreas en el mapa.

Diversos estudios sugieren que las diferencias en la expresión de la CYP constituyen una de las principales fuentes de variabilidad interindividual en la respuesta a xenobióticos. En este contexto, el presente estudio puso en evidencia la expresión del Exón F de la CYP3A4 en 100% de los expuestos a plaguicidas a diferencia del 50% de expresión del mismo gen en los no expuestos y la expresión del Exón H de la prenombrada isoforma en un paciente expuesto ocupacionalmente para la metabolización del mismo xenobiótico. Por lo expuesto anteriormente, diferencias en la regulación, expresión y actividades de las enzimas de la CYP en fase I y II del metabolismo pueden ser factores para definir la susceptibilidad del individuo y podrían contribuir a los efectos en la salud en el caso de exposiciones a plaguicidas a largo plazo, lo cual debería tenerse en cuenta en futuros estudios a fin de mejorar la predicción de tales efectos; dichos resultados coinciden con los reportados por otros investigadores.<sup>38</sup>

Los resultados del estudio de geolocalización para la expresión de los exones de la isoforma CYP3A4 sugieren una densidad aumentada de pacientes expuestos con expresión de exones F y K incrementada en el sector nororiental del área estudiada con diferencias en las densidades para cada uno de estos exones. Estos resultados de densidad podrían ser el resultado de una mayor exposición a plaguicidas en estas áreas, a una mayor agrupación de estos pacientes o a una combinación de ambos factores, pero en cualquiera de estas situaciones requiere evaluar la posibilidad de reubicación de los sitios de vivienda.

Las variantes alélicas encontradas para CYP3A4 en la presente investigación fueron consultadas en las bases de

datos ClinVar y Genebank,<sup>16,39</sup> dichas variantes no están relacionadas con la exposición o efecto del xenobiótico en el genotipo de los individuos estudiados,<sup>39</sup> la razón puede deberse a una función en forma concertada de la CYP3A4 con la glicoproteína P (Gp-P) para reducir la concentración intracelular de xenobióticos; la Gp-P proteína transmembrana que contribuye a la disminución de la absorción y un aumento de la eliminación del xenobiótico. Es por ello que la expresión conjunta del CYP3A4 y de la Gp-P puede tener un papel sinérgico de protección y un papel importante en la modulación de la expresión de la CYP3A4;<sup>40</sup> sin embargo, según investigaciones recientes, se requiere una caracterización más amplia y sistemática de esta relación, tomando en cuenta los posibles polimorfismos del transportador, los efectos de mezclas de plaguicidas y los llamados factores fisiológicos del individuo expuesto.<sup>41</sup>

## REFERENCIAS

1. Torres D, Capote T. Agroquímicos un problema ambiental global: uso del análisis químico como herramienta para el monitoreo ambiental. *Ecosistemas*. 2004; 13 (3): 2-6.
2. Morell I, Hernández F. El agua en Castellón. Un reto para el siglo XXI. España: Universitat Jaume I; 2000. ISBN 84-8021-333-7.
3. Correa A. Manual de registro de plaguicidas para Centroamérica [Libro en línea]. FAO; 2011. [Consulta 06 de noviembre de 2016] Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/019/as399s/as399s.pdf>
4. FAO. Bonn: La FAO lanza una guía para adaptar la agricultura al cambio climático. 2017. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2017/11/1421982:Wg38vtLibIU>.
5. FAO. Boletín informativo. 2018. Disponible en: <http://www.fao.org/climatechange/epic/que-hacemos/que-es-la-agricultura-climaticamente-inteligentemente/es/Wqp9PujOUdV>.
6. FAO. Boletín informativo 2019. [Consulta 08 de noviembre de 2019] Disponible en: <http://www.fao.org/news/story/es/item/180993/icode/>
7. FAO y OMS. Las nuevas directrices sobre plaguicidas pretenden suprimir más rápidamente las toxinas peligrosas. Roma: 2016. Disponible en: <http://www.fao.org/news/story/es/item/414021/icode/>
8. Androustopoulos V, Kanavouras K, Tsatsakis K. Role of paraoxonase 1 (PON1) in organophosphate metabolism: Implications in neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011; 256: 418-424.
9. PNUMA. Los Convenios sobre productos químicos y desechos peligrosos. 2004. Disponible en: <http://archive.basel.int/pub/threeConventions-s.pdf>
10. Marrero S, González S, Guevara H, Eblen A. Evaluación de la exposición a organofosforados y carbamato en trabajadores de una comunidad agraria. *Comunidad y Salud*. 2017; 15 (1): 30-41.
11. FAO. Agricultura mundial hacia los años 2015/2030, estudio de la FAO. Roma, Italia: 2010. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/004/y3557s/y3557s00.htm>
12. Programa de Seguridad y Salud en el Trabajo y Medio Ambiente. Departamento de la Protección del Trabajo. Oficina Internacional del Trabajo OIT. Seguridad y salud en la agricultura. Ginebra, Suiza: 2000. Disponible en: [http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed\\_protect/@protrav/@safework/documents/publication/wcms\\_117460.pdf](http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed_protect/@protrav/@safework/documents/publication/wcms_117460.pdf)

13. Gil M. Proyecto Internacional de Eliminación de los COP. Informe Ciudadano de la Situación de los Contaminantes Orgánicos Persistentes en Venezuela. Fundación Aguaclara; 2006. Disponible en: <http://docplayer.es/15000477-Informe-ciudadano-de-la-situacion-de-los-contaminantes-organicos-persistentes-en-venezuela.html>
14. Comisión Venezolana de Normas Industriales (Ministerio de Fomento). Norma Venezolana. Caracas: FONDONORMA; 2002. COVENIN: 2709.
15. Ministerio del Poder Popular para el Ambiente (MINAMB) y la Organización de Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONU DI). Plan Nacional de implantación del Convenio de Estocolmo sobre los COP. Caracas-Venezuela: 2013.
16. Gil M. Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas en México y Latinoamérica. Proyecto Internacional de Eliminación de los COP. Informe Ciudadano de la Situación de los Contaminantes Orgánicos Persistentes en Venezuela. Caracas: 2006.
17. Repetto M, Repetto G. Toxicología fundamental. 4a edición. Ediciones Díaz Santos; 2009.
18. Buratti F, Testai E. Evidences for CYP3A4 autoactivation in the desulfuration of dimethoate by human liver. *Toxicology*. 2007; 241 (1-2): 33-46.
19. Fleitas L, Durán N, Miranda C, Lee K, Quiñones L. Estudio de polimorfismos genéticos en CYP3A4 y CYP2D6, y su papel en la susceptibilidad a cáncer de mama. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 2013; 24: 95-104.
20. Berno G, Zaccarelli M, Gori C, Tempestilli M, Antinori A, Perno C et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human CYP3A4 and CYP3A5 genes: potential implications for the metabolism of HIV drugs. *BMC Medical Genetics*. 2014; 15: 76.
21. Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica*. 2001; 4 (1): 9. Disponible en: [http://palaeo-electronica.org/2001\\_1/past/issue1\\_01.htm](http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm)
22. Cardenas O, Silva E, Morales L, Ortiz J. Uso de plaguicidas inhibidores de acetilcolinesterasa en once entidades territoriales de salud en Colombia, 2002-2005. *Biomédica*. 2010; 30 (1): 95-106.
23. Rosales J. Uso de marcadores genotoxicológicos para la evaluación de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados. *An Fac Med*. 2015; 76 (3): 247-252.
24. Gómez M, Cáceres J. Toxicidad por insecticidas organofosforados en fumigadores de Campaña contra el Dengue, estado Aragua, Venezuela 2008. *Bol Mal Salud Amb*. 2010; 50 (1): 119-125. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/bmsa/v50n1/art12.pdf>
25. Toro B, Rojas A, Díaz J. Niveles de colinesterasa sérica en caficultores del Departamento de Caldas, Colombia. *Rev Salud Publica*. 2017; 19 (3): 318-324.
26. Castiblanco A. Caracterización de la actividad enzimática y polimorfismo genéticos de butirilcolinesterasa (BCHE) en una población de trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de colinesterasa en el municipio de Soacha 2014 [Tesis Magister en Toxicología]. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia. Instituto de Biotecnología. Departamento de Toxicología. Facultad de Medicina; 2014.
27. Matheus T, Aular Y, Bolaños A, Fernández Y, Barrios E, Hung M. Actividad de butirilcolinesterasa y micronúcleos en trabajadores agrícolas expuestos a mezcla de plaguicidas. *Salud de los Trabajadores*. 2017; 25 (1): 23-26.
28. García R, Parrón T, Requena M, Alarcón R, Tsatsakis A, Hernández A. Occupational pesticide exposure and adverse health effects at the clinical, hematological and biochemical level. *Life Sciences*. 2015; 145: 274-283.
29. Duran A, González M, Vargas G, Mora D. Situaciones de riesgo potencial relacionadas con la aplicación de agroquímicos en los sistemas hortícolas. *Agronomía Costarricense*. 2017; 41 (2): 67-77.
30. Organización Internacional del Trabajo (OIT). Los Convenios de la OIT sobre seguridad y salud en el trabajo: una oportunidad para mejorar las condiciones y el medio ambiente de trabajo. Publicaciones, Centro Internacional de Formación de la OIT 2009. Disponible en: [http://www.ilo.org/buenosaires/publicaciones/WCMS\\_BAI\\_PUB\\_118/lang-es/index.htm](http://www.ilo.org/buenosaires/publicaciones/WCMS_BAI_PUB_118/lang-es/index.htm)
31. Otero G, Porcayo R, Aguirre D, Pedraza M. Estudios neuroconductuales en sujetos laboralmente expuestos a plaguicidas. *Rev Int Contaminación Ambiental*. 2000; 6 (2): 67-74.
32. Caraballo M, Blanco G. Evaluación neuropsicológica de trabajadores expuestos a solventes orgánicos en una empresa de transporte público. *Revista Facultad de Medicina*. 2005; 28 (1): 79-88.
33. Muñoz M. Aspectos bioéticos en el control y aplicación de plaguicidas en Chile. *Acta Boeth [Internet]*. 2011; 17 (1): 95-104. Disponible en: [www.revistas.uchile.cl/index.php/AB/article/download/15683/16154](http://www.revistas.uchile.cl/index.php/AB/article/download/15683/16154)
34. Varona M, Díaz S, Briceño L, Sánchez C, Torres C, Palma R et al. Determinantes sociales de la intoxicación por plaguicidas entre cultivadores de arroz en Colombia. *Rev Salud Publica*. 2016; 18 (4): 617-629.
35. Ahmadi N, Mandegary A, Jamshidzadeh A, Mohammadi M, Mohammadi M, Salari E et al. Hematological abnormality, oxidative Stress and genotoxicity induction in the Greenhouse Pesticide Sprayers. *Toxics*. 2018; 6 (1): 1-15.
36. Lebov J, Engel L, Richardson D, Hogan S, Hoppin J, Sadler D. Pesticide use and risk of en-stagerenal disease among licensed pesticide applicators in the agricultural health study. *Occup Environ Med*. 2016; 73 (1): 3-12.
37. Fuentes V, Quezada C, Martínez M, Jaramillo F, Rodríguez L, Jaramillo F et al. Hepatotoxicidad subaguda y crónica producida por el plaguicida paratión-metilico en la rata. *Rev Mex Cienc Farm*. 2011; 42 (3): 50-59.
38. Piperakis S, Petrakou E, Tsilimigakis S, Sagnou M, Monogiudis E, Haniotakis G et al. Biomonitoring with the comet assay of Greek greenhouse workers exposed to pesticides. *Environ Mol Mutagen*. 2003; 41 (2): 104-110.
39. National Center for Biotechnology Information (NCBI). U.S. National Library of Medicine; 2016. [Consulta 26 de noviembre de 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
40. Peralta G, Sánchez M, Echeverría S, Valdizan E, Armijo J. Glucoproteína P e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 (3): 150-159.
41. Guéniche N, Bruyere A, Le Vée M, Fardel O. Implication of human drug transporters to toxicokinetics and toxicity of pesticides. *Pest Manag Sci*. 2019; 76 (1): 18-25.



# Virus de Mayaro. ¿La nueva amenaza?

## Mayaro virus. The new threat?

Barba Evia José Roberto\*

### Palabras clave:

Arbovirus, virus de Mayaro, zoonosis.

### Keywords:

Arbovirus, Mayaro virus, zoonosis.

\* Coordinador clínico de turno de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Responsable Sanitario del Banco de Sangre del Instituto Médico Panamericano, S.A. de C.V.

### Correspondencia:

**Dr. José Roberto Barba Evia**

Calle 37 A, Núm. 318, entre 24 y 26. Fraccionamiento Monte Albán, 97114, Mérida Yucatán, México.

**E-mail:** dr\_barba@hotmail.com

### Recibido:

21/02/2020

### Aceptado:

13/03/2020



### RESUMEN

Desde el año 2000, nuestro país se ha visto afectado por brotes de algunos arbovirus, principalmente por aquellos que causan dengue (DENV), chikunguña (CHIKV) y zika (ZIKV), los cuales, a partir de que han sido detectados los primeros casos, no ha sido posible su erradicación. De la misma manera, como ya ocurrió con los virus antes mencionados, el virus causante de la fiebre Mayaro (MAYV) es, sin duda alguna, otra potencial amenaza para introducirse y establecerse en México, principalmente debido a que las infecciones virales transmitidas por vectores artrópodos hematófagos (los cuales en su gran mayoría son mosquitos de diversas especies) son difíciles de controlar y de evitar su propagación, pues el hábitat de estos vectores es muy amplio, por lo que sólo es posible contener su reproducción a través de programas de fumigación, así como educando a la población afectada mediante la adopción de medidas preventivas que consisten básicamente en la eliminación de objetos que acumulen agua, así como el uso de mosquiteros. Es difícil conocer la incidencia de la fiebre de Mayaro en la población mexicana, debido, por una parte, a que esta infección presenta un cuadro clínico similar a otros virus de la familia *Togaviridae*, en especial, del género *alphavirus*, lo que puede generar un subregistro de casos principalmente por la falta de confirmación del agente causal (mediante resultados de serología infecciosa) y, por otra parte, está la corta duración de la viremia en esta infección, lo cual puede limitar la utilidad del laboratorio clínico.

### ABSTRACT

Since 2000, our country has been affected by outbreaks of some arboviruses, mainly those that cause dengue (DENV), chikunguña (CHIKV) and zika (ZIKV), which once the first cases were detected has not been possible eradication. In the same way as with the aforementioned viruses, the virus causing Mayaro fever (MAYV) is undoubtedly another potential threat to be introduced and established in Mexico, this mainly due to viral infections transmitted by arthropod vectors hematophages (which are mostly mosquitoes of various species), are difficult to control and prevent their spread, mainly because the habitat of these vectors is very wide, so it is only possible to contain their reproduction through programs of fumigation, as well as educating the affected population by adopting preventive measures that basically consist in the elimination of objects that accumulate water as well as the use of mosquito nets. On the other hand, it is difficult to know the incidence of Mayaro fever in the Mexican population, on the one hand because this infection presents a clinical picture similar to other viruses of the *Togaviridae* family, especially of the genus *alphavirus*, which can lead to under-registration of cases mainly due to the lack of confirmation through results of infectious serology that confirms or discards the causative agent, and on the other hand there is the short duration of viremia in this infection, which may limit the usefulness of the clinical laboratory.

### INTRODUCCIÓN

Actualmente, la presencia de enfermedades emergentes desmiente la utopía acerca de la «conquista definitiva de la enfermedad infecciosa», lo que deja en claro que hay deficiencias en la prevención, manejo y solución de éstas. Gran parte de estas enfermedades emergentes son la zoonosis, término que se refiere a que el agente patógeno causante de la enfermedad (bacterias, virus, parásitos y, en raras ocasiones, hongos) tiene un reservorio en un animal silvestre y, a partir de éste, se puede transmitir directamente al ser humano o a los

animales domésticos, los que, a su vez, pueden también transmitirlo al humano. Alrededor del 62% de los patógenos humanos son de origen zoonótico, cuyo grueso de las enfermedades emergentes son los de origen animal. Los patógenos zoonóticos emergentes con respecto a su transmisión a los humanos pueden dividirse en dos grupos: el primero se caracteriza con transmisión como un evento raro, mientras que el segundo grupo abarca aquellos patógenos que se transmiten directamente o a través de vectores a la población humana, siendo los animales silvestres casi siempre el reservorio de la infección.<sup>1</sup>

A partir de lo antes mencionado, desde el año 2000 y durante los últimos 20 años, México se encuentra en lucha constante contra las enfermedades infecciosas transmitidas por vector, ya que está presente la infección por el dengue (DENV) con la presencia de brotes anuales; para finales de 2014, se reportaron los primeros casos de infección por chikunguña (CHIKV), y para 2015, los primeros casos de y zika (ZIKV).<sup>2</sup>

Los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) son un grupo taxonómicamente heterogéneo que se componen por más de 500 virus. Aproximadamente de éstos, 150 causan enfermedad en los humanos, debido a que son transmitidos entre vertebrados susceptibles a través de una gran variedad de vectores artrópodos hematófagos como mosquitos, garrapatas, pulgas, entre otros. Por la razón expuesta antes, es que la arbovirosis se ha convertido en un dilema mundial muy difícil de controlar, debido a que los vectores transmisores de estas enfermedades, principalmente los mosquitos, se encuentran distribuidos por todo el mundo, siendo muy complejo limitar su reproducción y distribución, pues solamente se ha logrado restringir mediante el uso de insecticidas, así como por las medidas de prevención a través de la educación en las comunidades afectadas.<sup>3-6</sup>

La mayoría de los arbovirus clínicamente significativos provienen de tres familias principales: *Togaviridae*, *Flaviviridae* y *Bunyaviridae* (Figura 1). Una manera de clasificar a estos virus es de acuerdo con el tipo de síndrome que ocasionan al ser humano (Figura 2).<sup>3-6</sup>

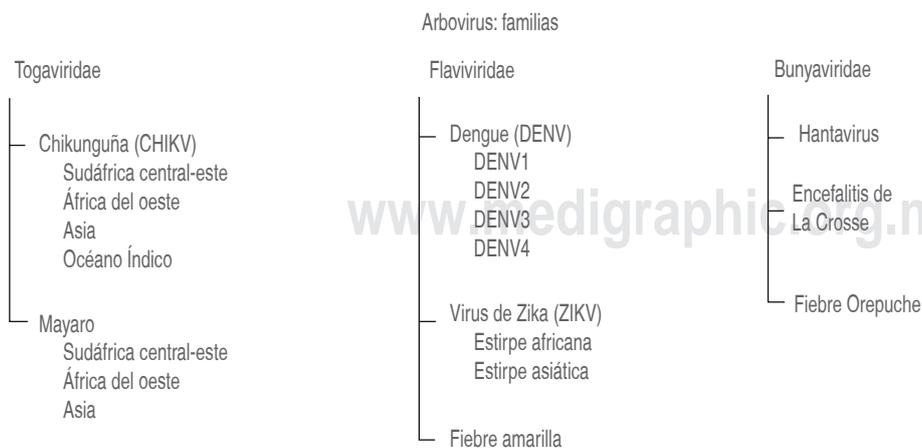
En las últimas décadas, los virus de la familia *Togaviridae* y, en especial los que pertenecen al género alfavirus, han sido objeto de múltiples estudios, debido a su potencial como agentes causales de ciertas zoonosis (algunas de las cuales han generado epizootias y epidemias recurrentes). Los alfavirus tienen una amplia

distribución en todos los continentes, excepto la Antártida. En humanos, los alfavirus causan una variedad de enfermedades que van desde síndromes inespecíficos parecidos a la gripe y que pasan por la artritis o la erupción cutánea hasta la encefalitis severa, los cuales pueden llegar a ser incluso fatales. Además de causar enfermedades humanas graves, estos virus producen epizootias acompañadas de altas tasas de mortalidad en equinos y en otros animales domésticos. La emergencia y reemergencias de las zoonosis causados por estos virus se debe a ciertos factores conocidos, como mutaciones ocurridas entre hospederos y antrópicas (cambios en el uso de la tierra por actividades turísticas y económicas), cambio climático, crecimiento poblacional, malas condiciones sanitarias, alteración de los ecosistemas, deforestación, desplazamiento de poblaciones, así como la invasión de humanos y animales domésticos en los hábitats de los artrópodos transmisores.<sup>3,7-9</sup>

## FIEBRE DE MAYARO

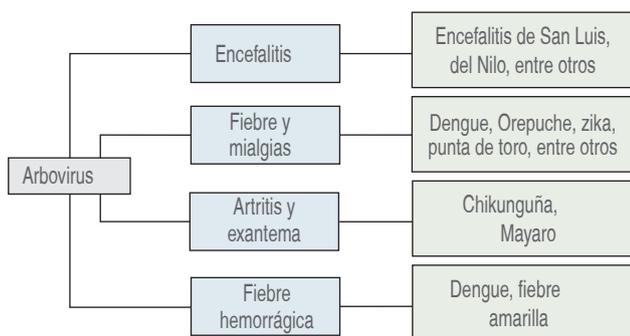
A esta infección endémica de la Amazonia se le conoce comúnmente por las poblaciones nativas como la «gripe de la selva». Como su nombre lo indica, se trata de una enfermedad febril exantemática, benigna, autolimitada, y que se caracteriza por la presencia de artralgias severas, cuyos signos y síntomas son similares a las infecciones por CHIKV, DENV y fiebre amarilla (YFV), razón por la cual se incluye dentro de las enfermedades de notificación obligatoria.<sup>10-12</sup>

La fiebre de Mayaro se trata de una zoonosis producida por MAYV, el cual es un arbovirus de la familia *Togaviridae* y del género alfavirus, donde se incluyen 29 virus, los cuales se clasifican en siete complejos antígenicos, entre ellos, los agentes causantes de las encefalitis



**Figura 1:**

Clasificación de los arbovirus. Tomado y modificado: Cárdenas MM, Pech SN, Arias LJ. Fiebre Mayaro: enfermedad emergente al acecho. *Ciencia Humanismo Salud*. 2016; 3 (3): 32-40. Barón CA, Munguía MID. Dengue, chikunguña, zika y Mayaro, amenazas para la salud en Honduras. *Rev Fac Cienc Méd*. 2017: 44-57. Arredondo GJ, Méndez HA, Medina CH. Arbovirus en Latinoamérica. *Acta Pediatr Mex*. 2016; 37 (2): 111-131.



**Figura 2:** Clasificación de acuerdo con el síndrome que causa. Tomado de: Arredondo GJ, Méndez HA, Medina CH. Arbovirus en Latinoamérica. *Acta Pediatr Mex.* 2016; 37 (2): 111-131.

equinas venezolanas del este y del oeste, la fiebre de chikunguña, y los virus O'nyon-nyong, del río Ross, del bosque de Barmah y Sindbis. Este virus pertenece al complejo antigénico del virus del bosque Semliki, que incluye alfavirus mundiales tanto de Europa como de América.<sup>2-3,5-8,11-12</sup>

El MAYV tiene 70 nm de diámetro, protegido por una cápside icosaédrica y es envuelto por una membrana lipídica. Como todos los alfavirus, posee material genético conformado por ARN monocatenario de sentido positivo, con una longitud aproximada de 11,429 nucleótidos flanqueada por dos regiones: la genómica o subgenómica 5'(7-metilguanilato [m7G]), la cual constituye dos tercios del genoma en un marco de lectura abierto de 7,425 nucleótidos iniciada por un codón ATG de inicio y terminada en un codón TAG de detección que sirve para codificar cuatro proteínas no estructurales denominadas nsP1, nsP2, nsP3 y nsP4; y la región subgenómica 3' (poli-A), la cual representa un tercio del genoma codificada por 4,327 nucleótidos y sirve para la producción de cinco proteínas estructurales denominadas C, 6K/TF, E3, E2 y E1 (las últimas tres constituyen las proteínas de la envoltura viral). De manera similar a otros alfavirus, el ARN del MAYV posee un codón de paro al final del gen nsP3, y en una frecuencia baja (5-20%), puede ocurrir una traducción de lectura, resultando en productos nsP1-4. La región no estructural suele ser más conservada que la región estructural entre los diferentes virus de este género, encontrándose al menos un 60% similar en las secuencias de aminoácidos en la primera subregión y de 45% en comparación con la región subgenómica (Figura 3).<sup>4,7,12-16</sup>

El genoma de este virus junto con la proteína C (proteína del núcleo) conforman una nucleocápside icosaédrica, en tanto que las proteínas de envoltura celular que rodea la cápside están formadas por los restos

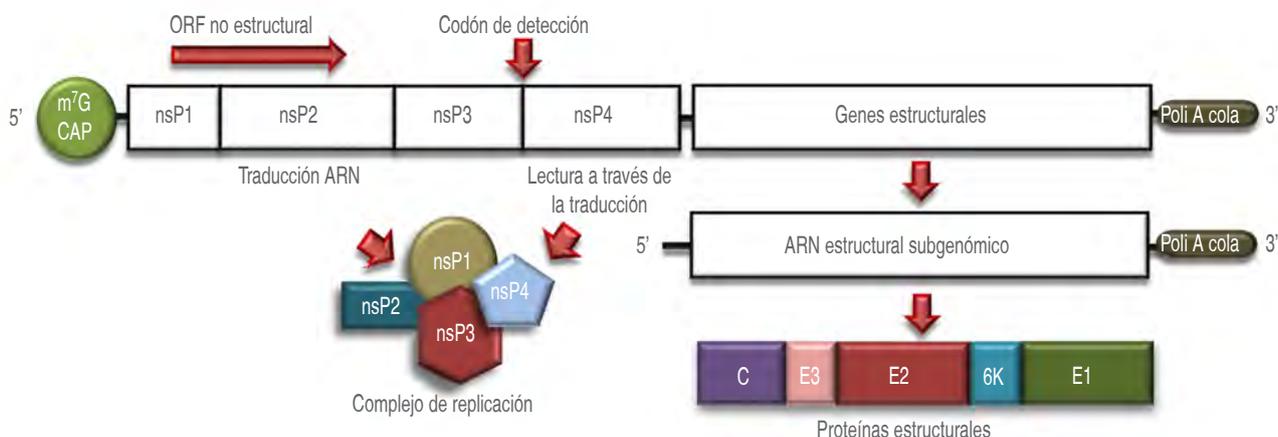
de la membrana plasmática de las células hospedadoras y por dos glucoproteínas: E1 y E2 (espículas); usualmente, E3 se desprende de la mayoría de los alfavirus. Como cualquier virus que posee material genético tipo ARN, el MAYV presenta una gran adaptabilidad debido a su gran capacidad de mutaciones, lo que aumenta la probabilidad de adaptación a nuevos organismos, tanto vertebrados como invertebrados, los cuales pueden servir de hospederos. De acuerdo con su región de identificación, se han encontrado múltiples cepas derivadas, cuyos serotipos se agrupan en tres linajes diferentes: Sudáfrica central-este, África del oeste y Asia. Filogenéticamente, a este virus se le han identificado tres distintos genotipos designados como D, L y N. El genotipo D tiene una mayor extensión geográfica (Trinidad, Perú, Colombia, Surinam, Guyana, Venezuela, Argentina, Bolivia y Brasil), mientras que para el genotipo L (región amazónica de Brasil) se ha postulado que se originó como consecuencia de la introducción del virus en especies locales, entre las cuales los arbovirus se han mantenido circulando. No obstante, a esta alta tasa de mutación, la cual incrementa la posibilidad de replicarse en distintos hospederos, los alfavirus son específicos en cuanto a los vectores empleados. La clave de esta especificidad probablemente radique en los receptores localizados en el intestino medio (mesenterón) del mosquito hematófago, lo que le permite atravesar diferentes barreras dentro del vector y pasar al sistema circulatorio.<sup>2,4-5,7,12-14,17</sup>

Este virus circula en un ciclo zoonótico y se transmite entre vertebrados susceptibles, principalmente por la picadura de un vector infectado hacia el huésped, siendo en el 80% de éstos los mosquitos selváticos de la familia *Culicidae* y *Haemagogus janthinomys*, sin embargo, los géneros *Culex*, *Sabethes*, *Psorophora*, *Coquillettidia*, *Aedes aegypti*, *Aedes scapularis*, *Aedes albopictus* y *Haemagogus Williston* también son considerados como vectores eficientes. Varios de los hospederos vertebrados, principalmente primates, roedores y aves, son considerados como reservorios, aunque su papel exacto en mantener el virus, en la actualidad, no se conoce del todo.<sup>3-5,7,11,17,18</sup>

## BREVE HISTORIA

Algunos autores proponen que el MAYV fue introducido en el Nuevo Mundo hace 2,000 a 3,000 años, como consecuencia de la divergencia de los complejos antigénicos entre los virus del bosque Semliki y Sindbis, jugando un papel importante en su dispersión tanto las aves migratorias como los humanos.<sup>7</sup>

Entre 1904 y 1914, estudios retrospectivos permitieron evidenciar la infección por MAYV en sueros recolectados



**Figura 3:** Esquema de la organización del genoma del MAYV y su complejo de replicación.

Tomado y modificado de: Alves ED, Lopes da Fonseca BA. Will Mayaro virus be responsible for the next outbreak of an arthropod-borne virus in Brazil? *Braz J Infect Dis.* 2017; 21 (5): 540-544.

durante la construcción del canal de Panamá.<sup>19</sup> En 1954, se inició la historia epidemiológica de la infección con el MAYV, cuando se realizó el primer aislamiento de este virus en cinco campesinos con fiebre en el condado de Mayaro (Trinidad y Tobago), de donde debe su nombre. Desde entonces, como ya se ha mencionado, este virus ha sido aislado en varios países sudamericanos.<sup>2,3,6,10,13,18</sup>

En 1955, se describieron las primeras epidemias en Brasil, Bolivia y Surinam, permaneciendo restringidos estos brotes hasta 1991, principalmente en Brasil.<sup>3,13</sup> Otros reportes de casos de la enfermedad se dieron en Colombia (1958-1960), Bolivia (1959) y Perú (1965).<sup>19</sup>

En 1967, la Organización Mundial de la Salud (OMS) describió a los arbovirus como un grupo de virus que existe en la naturaleza, debido principalmente a la transmisión biológica por artrópodos hematófagos entre huéspedes vertebrados susceptibles.<sup>4</sup>

Entre 1977 y 1978, ocurrió un brote en Brasil, el cual coincidió con una epidemia de fiebre amarilla, en donde se logró aislar el MAYV del mosquito *Haemagogus janthinomys* (el vector principal de la fiebre amarilla).<sup>3,7</sup>

En 1997, en Estados Unidos de América se reportaron casos importados de Perú y Bolivia, así como en Ecuador (1997), Guayana Francesa (1998) y Venezuela (2000).<sup>19</sup> En México, en 2001, se estudiaron a 35 pacientes con enfermedad febril hemorrágica; de éstos, dos casos fueron positivos para infección por MAYV en los puertos de Tamaulipas y Veracruz. En ambos casos, los pacientes presentaron datos de sangrado por plaquetopenia e ictericia, y además uno de ellos desarrolló datos de en-

cefalopatía durante 30 días, después de los cuales murió, constituyéndose como el único caso mortal descrito hasta la fecha por esta infección.<sup>3,6,7</sup>

En 2008, el virus reemergió al norte de Brasil, y para 2010, se presentó un brote de 77 casos en Venezuela.<sup>3,4,14</sup> Desde 2011, el MAYV fue incluido como enfermedad de notificación en Brasil, debido a que es una causa frecuente de síndrome febril.<sup>17</sup>

En 2015, se reportó el primer caso confirmado en Haití en un niño de ocho años que provenía de una zona rural. Este paciente presentó dolor abdominal y fiebre sin presencia de erupciones cutáneas ni tampoco de conjuntivitis. Fue diagnosticado con coinfección por dengue y Mayaro, despertando con ello las alertas epidemiológicas.<sup>2,5,19</sup>

En 2018, se notificaron 35 casos en Perú y, en 2019, se confirmaron en esta misma nación dos casos más.<sup>20</sup>

### CICLO VITAL

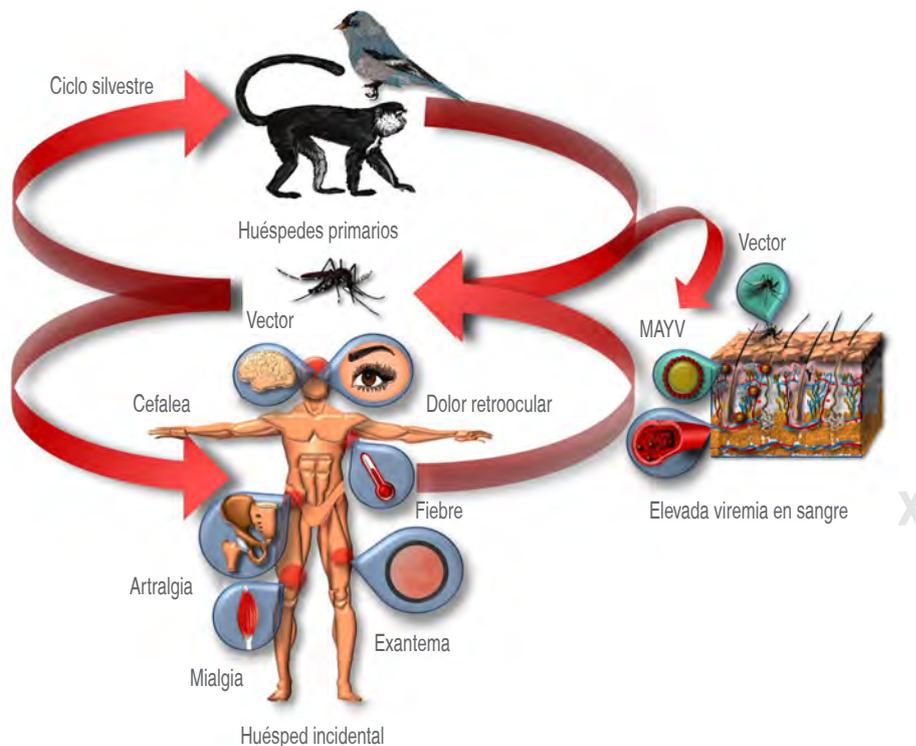
El MAYV posee un ciclo vital completo, el cual es similar al de otros arbovirus, ya que durante el ciclo selvático la transmisión es por medio de la inoculación del virus, y ésta se mantiene entre mosquitos vectores y diferentes especies de reservorios, principalmente lagartos, primates, aves migratorias, marsupiales, caballos y roedores, los cuales sufren la enfermedad natural alcanzando altos niveles de viremia (umbral de infección) sin presencia de síntomas, para finalmente regresar nuevamente al vector, por lo que el MAYV se mantiene en la naturaleza. Este tipo

de transmisión se le conoce como biológica propagativa (ya que existe multiplicación sin desarrollo del agente en el vector). Sin embargo, al humano se le considera como un huésped incidental, ya que se transmite de manera accidental cuando éste invade el hábitat de los reservorios silvestres (Figura 4).<sup>3,5,14,15</sup>

Los mosquitos hembras hematofagas adquieren el virus al alimentarse de un hospedero infectado y que presenta viremia alta. Una vez que el virus se encuentra en el vector, éste infecta las células epiteliales del intestino medio (mesentrón) del mosquito, en donde se multiplica para atravesar la lámina basal llegando a la hemolinfa, para que por medio de ésta pueda migrar hacia las glándulas salivales y allí permanecerá hasta que sea inoculado al momento de que el mosquito hembra nuevamente pique al reservorio para alimentarse, y de esta manera, se repita el ciclo.

Comprender la entrada de un virus en una célula es un paso clave para comprender la infección y, en última instancia, en la creación de una intervención para obstruir la actividad viral. Los mecanismos por los cuales los prototipos de alfavirus ingresan a las células humanas se conocen desde los inicios de la década de 1990. Las glicoproteínas transmembranales de la envoltura E1 y E2 corresponden a las espículas de envoltura que cubren la superficie viral y son antigénicas. Los antígenos E2 son

capaces de inducir anticuerpos neutralizantes, los cuales son esenciales para la eficiente respuesta inmune en el hospedero infectado. La replicación viral en el humano se da cuando el virus ingresa en la célula huésped a través de una interacción ligando-receptor, siendo la glucoproteína E2 la responsable de este contacto entre las partículas virales y la superficie celular. Una vez ocurrida esta interacción, la partícula viral es introducida mediante un mecanismo de endocitosis por medio de la vesícula. Posteriormente, la membrana viral se fusiona con el endosoma, proceso mediado por la glucoproteína viral E1, lo cual es dependiente del pH, así como de la concentración de iones intracelulares; esto favorece la replicación viral, ya que permite la liberación de la nucleocápside hacia el citoplasma celular. Las proteínas estructurales se producen después de la traslación de un ARN de transcripción subgenómico. Siguiendo a la expresión de proteínas estructurales, el ARN viral es incorporado a las proteínas de la cápside y de la envoltura, que se procesan durante su paso a través del aparato de Golgi para ser insertadas en la membrana plasmática de donde el virus adquiere su envoltura, liberando partículas potencialmente infectantes para las células susceptibles. Las células infectadas mueren debido al aumento en la permeabilidad de la membrana celular, así como por los cambios en las concentraciones iónicas, alterando la actividad enzimática celular, lo que



**Figura 4:**

Ciclo vital del virus de Mayaro.

favorece la traducción del ARN viral sobre el ARNm celular, impidiendo de esta manera la reconstrucción y el mantenimiento celular.<sup>2,5,7,12,13,15</sup>

Tras la infección viral, se genera una respuesta inmunológica debido a la activación de varias vías de señalización celular, inicialmente por el sistema inmune innato y posteriormente mediante un control más específico y permanente por parte del sistema inmune adaptativo. El sistema inmune innato es una respuesta no específica ante la presencia de patógenos o al estrés celular. Existen tres vías de señalización que componen este primer sistema de defensa:

- a) Receptores tipo Toll (son proteínas transmembrana que reconocen proteínas o genomas patógenos), los cuales desencadenan la activación de algunos factores de transcripción para expresar citosinas y otros genes inmunosensibles.
- b) Receptores tipo NOD (dominio de oligomerización y unión a nucleótidos), los cuales son sensores antimicrobianos intracelulares y se relacionan con la activación de caspasas proinflamatorias intracelulares.
- c) Receptores tipo RIG (gen I inducido por ácido retinoico), los cuales son complejos intracelulares que reconocen fragmentos del genoma en el citosol.

Estas tres señales culminan de manera directa o indirecta con la expresión de genes de inmunidad sensibles, como citosinas, quimiocinas, interferones o ISG (genes estimulados por interferón). El virus dentro de la célula comienza su proceso de replicación y producción de nuevas proteínas virales, algunas de las cuales se degradarán en pequeños péptidos que serán capturados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), siendo el CMH clase I el encargado de presentar el péptido antigénico a linfocitos T (CD8+). Estos linfocitos aumentan su número en las etapas tempranas de la infección para reconocer células infectadas, liberando gránulos citotóxicos que inducen a la muerte celular. El CMH clase II de las células presentadoras del antígeno activan las células CD4+, las cuales expresan citosinas y quimiocinas y pueden ser agrupadas como células Th1, Th2, Th17 o Treg, dependiendo del tipo de citosina secretada. La producción de citosinas puede modular la infección viral, ya sea induciendo una respuesta celular antiviral o a través de la señalización para la producción de anticuerpos. La respuesta inmune adaptativa es activa y efectiva durante una semana o más después de la infección, esto debido a que la viremia en la infección por MAYV es corta (generalmente dura de dos a siete días después del comienzo de los síntomas).<sup>16</sup>

El aumento en el crecimiento de la población, la intervención y urbanización de áreas enzoóticas, y la expansión del área de influencia proporcionan suficientes datos para afirmar que los casos epizoóticos ocurren cuando los humanos ingresan en el nicho de los reservorios y vectores naturales, infectándose con el virus cuando son picados por artrópodos portadores de *Haemagogus*.<sup>7</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Un factor considerado de riesgo es estar en contacto reciente con zonas selváticas tropicales húmedas o boscosas.<sup>2</sup> Al día de hoy, poco se sabe acerca de la fisiopatología de la fiebre de Mayaro, pero una vez que se establece la infección, el virus tiene un periodo de incubación. En el ser humano, éste es relativamente corto, el cual se ha descrito que varía entre tres y 12 días. La viremia se presenta durante la fase aguda y dura de dos a siete días. Posteriormente, se producen los anticuerpos IgM (durante el tercer o cuarto día), que es cuando puede detectarse una infección reciente en el suero.<sup>3,7,13,19</sup>

Como ocurre con otras arbovirosis, la infección con MAYV produce signos y síntomas inespecíficos en su fase inicial similares a los presentados en la fiebre amarilla, dengue y chikunguña, lo que puede disminuir la certeza del diagnóstico; sin embargo, según la enfermedad, se pueden encontrar patrones indicadores, signos y síntomas más notorios de padecerse (*Tabla 1*), lo que permite reducir el grado de sospecha y volver a diagnósticos más acertados.<sup>4,7</sup>

De acuerdo con lo anterior, la fiebre de Mayaro se manifiesta con un inicio abrupto de síndrome febril ( $\geq 39$  °C), cuya duración es corta (tres a siete días), acompañada de erupción cutánea de tipo maculopapular (en pecho, piernas, espalda, brazos y, menos frecuente, en cara) y artralgia (más frecuente en articulaciones pequeñas de las manos y pies, hombros, rodillas o en grandes articulaciones y, en raras ocasiones, la cadera), la cual en el 54% de los pacientes puede ser severa, debilitante, incapacitante y de duración prolongada (meses a un par de años). Los macrófagos (células diana durante la replicación viral) juegan un papel importante en el desarrollo de la artritis por la apoptosis debido a la participación de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas (IL-6, IL-8, RANTES, IL-1 $\beta$  y expresión de TNF) de manera directamente proporcional al número de macrófagos muertos infectados por MAYV. Otros síntomas que se pueden presentar incluyen: cefalea, mialgia, dolor retroocular, escalofríos, mareos, náuseas, fotofobia, anorexia, tos, eflorescencia, poliuria, vértigo y linfadenopatía cervical e inguinal, leucopenia (2,500/

**Tabla 1: Comparación sintomatología arbovirus.**

Enfermedad síntoma/signo	Dengue			Chikunguña	Zika	Mayaro
	Sin signos de alarma	Con signos de alarma	Grave			
Fiebre	+++	++	++	+++	+	+
Eflorescencia macopapular	+	+	+	++	+++	+
Artritis o artralgiás	+	+	+	+++	+	++
Conjuntivitis no purulenta				+ (raro)	++	
Mialgia o fatiga	+	+	+	++	++	+
Cefalea	+	+	+	++	+	+
Vómito	+	++	+			+
Dolor retroocular	+	+	+		+	+
Anorexia	+	+	+	+		
Fotofobia	+	+	+			+
Edema	+	+	+++	+	++	
Hemorragia		+	+++			
Shock hipovolémico			+++			
Hepatomegalia		+	+			
Náuseas	+	+	+			+
Hiperemia (faringe/conjuntiva)	+	+	+	+		
Mareos	+	+	+			+

Tomado de: Barón CA, Munguía MID. Dengue, chikunguña, zika y Mayaro, amenazas para la salud en Honduras. Rev Fac Cienc Méd. 2017: 44-57.

mm<sup>3</sup>) y trombocitopenia y, menos frecuente, dolor abdominal, ictericia, diarrea, dolor de garganta, congestión nasal y tos, así como manifestaciones hemorrágicas y encefalitis, lo que ocasiona que, en muchos de los casos, la infección por MAYV pueda estar subdiagnosticada, como ya se mencionó. Estos síntomas duran alrededor de dos a 10 días.<sup>3-7,9,12,13,16,17,19</sup>

La infección por MAYV es considerada una enfermedad febril benigna con síntomas subletales y de resolución espontánea. Sin embargo, a pesar de esta baja tasa de mortalidad, la fiebre de Mayaro es una de las principales infecciones por arbovirus relevante para la salud pública en poblaciones rurales, debido a su creciente incidencia en humanos.<sup>3,4,7,11</sup>

**DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico clínico se basa en la sintomatología inicial, sin embargo, como se ha mencionado previamente, suele ser muy confuso, esto debido a la similitud que existe con las infecciones producidas por otras arbovirosis. Para la confirmación de los casos, se debe realizar pruebas de laboratorio rápidas, sensibles y confiables,

sobre todo en los casos en los que hay que tipificar un brote, ya que esto proveerá un mejor manejo de los pacientes. Debido a que la viremia del MAYV tiene una duración muy breve, hace muy difícil la identificación de este virus en muestras obtenidas después de la aparición de los síntomas, y es durante el tercer y cuarto día cuando se producen anticuerpos clase IgM, o bien la seroconversión de la IgG, lo que permite la detección de la infección (Figura 5). Dentro de los métodos de laboratorio más utilizados se encuentran la aplicación de pruebas serológicas inmunológicas y moleculares, en muestras de pacientes virémicos, entre los cuales se hallan los ensayos inmunoenzimáticos (EIAs), la fijación de complemento, la inhibición de hemaglutinación, la inmunofluorescencia y la reducción de placas por neutralización, con las que detectan anticuerpos clase IgM e IgG específicas; por métodos moleculares, se encuentra la amplificación del material genético del virus mediante la técnica de RT-PCR específica (se utilizan secuencias parciales del gen nsP1), sin embargo, el problema de ésta radica en que los ácidos nucleicos virales generalmente están presentes sólo de tres a seis días después de la infección.<sup>3,5,7,8,15,19</sup>

El principal problema de las pruebas serológicas inmunológicas radica en que los pacientes no acuden en la fase aguda de la infección, o bien se tienen muestras de sueros pareados, lo que generalmente incrementa los costos y tiempo para obtener resultados positivos. Para MAYV se forma parte del complejo Selmliki, el cual está compuesto por ocho virus (Bebaru, chikunguña, Mayaro, Getah, bosque Semliki, del río Ross, O'nyong-nyong y virus Una) que componen un grupo serológico incluido en el género alfavirus y que comparten algunos sitios antigénicos comunes, los cuales pueden generar reactividad cruzada con sueros inmunes policlonales entre las especies cuando son analizados mediante pruebas serológicas convencionales, como son la inhibición de hemaglutinación y la fijación del complemento. Debido a esto, las pruebas moleculares son más eficaces y específicas, aunque siempre hay que tener en cuenta que el virus está presente únicamente entre los días dos a seis posteriores a la infección.

Recientemente, ha sido utilizada la técnica combinada RT-PCR-ELISA, la cual combina la sensibilidad y la especificidad de las técnicas moleculares con la detección simplificada de la técnica ELISA, lo que permite diferenciar los alfavirus estrechamente relacionados, como el Mayaro, el de la encefalitis equina del este, del oeste y venezolana, el Mucambo, el Tonate, el del río Ross, el SFV, el O'nyong-nyong, el Aura, el Highlands J, el Fort Morgan y el Whataroa.<sup>5,7,13</sup>

Otras técnicas utilizadas son la inoculación *in vivo* del virus en el cerebro de ratones recién nacidos y las de la inoculación *in vitro*, la cual utiliza células de vertebrados en cultivo o células de invertebrados.<sup>3</sup>

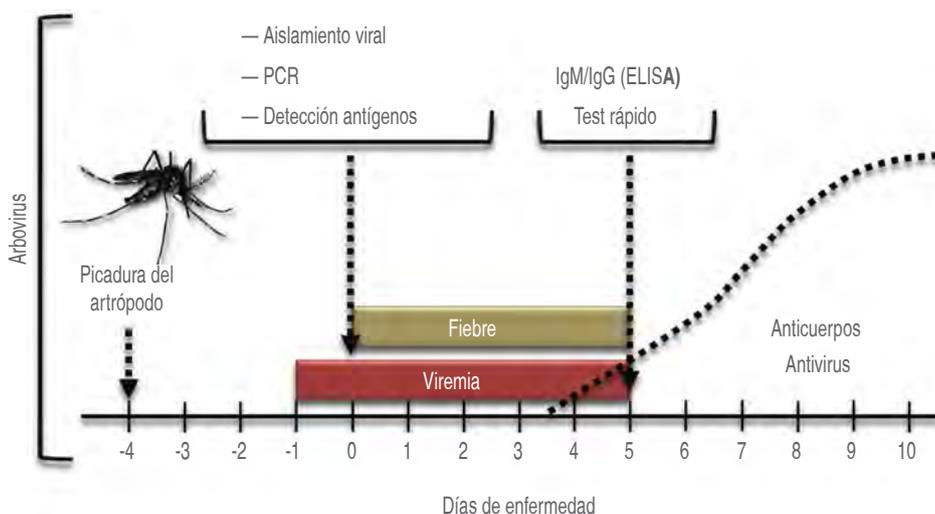
## TRATAMIENTO

No existe un antiviral contra el MAYV, por lo que los síntomas se manejan solamente mediante la prescripción inicial de analgésicos (acetaminofén, paracetamol), antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno) y analgésicos para el alivio del dolor; la fiebre se trata de manera similar al manejo de la infección con CHIKV. En algunas ocasiones, está indicado el uso de corticosteroides cuya eficacia no ha sido totalmente probada.<sup>13,15</sup>

Dos vacunas no comerciales están disponibles, ambas probadas en experimentación preclínica. La primera fue generada a partir del uso de partículas inactivadas, para ella se usaron diferentes concentraciones de formalina; ésta mostró, con alguna eficacia, ser inmunogénica cuando se administró en ratones. La segunda es una vacuna viva atenuada; fue replicada en células vertebradas con mutaciones en los promotores subgenómicos y con control translacional en un sitio interno del ribosoma; ésta ha demostrado una gran producción de anticuerpos neutralizantes, así como un alto rango de sobrevivencia al utilizar ratones inmunocompetentes.<sup>13</sup>

## CONCLUSIÓN

En los últimos años se ha observado la presencia de virosis antes desconocidas y enfermedades infecciosas que ya habían sido controladas en décadas anteriores; esto demuestra la fragilidad e ineficacia tanto de los controles sanitarios, como de los sistemas de vigilancia epidemiológica. En la gran mayoría de los casos, la historia natural de estas enfermedades infecciosas se



**Figura 5:**

Diagnóstico sindrómico: curso de la infección y exámenes de laboratorio. Tomado y modificado de: Cabezas C, Donaires F. Enfoque sindrómico para el diagnóstico y manejo de enfermedades infecciosas febriles agudas en situaciones de emergencia. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2017; 34 (2): 316-322.

caracteriza por la presencia de un cuadro febril que está asociado con una sintomatología inespecífica. En el diagnóstico diferencial de estas enfermedades febriles se encuentran algunas enfermedades de prioridad sanitaria y también otras infecciones cuyo conocimiento todavía es limitado y no se conoce su magnitud en la población.<sup>21</sup>

El MAYV es un patógeno importante, reemergente en la parte norte de Sudamérica; aunque el número de casos reportados y la presencia de brotes de enfermedad artrálgica son esporádicos en comparación con otros arbovirus, es posible que un diagnóstico erróneo considerable y un subregistro puedan conducir a estimaciones inexactas en la carga de la salud pública de este virus. Esta inexactitud se debe a que el diagnóstico preciso de la fiebre por MAYV puede llegar a ser complicado como resultado de la similitud clínica con otros arbovirus endémicos, así como por el desafío que implica la reactividad inmune cruzada en los ensayos de laboratorio con anticuerpos y/o fijación del complemento relacionada con otros alfavirus, como ya se ha mencionado previamente.<sup>12,14</sup>

La detección de anticuerpos y las tasas de aislamiento del virus indican que el MAYV infecta comúnmente a personas que residen cerca de los focos de transmisión.<sup>14</sup>

Existe una subestimación enorme de los casos de fiebre de Mayaro en América del Sur, debido a la amplia superposición de signos y síntomas, los cuales caen por debajo del paraguas del dengue.<sup>14</sup>

El impacto social y económico de la fiebre de Mayaro es menor que el del chikunguña y del dengue, sin embargo, se ha demostrado que turistas que regresan de la región del Amazonas adquieren la infección por MAYV, destacando no sólo la necesidad de considerar la presencia de esta infección en viajeros que regresan febriles, sino también un posible papel en la transmisión y propagación de esta infección a nivel global. De esta manera, los virus pueden viajar en pasajeros infectados, especialmente en aquellos individuos que se encuentran en el periodo de incubación de la enfermedad, lo cual, además, se ve facilitado por las grandes aglomeraciones urbanas, por lo que se incrementan las oportunidades del contagio viral así como la producción de pandemias.<sup>15,17,22</sup>

Finalmente, las arbovirosis emergentes merecen un estudio más serio, porque no todas las fiebres tropicales son causadas por el DENV. La presencia de casos reportados en México y Haití sugieren que el virus está expandiendo su área geográfica de actividad; una de las vías es su «importación» a zonas no endémicas como Francia, Alemania, Países Bajos y Suiza. Mientras las

infecciones por DENV, CHIKV y ZIKV se encuentran desenfrenadas extendiéndose por todo el continente, nos deja el siguiente cuestionamiento: ¿será la fiebre de Mayaro la nueva plaga?<sup>12,17</sup>

## Referencias

1. Cabello CC, Cabello CF. Zoonosis con reservorios silvestres: amenazas a la salud pública y a la economía. *Rev Méd Chile*. 2008; 136: 385-393.
2. Zúñiga CI, Caro LJ. Virus Mayaro: una nueva amenaza para el continente Americano. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2017; 30 (1): 12-14.
3. Cárdenas MM, Pech SN, Arias LJ. Fiebre Mayaro: enfermedad emergente al acecho. *Ciencia Humanismo Salud*. 2016; 3 (3): 32-40.
4. Barón CA, Munguía MID. Dengue, chikungunya, zika y Mayaro, amenazas para la salud en Honduras. *Rev Fac Cienc Méd*. 2017: 44-57.
5. Arévalo CY, Bogotá SM, Cortés PL, Sierra VA, Moscoso J, Méndez WA. Virus Mayaro: un arbovirus que amenaza a Colombia. *Revista de Medicina e Investigación UAEMéx*. 2017; 5 (2): 98-108.
6. Arredondo GJ, Méndez HA, Medina CH. Arbovirus en Latinoamérica. *Acta Pediatr Mex*. 2016; 37 (2): 111-131.
7. Muñoz M, Navarro JC. Virus Mayaro: un arbovirus reemergente en Venezuela y Latinoamérica. *Biomédica*. 2012; 32: 286-302.
8. Wang E, Paessler S, Aguilar PV, Carrara AS, Ni H, Greene IP, Weaver SC. Reverse transcription PCR enzyme linked immunosorbent assay for rapid detection and differentiation of alphavirus infections. *J Clin Microbiol*. 2006; 44 (11): 4000-4008.
9. Tesh RB, Watts DM, Russell KL, Damodaran C, Calampa C, Cabezas C et al. Mayaro virus disease: an emerging mosquito-borne zoonosis in tropical South America. *Clin Infect Dis*. 1999; 28: 67-73.
10. Ríos GC, De Benedictis SG, Chirino CA. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre el Virus Mayaro en estudiantes de medicina, 2017. *Rev Inst Med Trop*. 2018; 13 (1): 32-39.
11. De Thoisy B, Gardon J, Salas RA, Morvan J, Kazanji M. Mayaro virus in wild mammals, French Guiana. *Emerging Infectious Diseases*. 2003; 9 (10): 1326-1329.
12. Izurieta R, DeLacure D, Izurieta A, Hoare I, Reina OM. Mayaro virus: the jungle flu. *Virus Adaptation and Treatment*. 2018; 10: 9-17.
13. Alves ED, Lopes da Fonseca BA. Will Mayaro virus be responsible for the next outbreak of an arthropod-borne virus in Brazil? *Braz J Infect Dis*. 2017; 21 (5): 540-544.
14. Auguste AJ, Liria J, Forrester NL, Giambalvo D, Moncada M, Long KC et al. Evolutionary and ecological characterization of Mayaro virus strains isolated during an Outbreak, Venezuela, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21 (10): 1742-1750.
15. García FM, Moraes FL. Emerging alphaviruses in the Americas: chikungunya and Mayaro. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47 (6): 677-683.
16. Danillo Lucas Alves E, Benedito Antonio Lopes da F. Characterization of the immune response following in vitro Mayaro and chikungunya viruses (Alphavirus, Togaviridae) infection of mononuclear cells. *Virus Research*. 2018; 256: 166-173.
17. Mattar VS, González TM. Mayaro y chikungunya; dos alfavirus con similitudes clínicas y epidemiológicas. *Rev MVZ Córdoba*. 2015; 20 (Supl.): 4861-4863.
18. Long KC, Ziegler SA, Thangamani S, Hausser NL, Kochel TJ, Higgs S, Tesh RB. Experimental transmission of Mayaro virus by *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 85 (4): 750-757.

19. Cabezas C, Donaires F. Enfoque sindrómico para el diagnóstico y manejo de enfermedades infecciosas febriles agudas en situaciones de emergencia. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2017; 34 (2): 316-322.
20. Alerta Epidemiológica Fiebre de Mayaro. Organización Panamericana de la salud 1 de mayo de 2019.
21. Estudio interinstitucional desarrollado por las instituciones del Ministerio de Salud del Perú, Instituto de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Marina de los Estados Unidos, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Perfil etiológico del síndrome febril en áreas de alto riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de impacto en salud pública en el Perú, 2000-2001. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2005; 22 (3): 165-174.
22. Halsey ES, Siles C, Guevara C, Vilcarromero S, Jhonston EJ, Ramal C et al. Mayaro Virus Infection, Amazon Basin Region, Peru, 2010-2013. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19 (11): 1839-1842.

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)



Carta al Editor

## COVID-19: el enigma de los caminantes asintomáticos

*COVID-19: the enigma of asymptomatic walkers*

Rojas-Zumarán Víctor,<sup>\*,‡</sup> Walttuoni-Picón Eder,<sup>‡</sup> Lozada-Díaz Rocío,<sup>§</sup> Tapia-Quipe José Luis,<sup>\*,||</sup> Cruz-Gonzales Gloria<sup>‡</sup>

\* Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé. Lima, Perú.

‡ Facultad de Tecnología Médica, Universidad Nacional Federico Villareal. Lima, Perú.

§ Escuela Profesional de Tecnología Médica, Universidad Nacional de Jaén. Cajamarca, Perú.

|| Escuela Profesional de Tecnología Médica, Universidad Privada Norbert Wiener. Lima, Perú.

**Correspondencia:**

**Walttuoni-Picón Eder**

Jr. Gral Issac Recavarren 768, Urb. Moran de la Cadena. Teléfono: 924316760.

**E-mail:**

edermarks995@hotmail.com / 2015025422@unfv.edu.pe.

Recibido:

29/04/2020

Aceptado:

02/05/2020



Dr. Alberto Zamora Palma, Editor de la *Revista Mexicana de Patología Clínica*

**D**urante siglos el mundo ha estado expuesto a varias pandemias de naturaleza viral o bacteriana que han amenazado a la raza humana. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 31 de diciembre de 2019 la Comisión Municipal de Salud de Wuhan, China notifica un conglomerado de casos de neumonía en Wuhan (provincia de Hubei). Posteriormente se determina que son causados por un nuevo virus (SARS-CoV-2) provocando la denominada «enfermedad por coronavirus 2019» (COVID-19, por sus siglas en inglés).<sup>1</sup> Esta enfermedad ya había sido reportada en 2003 por la OMS como SARS (síndrome respiratorio agudo severo), de la cual se reportaron 4,836 casos con una mortalidad de 6% y cuyo origen fue en la provincia de Guangdong, China.<sup>2</sup>

Siendo de transmisión zoonótica presenta un cuadro clínico principalmente de compromiso respiratorio; sin embargo, también se han reportado casos de anosmia (pérdida del olfato, que conlleva frecuentemente a la pérdida del gusto),<sup>3</sup> los síntomas más habituales son: fiebre (80%), tos seca (76%), rinorrea, mialgias y/o sensación de fatiga o cansancio (44%), cefalea (8%). En pacientes con complicaciones más severas se presenta disnea (55%), taquipnea, hipoxia y neumonía (10-15%).<sup>4,5</sup> Actualmente se está haciendo referencia a nueva sintomatología de compromiso cardiovascular.<sup>6</sup>

La vía de transmisión entre humanos es el contacto directo con secreciones de personas

infectadas, principalmente con microgotas o gotas de Flügge que al ser expulsadas pueden alcanzar hasta 2 metros de distancia, las cuales pueden contaminar todo su entorno así como a las personas a su alrededor y todo tipo de superficies.<sup>7</sup> Desde el momento en que adquiere el virus, la persona se encuentra en periodo de incubación que aproximadamente oscila entre dos y 10 días,<sup>8</sup> durante el cual no aparece ningún síntoma, seguido de la sintomatología ya descrita que tiene una duración aproximada de dos semanas en casos leves y de tres a seis semanas en casos graves o complejos.<sup>5,6</sup>

Sin embargo, existe una población que en todo el periodo de infección no presenta síntomas o éstos son imperceptibles, los llamados asintomáticos. Según datos estadísticos el paciente asintomático representa hasta 80-85%,<sup>5</sup> llegando a ser una fuente importante en la propagación del virus.

Un suceso que tomó gran relevancia tuvo lugar en el crucero *Diamond Princess* en Japón, donde se detectaron 634 casos positivos, de los cuales cerca de 50% eran asintomáticos. Identificar y vigilar los casos asintomáticos es de vital importancia, aunque este tipo de pacientes no puede llegar a presentar síntoma alguno durante la detección de COVID-19, el periodo del paciente de ser transmisible perdura durante tres semanas. He aquí la importancia de considerar a las personas asintomáticas como fuente de transmisibilidad de COVID-19 y de vigilar a este tipo de pacientes para evitar rebrotes y posibles colapsos de los servicios de salud.<sup>9</sup>

En un modelo de metapoblación dinámica en red e inferencia bayesiana para inferir características epidemiológicas críticas asociadas con el SARS-CoV-2 se encontró que 86% de todas las infecciones no estaban documentadas, siendo éstas fuente de infección de 79% de los casos documentados.<sup>10</sup>

Por lo antecedido, sostenemos que debe identificarse a los asintomáticos, ya que de ellos depende la transmisión permanente a los individuos susceptibles al SARS-CoV-2, y lo que es peor, consideramos que son ellos la base de futuros rebrotes. Por tanto, es importante que la población sea sometida a un control social permanente masivo para el diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante pruebas rápidas de inmunocromatografía y/o RT-PCR (*Real Time Polymerase Chain Reaction*, por sus siglas en inglés), y dependiendo de la situación socioeconómica de cada país, se deberá georreferenciar a estos pacientes.

Por lo anterior, nos preguntamos si las personas asintomáticas que van caminando e infectando a otras sin siquiera saber que contrajeron el virus se han convertido en reservorios, y si son éstos la causa de olas de infecciones o de los estadios permanentes del virus que implican sus diferentes mutaciones.

#### REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline---covid-19>
2. Barriga Angulo G, Arumir Escorza C. Información sobre el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). *Rev Mex Patol Clin*. 2003; 50 (1): 6-11.
3. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. [Epub ahead of print]
4. Otoy-Tono AM, García M, Jaramillo-Moncayo C, Wills C, Campos AM. COVID-19: generalidades, comportamiento epidemiológico y medidas adoptadas en medio de la pandemia en Colombia. *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2020; e-Boletín (Abril): 4-13.
5. Salas-Asencios R, Iannacone-Oliver R, Guillén-Oneeglio A, Tantaléan-Da Fieno J, Alvaríño-Flores L, Castañeda-Pérez L et al. Coronavirus COVID-19: knowing the cause of the pandemic. *The Biologist (Lima)*. 2020; 18 (1): 9-27.
6. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286. [Epub ahead of print]
7. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias de España. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. 2020.
8. Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico: "Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente al riesgo de introducción del Coronavirus 2019-nCoV". 2020.
9. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25 (10). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
10. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020; 368 (6490): 489-493.

# Instrucciones para los autores

La **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio** es el órgano oficial de difusión de la Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC) y de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio (ALAPAC/ML). La revista publica artículos originales, casos clínicos, temas de revisión, informe de casos clínicos, notas de historia, editoriales por invitación, cartas al editor y noticias varias de la FEMPAC y la ALAPAC/ML. Para su aceptación, todos los artículos son analizados inicialmente al menos por dos revisores y finalmente ratificados por el Comité Editorial.

La **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio** acepta, en términos generales, las indicaciones establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*. La versión actualizada de las *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* se encuentra disponible en [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Una traducción al español de esta versión de las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas se encuentra disponible en: [www.medigraphic.com/requisitos](http://www.medigraphic.com/requisitos)

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los artículos aceptados serán propiedad de la **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor. El autor principal debe guardar una copia completa del manuscrito original.

Los artículos deberán enviarse al editor de la **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio**, a la dirección electrónica: [alberto.zamora@medigraphic.com](mailto:alberto.zamora@medigraphic.com)

Los requisitos se muestran a continuación en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en [www.medigraphic.com/patologiaclinica/instrucciones](http://www.medigraphic.com/patologiaclinica/instrucciones) (PDF). Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

La lista de verificación en formato PDF deberá enviarse junto con el manuscrito, también deberá adjuntar la forma de transferencia de derechos de autor. Los manuscritos inadecuadamente preparados o que no sean acompañados de la lista de verificación serán rechazados sin ser sometidos a revisión.

## ASPECTOS GENERALES

- Los artículos deben enviarse en formato electrónico. Los autores deben contar con una copia para su referencia.
- El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta, con márgenes de 2.5 cm en cada lado. La cuartilla estándar consiste en 30 renglones, de 60 caracteres cada renglón (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas, 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.
- Numeración consecutiva de cada una de las páginas, comenzar por la página del título.

- Anote el nombre, dirección y teléfono de tres probables revisores, que no pertenezcan a su grupo de trabajo, a los que se les puede enviar su artículo para ser analizado.

## TEXTO

### Página de título

- Incluye:
  - 1) Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres,
  - 2) Nombre(s) de los autores en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno pueden aparecer enlazados con un guión corto,
  - 3) Créditos de cada uno de los autores,
  - 4) Institución(es) donde se realizó el trabajo y
  - 5) Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono, fax y dirección electrónica del autor responsable.

### Resumen

- En español e inglés, con extensión máxima de 200 palabras.
- Estructurado conforme al orden de información en el texto:
  - 1) Introducción,
  - 2) Objetivos,
  - 3) Material y métodos,
  - 4) Resultados y
  - 5) Conclusiones.
- Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan la primera vez que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional no requieren especificación de su significado.
- Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo seis.

### Texto

- Manuscrito que no exceda de 10 páginas, dividido en subtítulos que faciliten la lectura.
- Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen y las de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano.
- Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico, la posología

y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.

- Al final de la sección de material y métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

### Reconocimientos

- Los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias. Enviar permiso por escrito de las personas que serán citadas por su nombre.

### Referencias

- Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- Las referencias que se citan solamente en los cuadros o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación del cuadro o figura en el texto.
- Las comunicaciones personales y datos no publicados, serán citados sin numerar a pie de página.
- El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al *Catálogo de la National Library of Medicine (NLM)*: disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (accesado 4/Mar/13). Se debe contar con información completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revista abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura *et al.* Ejemplos:

Artículo de publicaciones periódicas:

Díaz PP, Olay FG, Hernández GR, Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM, Alcántara GLE. Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. *Rev Latinoamer Patol Clin* 2012; 59 (4): 243-250.

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

### Cuadros

- No tiene.
- Sí tiene.  
Número (con letra): \_\_\_\_\_
- La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Como máximo se aceptan 50 por ciento más uno del total de hojas del texto.
- Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada cuadro por sí solo explica su contenido y permite correlacionarlo con el texto acotado.

### Figuras

- No tiene.
- Sí tiene.  
Número (con letra): \_\_\_\_\_
- Se consideran como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales. Como máximo se aceptan 50 por ciento más una del total de hojas del texto.
- La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.
- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones se presentan por separado.

Las imágenes salen en blanco y negro en la versión impresa de la revista. Sin embargo, si las imágenes enviadas son en color, aparecerán así (en color) en la versión electrónica de internet. Si el autor desea que también se publiquen en color en la versión impresa, deberá pagar lo correspondiente de acuerdo con la casa editorial.

### Fotografías

- No tiene.
- Sí tiene.  
Número (con letra): \_\_\_\_\_  
en color: \_\_\_\_\_
- Serán de excelente calidad, blanco y negro o en color. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 ppp. Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). deberán evitarse los contrastes excesivos.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.
- Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

### Pies de figura

- No tiene.
- Sí tiene.  
Número (con letra): \_\_\_\_\_
- Están señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les corresponde.

### Aspectos éticos

- Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en la Ley General de Salud (Título Quinto) de México, así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectuó.
- Los experimentos en animales se ajustan a las normas del *National Research Council* y a las de la institución donde se realizó.
- Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.

### Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo: [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

Autor (es): [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio**, los derechos de autor serán propiedad de esta revista.

Nombre y firma de todos los autores

[Redacted] [Redacted] [Redacted]  
[Redacted] [Redacted] [Redacted]

Lugar y fecha: [Redacted]





# CONGRESO 50 NACIONAL MEXICANO DE PATOLOGÍA CLÍNICA

Mérida, Yucatán  
2020

• del 04 al 07 Noviembre •



CONGRESOS INCENTIVOS  
Y CONVENCIONES  
+52(55) 5171 1380 / 5582 1286  
[www.cicmundiales.com.mx](http://www.cicmundiales.com.mx)