

Revista Latinoamericana de

Patología Clínica

Y MEDICINA DE LABORATORIO

Volumen 65, Número 1 / Enero-Marzo 2018

**México y el reto de las enfermedades crónicas no transmisibles.
El laboratorio también juega un papel importante**

Bordetella pertussis: reemergente

**Enfermedades emergentes y reemergentes de origen viral
transmitidas por el género *Aedes***

**Utilidad del mielocultivo para el diagnóstico etiológico
de infecciones bacterianas**

**Determinación de la velocidad de sedimentación globular:
micrométodo versus Wintrobe en niños y adolescentes**

**Evaluación de la actividad de la colinesterasa, medio
ambiente y geolocalización de trabajadores expuestos
en una comunidad agraria de la Colonia Tovar, Venezuela**

**Evaluación del dolor torácico y copeptina + troponina T
como biomarcador de exclusión en el síndrome coronario
isquémico agudo del tipo IAM sin elevación del segmento ST
(IAM SESST)/angina inestable**

**Competencias y desempeño de laboratorios clínicos
en la determinación de ácido úrico**

Error en medicina de laboratorio

**La idoneidad del Consejo Mexicano de Patología Clínica
y Medicina de Laboratorio (COMPAC)**

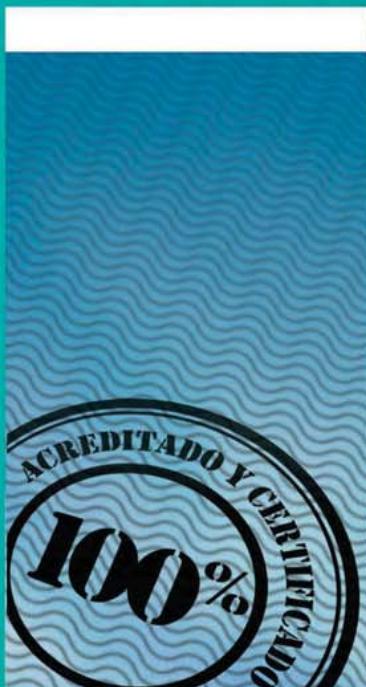
**Consejo Mexicano de Patología Clínica y Medicina de
Laboratorio, AC. Certificación de Médicos Especialistas 2018**



Disponible en versión completa en:

www.medigraphic.com/patologiaclinica

1



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.

CARPERMOR S.A de C.V

Alfonso Herrera No.75 Col. San Rafael, Del. Cuauhtémoc, C.P 06470

Tel.: 5140 7600 Lada sin costo 01 800 7040 700

www.carpermor.com.mx

Contenido / Contents

- 4 México y el reto de las enfermedades crónicas no transmisibles. El laboratorio también juega un papel importante**
Mexico and the challenge of chronic non-communicable diseases. The laboratory also plays an important role
 Barba Evia José Roberto
- 18 *Bordetella pertussis*: reemergente**
Bordetella pertussis: re-emergence
 Cervantes García Estrella
- 22 Enfermedades emergentes y reemergentes de origen viral transmitidas por el género *Aedes***
Emerging and reemerging diseases of viral origin transmitted by the genus Aedes
 Garcia-Yáñez Y, Pérez-Mendoza MT, Pérez-Ramírez M, Castillo-Sánchez JR, García-González R
- 34 Utilidad del mielocultivo para el diagnóstico etiológico de infecciones bacterianas**
Usefulness of myeloculture for the etiological diagnosis of bacterial infections
 Oliver Solimano Ana Carolina, Bove Britos Virginia, Bradvica Vera Virginia, Batista Umpierrez Noelia, Palacio Patiño Rosario, Guillermo Esposito Cecilia, Díaz Filgueira Lilián, Seija Scaroni Verónica
- 39 Determinación de la velocidad de sedimentación globular: micrométodo versus Wintrobe en niños y adolescentes**
Determination of globular sedimentation rate: micromethod versus Wintrobe in children and adolescents
 Acosta-García Edgar, Peñate Eloina, Sánchez Andrea, Uban Brenda, Colina Wisler
- 45 Evaluación de la actividad de la colinesterasa, medio ambiente y geolocalización de trabajadores expuestos en una comunidad agraria de la Colonia Tovar, Venezuela**
Evaluation of the activity of colinesterase, environment and geolocalization of workers exposed in the agrarian community of Colonia Tovar, Venezuela
 Marrero Sharim, Guevara Harold, Eblen-Zajjur Antonio, Sequera Mónica
- 55 Evaluación del dolor torácico y copeptina + troponina T como biomarcador de exclusión en el síndrome coronario isquémico agudo del tipo IAM sin elevación del segmento ST (IAM SESST)/angina inestable**
Evaluation of thoracic pain and copeptin + troponin T as a biomarker of exclusion in acute ischemic coronary syndrome of the IAM type without elevation of the ST segment (IAM SESST)/angina unestable
 Ledesma Martínez Verónica Michelle, Ascencio Tene Ricardo Gabriel, Pérez Medina Carmen Adriana, Camacho Cortés Rafael, Sígala Arellano Ramón, Ascencio Tene Claudia Margarita, Pérez Gómez Héctor Raúl
- 62 Competencias y desempeño de laboratorios clínicos en la determinación de ácido úrico**
Competence and performance of clinical laboratories in measuring uric acid
 Acosta-García Edgar J, Peñate Eloina, Ruiz-Alfonzo Ornella M, Rojas-Figueroa Eliagnis D, Berrueta-Ávila Alina
- 67 Error en medicina de laboratorio**
Error in laboratory medicine
 García Solís Eduardo
- 71 La idoneidad del Consejo Mexicano de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio (COMPAC)**
The suitability of the Mexican Council of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (COMPAC)
 Santoscoy Tovar Guillermo José
- 74 Consejo Mexicano de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio, AC.**
Certificación de Médicos Especialistas 2018
Mexican Council of Clinical Pathology and Laboratory Medicine, AC.
2018 Certification of Medical Specialists
 Santoscoy Tovar Guillermo José

Revista Latinoamericana de

Patología Clínica

MEDICINA DE LABORATORIO

DIRECTORIO

Editor: Enrique Navarrete Cadena

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 (GLAHT). 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

Médico, Patólogo Clínico, Acad. de la Academia Nacional de Cirugía.

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.



ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN
MEXICANA DE PATOLOGÍA CLÍNICA
(FEMPAC)

ÓRGANO OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN
LATINOAMERICANA DE PATOLOGÍA CLÍNICA/MEDICINA
DE LABORATORIO (ALAPAC/ML)

AGRUPACIONES DE PATOLOGÍA CLÍNICA Y DIRECTIVAS ACTUALES:

Mesa Directiva de la Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC): 2018-2020

Presidente: Dr. Manuel Canseco Álvarez

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].

Asociación Latinoamericana de Patología Clínica/Medicina de Laboratorio Junta Directiva 2016-2018

Presidente: Dr. José Luis León Vega (Perú)

Presidente Alterno: Dra. Carolina Prieto (Chile)

Secretario Permanente: Dr. José Carreón Moldiz (Bolivia)

Secretario: Dr. Manuel Leiva Beraún (Perú)

Secretario Alterno: Dr. Edgar Muñoz Atahualpa (Perú)

Tesorera: Dra. Carmen Estacio (Perú)

Tesorera Alterna: Dra. Zulema Berrios (Perú)

Vicepresidencias

Actividades Gremiales y Coordinación:

Dr. Pedro Cladera Antúnez (Uruguay)

Dr. Enrique Abraham Marcel (Cuba)

Control de Calidad y Acreditación:

Dr. Clever Sáenz Flor (Ecuador)

Dr. Armando Moreno de la Cruz

Relaciones Industriales:

Dr. Luis Narváez Grijalva (Ecuador)

Dr. Alvaro Rodrigues Martins (Brasil)

Dr. José Luis Hernández Montiel (México)

Planes Futuros:

Dr. Julio Sempertegui Vega (Ecuador)

Dr. Wilson Shcolnik (Brasil)

Actividades Científicas y Educación:

Dra. Rosa Ma. García Escamilla (México)

Dr. Walter Alallón Villero (Uruguay)

Relaciones Internacionales:

Dr. Juan Carlos Hormazabal (Chile)

Dra. Gabriela Moreira (Uruguay)

Editor de la Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio:

Dr. Enrique Navarrete Cadena (México)

Representante a la WASPaLM:

Dra. Marilene Resende Melo (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)

Directiva de la World Association of Societies of Pathology & Laboratory Medicine 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)



Imagen de la portada: Coilocitos, representativos de infección por VPH (40X). Imagen publicada en la pág. 34 del volumen 64, número 1, enero-marzo de 2017, en el artículo VIH-VPH y su influencia en el conteo de células CD4 de Sánchez-Hernández JA, et al.

La Revista Latinoamericana 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. Permisos de Correos PP09-0478.

La Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio está indexada en: Medigraphic Literatura Biomédica; www.medigraphic.com/patologiaclinica, Latindex, Centro Nacional de Información y Documentación en Salud (CENIDS), PERIODICA UNAM, Anuario Bibliográfico de Investigación en Salud del IMSS (ABISA), 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. Enrique Navarrete Cadena, E-mail: revista.patologiaclinica@gmail.com

Arte, diseño, composición tipográfica, prensa, impresión y acabado por Graphimedic, SA de CV, Tels. 8589-8527 al 31. E-mail: emyc@medigraphic.com. Impresa en México.

Disponible en versión completa en Medigraphic-Literatura Biomédica: www.medigraphic.org.mx



México y el reto de las enfermedades crónicas no transmisibles. El laboratorio también juega un papel importante

Barba Evia José Roberto*

Palabras clave:

Síndrome metabólico, obesidad, índice de masa corporal, dieta, diabetes, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, mortalidad, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, México.

Key words:

Metabolic syndrome, obesity, body mass index, diet, diabetes, insulin resistance, cardiovascular disease, mortality, dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, Mexico.

RESUMEN

Las enfermedades crónicas no transmisibles son entidades que se conocen desde hace ya algún tiempo; sin embargo, a pesar de los conocimientos acumulados a lo largo de estos años, su incidencia en la población general es alta y su frecuencia se eleva al grado de epidemia. Esta situación es de peculiar preocupación para los sistemas de salud a nivel mundial; México no es la excepción debido a los costos que conlleva la atención de sus complicaciones. Además, afectan a población cada vez más joven, incluso niños, lo que sin duda alguna representa un panorama desalentador desde el punto de vista tanto económico como de calidad de vida, y conduce a la población afectada a muerte prematura. Al igual que ocurre con las enfermedades oncológicas, el diagnóstico oportuno evita la progresión de este tipo de enfermedades; el laboratorio juega un papel importante para este fin.

ABSTRACT

Chronic noncommunicable diseases are entities that have been known for some time; However, despite the knowledge accumulated over the years, their incidence in the general population is high and their frequency rises to an epidemic level. This situation is of particular concern for health systems worldwide; Mexico is not the exception because of the costs involved in caring for their complications. In addition, they affect an increasingly younger population, including children, which undoubtedly represents a discouraging outlook both from an economic point of view and from a quality of life perspective, and leads the affected population to premature death. As with oncological diseases, timely diagnosis prevents the progression of these diseases; the laboratory plays an important role for this purpose.

INTRODUCCIÓN

La forma en que las personas viven se relaciona con patrones de conducta seleccionados de acuerdo con la propia capacidad para elegir y que están influenciados por factores económicos, sociales y culturales, entre otros.¹

Desde el inicio del siglo pasado, los cambios ambientales, demográficos, económicos, sociales, culturales, aunados a los avances en el campo de la atención a la salud, han ido transformando las características de México y han influenciado el comportamiento epidemiológico de las enfermedades, así como las características relacionadas con la presencia de patología o muerte en la población mexicana. Durante estos años se ha observado una «transición de riesgos», ya que durante la primera mitad del siglo XX, la población estaba expuesta a los riesgos propios de un país con desarrollo

social e infraestructura incipiente, que se fueron modificando con el desarrollo y la urbanización. Esto trajo como consecuencia cambios en los estilos de vida y el surgimiento de exposición a otros «tipos de riesgo», que se constituyen como los principales factores responsables de enfermedad; entre ellos estrés, tabaquismo, hipertensión arterial, sedentarismo, patrón alimentario diferente compuesto por alimentos de alta densidad energética, sobrepeso, obesidad y niveles de colesterol elevado.²

Las enfermedades crónicas no transmisibles se constituyen como uno de los mayores retos que enfrenta el sistema de salud debido al gran número de casos afectados, su creciente contribución a la mortalidad general, la aparición en edades cada vez más tempranas, el hecho de que son la causa más frecuente de incapacidad prematura, así como la complejidad y costo elevado de su tratamiento.³

* Coordinador clínico de turno de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades de Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Responsable Sanitario del Banco de Sangre del Instituto Médico Panamericano, SA de CV.

Recibido:
19/04/2018
Aceptado:
03/05/2018

Correspondencia:
José Roberto Barba
Evía
Calle 37A Núm. 318,
entre 24 y 26,
Col. Fracc.
Montealbán, 97114,
Mérida, Yucatán,
México.
E-mail: dr_barba@
hotmail.com

La emergencia a nivel mundial de epidemias de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemias, entre otras enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición, obliga a preguntarse: ¿Cuáles son las razones que subyacen a este fenómeno? Dada su cronología, magnitud y extensión, las causas deben estar relacionadas con cambios ambientales profundos, seguidos de modificaciones de la conducta humana, especialmente la alimentaria.⁴

La alimentación en la evolución humana ha presentado una transición a lo largo de la historia que va desde la obtención de fuentes de energía y proteínas de frutas, verduras, nueces y raíces en los primeros homínidos hasta llegar a nuestros días, donde las principales modificaciones en la dieta son la mayor ingesta de energía a partir de grasas saturadas, ácidos grasos y ácidos grasos omega-6, lo que ha llevado, sin lugar a dudas, a la discordancia evolutiva; es decir, se ha modificado la dieta sin que ocurran cambios paralelos de la estructura genética.⁴

Por otra parte, está el envejecimiento de la población, el cual se calcula que es de 2% de los adultos mayores de 60 años cada año a nivel mundial. En México, la distribución de edad de la población por edad en 1970 era en forma piramidal; es decir, presentaba una base amplia porque 50% de la población era menor de 15 años y tenía una cúspide angosta. Para el año 2000, la pirámide se abultó en el centro debido al aumento de las personas en edades medias y la disminución de los menores de cinco años. Para el año 2050, debido a la reducción de las tasas de natalidad y el incremento de la esperanza de vida, se prevé una mayor proporción de población senecta. Este comportamiento demográfico de México, junto con el aumento de sobrepeso y obesidad, agregarán mayores condiciones de riesgo para la población adulta. Para darnos una idea de la problemática, México es uno de los países con mayor prevalencia de síndrome metabólico (con 36.8%), sobrepeso y obesidad (71.3%) e hipertensión arterial (31.5%). Estas tendencias incrementarán la demanda de servicios de atención en el corto, mediano y largo plazo, así como de costos para su atención, principalmente generados por sus complicaciones.⁵⁻⁷

OBESIDAD

Se considera como una enfermedad multifactorial y compleja en la que intervienen problemas genéticos, conductuales y ambientales; se concibe como el resultado del desequilibrio entre la ingesta y el gasto de energía y representa en sí misma un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedades articulares y cardiovasculares.⁸

De manera histórica, la obesidad es tan antigua como la humanidad, ya que se conoce desde 40,000 años a. de C., siendo la evidencia diversas figurillas de la Edad de Piedra encontradas en Europa; la más famosa de estas es la Venus de Willendorf (*figura 1*), que simboliza la fertilidad.⁹

En el año 600 a. de C., Sushruta reconoció a la obesidad como un problema y consideró que se debía a la vida sedentaria. En el siglo V a. de C., Hipócrates (460-370 a. de C.) identificó a la obesidad como un problema de salud y afirmó que «la muerte súbita es más común en los que son naturalmente gordos», además de que la asoció con «infertilidad y fatigabilidad».⁹

En los siglos II y III d. de C. Galeno estableció el tratamiento inicial para el paciente con obesidad, dando importancia a la actividad



Figura 1. Figura de la Venus de Willendorf.

física, masajes y ungüentos diaforéticos. Por su parte, los aztecas pensaban que la obesidad era algo sobrenatural.^{4,9}

Durante los siglos XV y XVI nació la era científica de la medicina; en 1765, Joanns Baptista Morgagni reconoció la asociación entre obesidad y enfermedad. El término «obesidad» surgió en el siglo XVII, mientras que en el siglo XIX y principios del XX, la opinión médica era que tener de 20 a 50 libras de exceso de peso era saludable, pues proveía una reserva de «vitalidad» para soportar una enfermedad, mientras que ser delgado no era sano.⁹

Las primeras alarmas del sobrepeso se atribuyen a las compañías de seguros, ya que estudios actuariales ligaban sobrepeso con aumento en la mortalidad, por lo que fue aceptado por la comunidad médica en el decenio de 1930. En 1944, investigadores de la Universidad de Minnesota reportaron los daños a la salud relacionados con el efecto «yo-yo» de las dietas. Para 1948, Framingham inició los estudios de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Para la década de 1960, comenzó la investigación de la obesidad y la grasa corporal, que se describió como un órgano con sus propias hormonas, receptores, genética y biología celular.⁹

En 1996, se estableció el «índice de masa corporal (IMC)», el cual emergió como un estándar para definir la obesidad. Hoy en día, es el indicador más utilizado para identificarla, y resulta de dividir el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros. El aumento del IMC y el riesgo de padecer cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, diabetes y cáncer crecen de manera paralela. Cada unidad de incremento del IMC se asocia con un alza proporcional de la mortalidad. El método más práctico en la clínica para medir esta grasa intraabdominal es mediante la medición de la circunferencia de la cintura (*cuadro I*).^{5,10}

La obesidad comenzó a aparecer en el mundo como un problema sanitario de gran magnitud, tanto que la Asamblea Mundial de la Salud del año 1998 la declaró como una pandemia.⁹

En el año 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió a la obesidad como «una enfermedad mortal, que acorta la vida y produce o agrava diversas enfermedades», agregando que es «una epidemia global», ya que se calcula que en el mundo existen 350 millones de obesos y un poco más de dos billones de gente con sobrepeso.⁹

De acuerdo con la OMS, cada año 2.8 millones de personas mueren por sobrepeso u obesidad, y en nuestro país se les atribuyen más de 50 mil muertes por año. En los últimos 30 años, la prevalencia de obesidad en México se ha incrementado, y este aumento ha sido de los más acelerados a nivel mundial, lo que ha llevado a nuestro país a ocupar actualmente el segundo lugar en obesidad en adultos y el primero en población infantil. En este sentido, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012), la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en el adulto aumentó 15.2% en los últimos 12 años. Esta prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 71.2%; es decir, 48.6 millones de personas, y fue mayor en mujeres (73%) que en hombres (69.4%); la prevalencia de obesidad también fue más alta para el sexo femenino (37.5%) que para el masculino (26.8%), mientras que en escolares, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 32 y 36.9%, respectivamente (alrededor de 5,664,870 niños mexicanos). En adolescentes sucede algo similar, ya que 35% presentó sobrepeso u obesidad, situación que es preocupante debido a que el niño obeso tiene un mayor riesgo de continuar siendo obeso en la adultez, ya que está

Cuadro I. Clasificación de obesidad por índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de la cintura.^{6,11}

IMC (kg/m ²)	Clase de obesidad	Riesgo de enfermedad	
		Hombres ≤ 102 cm Mujer ≤ 88 cm	Hombre ≥ 102 cm Mujer ≥ 88 cm
Bajo peso	< 18.5	-	-
Normal	18.5-24.9	-	-
Sobrepeso	25.0-29.9	Aumentado	Alto
Obesidad	30.0-34.9	I	Alto
	35.0-39.9	II	Muy alto
Obesidad extrema	>40	III	Muy alto
			Extremadamente alto
			Extremadamente alto

bien establecido que la ateroesclerosis comienza desde la infancia, lo que puede traducirse en un incremento de las enfermedades cardiovasculares y muerte prematura en la edad adulta en los años venideros.^{5,10,12,13}

El riesgo cardiovascular asociado con obesidad depende del sitio corporal donde se deposite el exceso de grasa.

DISLIPIDEMIAS

Se trata de un grupo de trastornos que se caracterizan por la producción excesiva o aclaramiento disminuido de lipoproteínas séricas. Se define como «colesterol total mayor a 200 mg/dL, colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (C-LDL) mayor a 130 mg/dL o triglicéridos con ayuno previo de 12 a 16 horas mayor a 150 mg/dL (Calzada y colaboradores)».¹⁴

Se clasifican en:

- Primarias (de origen genético o hereditario). Friedrickson, en 1967, las clasificó fenotípicamente en cinco tipos: tipo I o quilomicronemia familiar, tipo IIa o hipercolesterolemia familiar (es la más frecuente), tipo IIb o hipercolesterolemia familiar combinada, tipo III o disbeta lipoproteinemia, tipo IV o hipertrigliceridemia familiar, y tipo V o hiperlipidemia mixta.
- Secundarias (asociadas a otras enfermedades). Se presentan asociadas a hipotiroidismo, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades hepáticas o renales crónicas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, uso prolongado de anticonceptivos orales y otras enfermedades menos frecuentes.¹⁴

Existen diversas evidencias provenientes de estudios experimentales, epidemiológicos, clínicos y de intervención que han apoyado la importancia de los niveles elevados en la concentración de triglicéridos y del C-LDL, así como las concentraciones bajas del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), que los relacionan con la aparición del ictus isquémico en diversos territorios, principalmente el coronario. Las dislipidemias aterogénicas, junto con otros factores mayores de riesgo vascular como la hipertensión arterial, tabaquismo y diabetes mellitus, son los principales determinantes de las lesiones ateroescleróticas; por ello permanecen como los blancos principales del tratamiento en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad.^{15,16}

Los índices de diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población con alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular son considerablemente bajos; sin embargo, en México, en la población adulta

(20 a 69 años), hay más de 14 millones de personas con dislipidemia.^{12,17}

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En al año 2600 a. de C. se trataba la «enfermedad del pulso fuerte» mediante acupuntura, flebotomía y sanguijuelas. La historia moderna inició en 1628 cuando William Harvey describió el sistema circulatorio; en 1733, Stephen Hales realizó la primera medición de presión arterial. En 1896, con el invento del esfigmomanómetro (Riva Rocci), se le reconoció como una entidad clínica, y en 1913, Janeway acuñó el término «enfermedad vascular hipertensiva».⁹

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo más importantes para padecer enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y falla renal, las cuales también se constituyen como las primeras causas de muerte en México. Las complicaciones de la HTA se relacionan directamente con la magnitud del aumento de la tensión arterial y el tiempo de evolución, por lo que establecer el tratamiento de manera oportuna tiene importantes beneficios en términos de prevención de complicaciones y menor riesgo de mortalidad. De los pacientes hipertensos, 95% no tienen una etiología conocida y caen bajo el rubro de «causa primaria o esencial», frecuentemente asociada a factores identificados que contribuyen a su aparición, dentro de los que se encuentran la edad, la ingesta elevada de sodio, dietas altas en grasas saturadas, tabaquismo, inactividad física, así como la presencia de enfermedades crónicas como obesidad, dislipidemias y diabetes (*cuadro II*), lo que ha traído como consecuencia que las complicaciones letales vayan en aumento; por ello, a partir de la mitad de la década de 1990, el número de pacientes con cardiopatía

Cuadro II. Factores de riesgo coronario.¹⁸

No modificables	Modificables	
	Independientes	Dependientes
Edad	Dislipidemia	Obesidad central
Sexo	Hipertensión arterial	Sedentarismo
Herencia	Tabaquismo	Hiperhomocisteinemia
	Diabetes mellitus	Menopausia sin terapia sustitutiva
		Hiperfibrinogenemia
		Personalidad

isquémica y el porcentaje de individuos con insuficiencia cardiaca se han duplicado. En México, la HTA afecta al 34.3% de la población de 20 a 69 años (se encuentra entre las más altas a nivel mundial), y cerca de 50% de los individuos afectados desconocen su enfermedad; esto es, existen más de 17 millones de mexicanos con este padecimiento, de los cuales un poco más de ocho millones no han sido diagnosticados. Por otra parte, recibir tratamiento farmacológico no garantiza tener un mayor control de la HTA, ya que se estima que de 10 a 15% de los hipertensos presentan hipertensión resistente, aproximadamente 0.5% muestran hipertensión refractaria, y sólo alrededor de la mitad de quienes reciben tratamiento tienen cifras tensionales dentro del rango que establece la Norma Oficial Mexicana y estándares internacionales como la *American Heart Association*, mientras que 50 al 60% de los pacientes incumplen con su tratamiento, por lo que habrá que hacer mayor énfasis en la modificación de otros factores de riesgo asociados, mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico y, finalmente, capacitar al sector médico de primer nivel de atención para su adecuado tratamiento y control.^{8,12,18-20}

La HTA puede considerarse como un síndrome más que una enfermedad en sí misma. En la actualidad, la clasificación de la hipertensión y la valoración del riesgo se realiza basándose en ambas cifras tensionales, y desde el año 2003, la OMS, la Sociedad Internacional de Hipertensión, la Europea de Cardiología y la de Hipertensión, han incluido en su clasificación los conceptos de presión óptima, normal y normal alta (*cuadro III*).¹⁸⁻²¹

La hipertensión se clasifica por estadios con base en las cifras de registro en mmHg de la presión sistólica y diastólica, lo cual sirve para normar el manejo del paciente. Si en el estadio I el enfermo tiene diabetes o daño renal con proteinuria, debe ser catalogado como estadio II. En el caso de los pacientes que se catalogan en el estadio II, en general, difícilmente responden a un solo medicamento, y los del grupo III merecen

especial atención porque presentan elevación extrema de la presión arterial; ellos difícilmente responden a un solo fármaco y no es raro que se requiera la combinación de más de dos (*cuadro IV*). Cualquiera de las dos mediciones (sistólica o diastólica) que supere las cifras consideradas como límites es suficiente para establecer el diagnóstico de hipertensión; es decir, no se requiere que forzosamente las dos estén elevadas, por lo que se puede hablar de hipertensos de predominio diastólico, diastólicos puros, predominio sistólico o sistólica aislada pura, mientras que el término «hipertensión sistolodiastólica» se reserva a los casos en que ambas cifras se encuentran elevadas. Es importante considerar que, cuando la HTA es descontrolada, el deterioro se produce de forma lenta y progresiva, aumentando la probabilidad de sufrir eventos cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca, infartos, aneurismas, ateroesclerosis, pérdida de la visión y daño renal.^{20,21}

Los exámenes de laboratorio están dirigidos a encontrar evidencia de factores de riesgo adicionales, si es consecuencia de una posible causa conocida y para determinar si existe lesión en órganos blanco. El mínimo de exámenes requeridos es materia de debate; sin embargo, existe el consenso de que deberá irse de lo más simple a lo más sofisticado (*cuadro V*).²⁰

DIABETES MELLITUS

La diabetes se ha convertido en un grave problema de salud pública, esto favorecido por el inminente envejecimiento de la población, su manifestación cada vez a edades más tempranas, el incremento sustancial en la prevalencia de la obesidad y la disminución de la actividad física. La palabra *diabetes* proviene del griego «*diabainō*» que significa «a través» o «sifón». El primer registro que se tiene acerca de la diabetes mellitus aparece en el Papiro de Ebers, que data de 1552 a. de C., donde el médico egipcio Hesy-Ra describió «orinar en exceso con pérdi-

Cuadro III. Valores de referencia para la presión arterial sistémica en el humano.^{20,21}

Categoría	Presión sistólica (mmHg)	Presión diastólica (mmHg)
Nivel óptimo	< 120	< 80
Normal	120 a 129	80 a 84
Normal alta	130 a 139	85 a 89
Hipertensión	140 o más	90 o más

Cuadro IV. Estadios de HTAS.^{20,21}

Categoría	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Estadio I	140 a 159	90 a 99
Estadio II	160 a 179	100 a 110
Estadio III	≥ 180	≥ 110
HTA sistólica pura	≥ 140	< 90
HTA diastólica pura	< 140	≥ 90

Cuadro V. Exámenes de laboratorio.

Rutinarios

- Glucosa plasmática (preferiblemente en ayuno)
- Colesterol total
- Lipoproteínas de alta y baja densidad
- Triglicéridos (en ayuno)
- Ácido úrico sérico
- Calcio y fósforo
- Nitrógeno ureico
- Creatinina sérica
- Potasio y sodio sérico
- Hemoglobina y hematocrito
- Examen general de orina y microalbuminuria

Recomendados

- Proteína C reactiva de alta sensibilidad
- Perfil tiroideo
- Hemoglobina glucosilada para pacientes diabéticos
- Curva de tolerancia a la glucosa, en pacientes con obesidad central y glucosa en ayuno ≥ 100 y ≤ 120 mg/dL

Tomado y modificado de: Rosas-Peralta M, Palomo-Piñón S, Borrayo-Sánchez G, Madrid-Miller A, Almeida-Gutiérrez E, Galván-Oseguera H et al. Consenso de hipertensión arterial sistémica en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016; 54 (Supl 1): S6-S51.

da de peso». En el año 600 a. de C., Sushruta la definió como una enfermedad con producción de orina dulce en exceso, denominándola «madhumeha», que significa «miel como orina». Areteo de Capadocia, en el año 120 d. de C., realizó la primera descripción médica completa de esta enfermedad, equiparándola con «el derretimiento de la carne y las extremidades hacia la orina». Avicenna (980-1037 d. de C.) describió la gangrena diabética.^{9,22,23}

John Rollo, en 1798, añadió el término «mellitus» para diferenciarla de otras formas de diabetes en las que la orina no tenía sabor. Apollinaire Bouchardat reportó la desaparición de glucosuria en sus pacientes diabéticos que estuvieron bajo racionamiento durante el sitio de París en 1871, indicando dietas individualizadas para tratar la enfermedad.⁹

En 1889, Minkowski y von Mering demostraron que extirpar el páncreas causa diabetes mellitus, y en 1901, Opie estableció una conexión con insuficiencia de los islotes de Langerhans. En 1921, Banting y Best descubrieron la «isletina», y un año después, Macleod utilizó por primera vez el término «insulina». En 1936, Himsworth publicó que la diabetes mellitus se divide con base en la «insensibilidad a insulina», lo que posteriormente llevó a su clasificación en los tipos 1 y 2.⁹

La diabetes se define como una enfermedad crónica cuyo origen es de naturaleza multifactorial y que involucra un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas, crónicas, de causa desconocida, con grados variables de predisposición hereditaria, así como la participación de diversos factores ambientales que llevan a hiperglucemia como consecuencia de un déficit de la acción o secreción de la insulina (o ambas); cuando es crónica, se asocia con deterioro en el tiempo, disfunción y falla de órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. El tipo 2 es la modalidad más frecuente; se caracteriza por el aumento de los niveles de glucosa en sangre debido a la resistencia a la insulina (por deficiencia absoluta o relativa de la acción o secreción de insulina, la cual se encuentra en niveles bajos, normales o altos), así como alteración en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas. Hasta hace unos cuantos años, la diabetes tipo 2 prevalecía en adultos y ancianos, mientras que el tipo 1 se diagnosticaba principalmente en niños (debido a la deficiencia total de la secreción de insulina). Sin embargo, en los últimos 10 a 20 años, se ha observado un alarmante incremento en la prevalencia de diabetes tipo 2 en pacientes pediátricos en todo el mundo. Existen estimaciones que sugieren que al menos la mitad de la población pediátrica con diabetes pertenece al tipo 2.^{5,8,24-26}

Debido a que la diabetes tiene un periodo de latencia largo, con una fase preclínica que puede pasar desapercibida, la posibilidad de que los pacientes sean detectados en forma tardía es alta. Tradicionalmente, el diagnóstico de diabetes se realiza a través de la determinación de la glucemia en diferentes circunstancias: ayunas, al azar, una prueba de tolerancia oral a la glucosa o la hemoglobina glucosilada.^{5,8,24,25,27-29}

Aunque la diabetes es una enfermedad endocrina en su origen, sus principales manifestaciones corresponden a una enfermedad metabólica, debido a que los incrementos sostenidos de glucosa en sangre van deteriorando silenciosamente el organismo, produciendo descompensación y manifestación de complicaciones. De éstas, la más frecuente es la ateroesclerosis de los grandes vasos sanguíneos, cuya localización puede ser miocárdica (50% de los pacientes fallecen por esta causa), cerebral (accidente cerebrovascular) y vascular periférica (riesgo de amputación de miembros inferiores). Dentro de las complicaciones crónicas de los pequeños vasos, están principalmente la nefropatía (10 a 20% de los pacientes fallecen de insuficiencia renal), retinopatía (pérdida de la visión central) y neuropatía (afecta al 50% de los pacientes).^{5,8,24-28}

La diabetes mellitus en México ha mostrado un comportamiento epidémico desde la segunda mitad del siglo pasado. En este sentido, a partir de 2003 se han registrado alrededor de 400,000 casos nuevos de diabetes, y de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, para el año 2013 existían 8.7 millones de mexicanos diabéticos (la tasa se va incrementando a partir de los 25 años y declina de los 65 años en adelante); por ello, en la actualidad, en nuestro país, se constituye en diabéticos mayores de 45 años como la primera causa de mortalidad, de años perdidos por muerte prematura, de años vividos con discapacidad, de años saludables perdidos, de ceguera adquirida en edad productiva, de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores y de insuficiencia renal crónica. Se ha estimado que la esperanza de vida de individuos con diabetes se reduce entre cinco y 10 años. En este sentido, los hombres con diabetes mueren, en promedio, a una edad más temprana que las mujeres (67 versus 70 años), y sólo 20% de los hombres que han desarrollado este padecimiento viven más de 75 años, frente al 26%, en el caso de las mujeres. También se estima que existe un paciente diabético desconocido por cada diabético conocido.^{5,28,30,31}

Esta entidad representa un reto en cuanto a su prevención, detección y control; desafortunadamente, en muchos de los casos se diagnostica cuando la enfermedad lleva entre siete y 10 años de evolución y ya se presentan una o varias de sus numerosas complicaciones, lo que implica que su atención conlleve costos altos. En un estudio realizado en México en 2011, se calcularon costos directos generados para la atención de la enfermedad en las instituciones tanto del sector salud como de seguros

privados en \$343,226,541 M.N., mientras que los costos indirectos se calcularon en \$778,427,475 M.N. Se afirma que en muchos países, esta enfermedad consume entre cinco y 10% del presupuesto destinado a la salud, y de este costo, más de 50% se debe a sus complicaciones, lo que se relaciona principalmente con el inadecuado control de los niveles de glucosa sanguínea en pacientes diabéticos. De acuerdo con la Federación Mexicana de Diabetes, 80% de los pacientes que son diagnosticados reciben tratamiento, y sólo 25% (uno de cada cuatro) tiene un adecuado control metabólico.^{5,12,26}

Existen individuos cuyos niveles de glucosa no encajan en los criterios diagnósticos para la diabetes, pero sí son elevados para ser considerados como normales. En enero de 2010, la *American Diabetes Association* sugirió que se retirara el término «prediabetes» y fuera sustituido por el de «riesgo aumentado de diabetes». La alteración en la tolerancia a la glucosa (ATG), así como los niveles elevados de glucemia en ayuno, deben ser considerados como la etapa previa a la historia natural de la diabetes, ya que la ATG es una medida dinámica de la intolerancia a la glucosa después de una carga de glucosa, y la alteración de la glucemia en ayuno es una medida del metabolismo alterado de los carbohidratos en estado basal. Estas alteraciones son indicativas de tener un alto riesgo de desarrollar diabetes, y su detección oportuna permite la prevención, o al menos, retardar la aparición clínica de la misma. Por otra parte, muchos pacientes con diabetes tipo 2 y ATG presentan, además, dislipidemia e hipertensión arterial, por lo que la ATG se constituye como un problema serio de salud pública (*cuadro VI*).^{5,26,29,32,33}

Cuadro VI. Niveles de decisión clínica para el diagnóstico de diabetes mellitus.^{26,33,34}

Prueba diagnóstica	Riesgo bajo de diabetes tipo 2	Riesgo aumentado de diabetes tipo 2	Diabetes mellitus tipo 2
Glucosa en ayuno	< 100 mg/dL	100 a 125 mg/dL	≥ 126 mg/dL
Glucosa 2 horas postcarga de 75 g	< 140 mg/dL	140 a 199 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Hemoglobina A1c	< 5.7%	5.7 a 6.4%	≥ 6.5%
Diabetes			
Etapa 1: detección		Clínica 4-P: presente o ausente Glucemia basal en ayuno ≥ 100 mg/dL	
Etapa 2: confirmación		Clínica 4-P: presente Glucemia basal en ayuno ≥ 126 mg/dL HbA1c ≥ 6.5%	
		Glucemia promedio trimestral ≥ 135 mg/dL	

Abreviatura: 4-P (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso).

SÍNDROME METABÓLICO

Este síndrome no es una enfermedad nueva, ya que la asociación de HTA más resistencia a la insulina más alteración en la tolerancia a la glucosa más trastorno en el metabolismo de los lípidos se conoce desde hace siglos, como lo demuestra el análisis de la momia de la reina-faraón Hatshepsut (1490-1468 a. de C.), de quien se ha demostrado que padeció diabetes mellitus, obesidad y cáncer. Sushruta (600 a. de C.), en la India, asocia la diabetes mellitus con obesidad y alteraciones cardíacas, y recomendó la práctica de ejercicio físico para tratarlas. Morgagni (1682-1771) describió la obesidad central con datos sugerentes de HTA, ateroesclerosis, diabetes mellitus e hiperuricemia. En 1875, Apollinaire Bouchardat realizó la primera referencia entre la asociación de diabetes mellitus y obesidad, y en 1910, Neubauer lo hizo entre hipertensión arterial y diabetes mellitus. En 1920, Paulescu relacionó obesidad con glucosuria, mientras que Kylin, en 1923, definió la asociación entre HTA, hiper glucemia y gota.^{9,10,35}

Vague, en 1947, asoció las alteraciones metabólicas observadas en la diabetes tipo 2 y la enfermedad cerebrovascular con el fenotipo de obesidad con acumulación excesiva de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo (obesidad de tipo androide o masculina). En la década de 1980, Ruderman, reportó la existencia de sujetos con peso normal, pero «metabólicamente obesos», porque presentan hiperinsulinemia.^{9,35}

En cuanto a la denominación de este síndrome, Hanefeld y Leonhardt acuñaron el término «síndrome metabólico», mientras que en 1988, Gerald Reaven propuso el nombre «síndrome X» para la presencia conjunta de intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión arterial, y llamó la atención sobre su asociación con la enfermedad cardiovascular ateroesclerosa y la resistencia a la insulina; sin embargo, este término ya había sido acuñado por Kemp en 1973 para describir al síndrome anginoso con arteriograma coronario normal. En 1991 surgió el término «síndrome X plus», propuesto por Serjenston y Zimmet, cuando, además de la asociación de obesidad central, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial (cuarteto de la muerte, Kaplan 1989), se añade hiperuricemia, sedentarismo y edad avanzada. En 1999, el grupo de investigación en diabetes mellitus de la OMS decidió usar el nombre de «síndrome metabólico» en lugar de «síndrome X de Reaven».^{9,10}

Este síndrome se define como un conjunto de alteraciones metabólicas caracterizado por:

1. Distribución anormal de la grasa corporal: la que más se asocia con este síndrome es la obesidad central, que en términos clínicos se manifiesta con aumento de la circunferencia de la cintura mayor de 94 centímetros en el hombre y de 80 centímetros en la mujer; con frecuencia va unido a un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m^2 de superficie corporal.
2. Resistencia a la insulina: aunque existe en la mayor parte de los casos y se correlaciona con riesgo cardiovascular, no se ha podido establecer su relación con la HTA.
3. Dislipidemia aterogénica: aumento de triglicéridos y disminución del C-HDL, con cifras inferiores a 40 mg/dL en el hombre y 50 mg/dL en la mujer, así como elevación de la concentración de triglicéridos en el suero mayor de 150 mg/dL .
4. Aumento de la presión arterial: mayor a $140/90 \text{ mmHg}$ y que se asocia estrechamente con obesidad e intolerancia a la glucosa; con frecuencia afecta a personas que presentan resistencia a la insulina.
5. Estado proinflamatorio: aumento de la proteína C reactiva.
6. Estado protrombótico: aumento del inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1), así como del fibrinógeno.^{9,35}

El principal detonante de este conglomerado de factores aterogénicos, protrombóticos, proinflamatorios y metabólicos es la obesidad.^{9,10,35,36}

La acumulación de grasa visceral se asocia con una alteración de la regulación del sistema endocanabinoide, así como cambios en el funcionamiento de los sistemas JNK-IRS1 y NF-κB, que a su vez se relacionan con un aumento en la lipólisis, lo que resulta en el incremento en la concentración de ácidos grasos libres circulantes; todo esto se asocia con disfunción endotelial, cambios en la capacidad de respuesta presora de los pequeños vasos, en el metabolismo de la apolipoproteína B, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia (C-HDL bajo), ateroesclerosis, acumulación de grasa e inflamación del hígado (esteatohepatitis no alcohólica) y activación de la respuesta inmune inespecífica.¹⁰

En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 23 de noviembre de 2010, lo describe así: «Síndrome metabólico: constelación de anormalidades bioquímicas, fisiológicas y antropométricas que ocurren simultáneamente y pueden dar oportunidad o estar ligadas a la resistencia a la insulina y, por ende, incrementar el riesgo de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o ambas. Entre estas entidades se encuentran: obesidad

abdominal, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia (hipertrigliceridemia, HDL bajo, o ambos)» (cuadro VII).^{9,35}

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

La primera referencia de esta entidad fue realizada por el patólogo de la Clínica Mayo J. Ludwig en 1980 y su grupo, cuando reportaron sus hallazgos de un síndrome clínico patológico en 20 pacientes diabéticos obesos y sin antecedentes de consumo y/o abuso de ingesta de alcohol, pero que presentaban datos bioquímicos y biopsias hepáticas con cambios histopatológicos grasos similares y compatibles a los que se observan en hepatitis alcohólica: hepatitis lobular, necrosis focal con infiltrados inflamatorios mixtos y cuerpos de Mallory (estos últimos en todos los casos); también se notó la presencia de fibrosis en la mayor parte de los especímenes, así como cirrosis en tres pacientes, por lo que se acuñó el término «esteatohepatitis no alcohólica» (EHNA). La alteración fue más frecuente en mujeres moderadamente obesas y con enfermedades concomitantes con la obesidad (diabetes tipo 2, colelitiasis, hepatomegalia y leves anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático). La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHNA) se define como la infiltración de grasa macrovesicular en el hígado que excede de cinco a 10% del peso del mismo; es decir, la presencia de esteatosis hepática sin evidencia de daño hepatocelular (EH) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), caracterizada por la presencia de esteatosis hepática e inflamación con o sin fibrosis. La primera referencia de la existencia de esta entidad en la infancia data de 1983, cuando J.

R. Moran describió tres niños obesos con elevación de las aminotransferasas, dolor abdominal inespecífico y biopsia hepática con criterios de EHNA. En 1999, año en el que surgió la definición de síndrome metabólico por la OMS, Marceau y su grupo asociaron EHNA con síndrome metabólico. Es una entidad patológica que abarca un espectro de alteraciones que van desde la infiltración grasa hasta la fibrosis, e incluso cirrosis, con las complicaciones que conlleva, como hipertensión portal y carcinoma hepatocelular. En la actualidad se reconoce la esteatohepatitis como parte del espectro del hígado graso no alcohólico.^{9,22,37-41}

La frecuencia de este padecimiento es de tres al 36.9% de la población general; su mayor prevalencia se presenta en individuos de género masculino entre la cuarta y sexta década de la vida, de raza hispana, en 50% de pacientes con sobrepeso y hasta 95% de obesos, 70% en diabéticos tipo 2 y 50% en pacientes con dislipidemia. Se estima que de ocho a 26% progresan a cirrosis y que de 40 a 60% de los pacientes cirróticos desarrollarán las complicaciones derivadas de él, incluido el hepatocarcinoma. En México, las enfermedades hepáticas se constituyen como la cuarta causa de muerte (aproximadamente 30,000 muertes/año), siendo las principales la cirrosis por alcohol, por hepatitis C y, en tercer lugar, la EHNA. En 42% de los escolares mexicanos con sobrepeso/obesidad se ha encontrado elevación de alaninoaminotransferasa (ALT).^{23,37,42}

Para la progresión de la EHNA a daño hepático intervienen dos factores responsables: la susceptibilidad genética de cada individuo (se ha hallado la expresión de algunos genes involucrados en lipogénesis e inflamación) y

Cuadro VII. Apéndice normativo A del *Diario Oficial de la Federación* publicado el 23 de noviembre de 2010.
Criterios de síndrome metabólico.

Criterio	ATP III	IDF
Presión arterial (mmHg)	≥ 130/85	≥ 130/85
Triglicéridos (mg/dL)	> 150	> 150
Colesterol HDL (mg/dL) en hombres	< 40	< 40
Colesterol HDL (mg/dL) en mujeres	< 50	< 50
Circunferencia abdominal (cm) en hombres	> 90 modificada	> 90 modificada
Circunferencia abdominal (cm) en mujeres	> 80 modificada	> 80 modificada
Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL)	> 110	> 100

Se deberán cumplir de tres a cinco criterios diagnósticos establecidos por el ATP III (Tercer Reporte del Programa Nacional de Educación del Colesterol de Estados Unidos) y la IDF (Federación Internacional de Diabetes).

Tomado de: Córdova-Pluma VH, Castro-Martínez G, Rubio-Guerra A, Hegewisch ME. Breve crónica de la definición del síndrome metabólico. *Med Int Mex.* 2014; 30 (3): 312-328.

factores ambientales (alimentación y actividad física). Estos últimos juegan un papel determinante, y si consideramos que México es uno de los países con mayor número de obesos en su población, se pone en evidencia a este factor como riesgo para el desarrollo de alteraciones hepáticas. Existen pruebas de que la ingesta excesiva de calorías a base de azúcares simples, grasas totales, ácidos grasos saturados, colesterol y sodio, así como la deficiencia de ácidos grasos monoinsaturados, poliinsaturados, fibras, vitaminas y minerales se relacionan con la acumulación anormal de lípidos en el hígado y el inicio o progresión del deterioro hepático. Por otro lado, el sedentarismo también se ha relacionado, ya que incrementa la lipogénesis, así como la masa grasa corporal (obesidad central); además, disminuye la sensibilidad de la insulina en el hígado y el sistema musculoesquelético.^{23,40}

En relación con las características clínicas, como suele ocurrir en casi toda hepatopatía crónica, el curso clínico es silente, ya que la mayoría de los pacientes no tienen síntomas específicos; por ello, frecuentemente, el diagnóstico es incidental de anomalías en estudios de laboratorio. Algunos refieren fatiga, malestar general o leve dolor abdominal localizado en el cuadrante superior derecho. La acantosis nigricans es un signo de hiperinsulinemia y se ha observado en desde un tercio a la mitad de los niños con EHGNA diagnosticada por biopsia hepática. Asimismo, puede detectarse hepatomegalia en más de 50% de los casos. Generalmente, hasta 80% de los pacientes tienen pruebas de función hepática normales. La elevación de transaminasas de dos a cuatro veces el límite superior normal es poco frecuente. La relación aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) es generalmente de uno

y puede indicar la presencia de fibrosis, según algunos estudios. Sin embargo, también puede indicar enfermedad por alcohol, debido a que la AST es de producción mitocondrial, que se afecta mucho por el metabolismo del etanol, siendo un marcador de hepatitis alcohólica, sobre todo si la relación es > 2 , pero sus niveles no se correlacionan con el grado de enfermedad hepática o fibrosis. Así mismo, es frecuente la elevación de los niveles séricos de γ glutamil transpeptidasa (GGT), lo que representa un factor de riesgo para la presencia de fibrosis avanzada. Se ha reportado la presencia de niveles de fosfatasa alcalina al doble o al triple en 30 a 50% de los pacientes. La bilirrubina y la albúmina suelen permanecer normales hasta etapas avanzadas de la hepatopatía. Otros estudios incluyen el hemograma, que puede ser normal o mostrar anemia o leucopenia en presencia de cirrosis o insuficiencia hepática, o trombocitopenia como expresión de enfermedad hepática avanzada; y/o tiempo de protrombina prolongado por alteración en la síntesis de factores de coagulación en el hígado, lo que es indicador de la existencia de insuficiencia hepática. La hiperinsulinemia, causada por resistencia a la insulina, es un predictor sensible, pero no específico, de EHGNA; la hipertrigliceridemia es otro marcador bioquímico frecuentemente reportado, 25% de los casos presentan anticuerpos antinucleares positivos a títulos bajos (ANA $\geq 1:60$) y anticuerpos antimúsculo liso (ASMA $\geq 1:40$), que, usualmente asociados a niveles normales de IgG, descartan hepatitis autoinmune. Entre 20 y 50% de estos pacientes presentan niveles elevados de ferritina e incremento de la saturación de transferrina; sin embargo, ninguno de estos datos es específico para establecer el diagnóstico.^{22,36,37,40-43}

Cuadro VIII. Clasificación de los estadios evolutivos de ERC.⁴⁴

Estadio	Descripción	FG (mL/min/1.73 m ²)
--	Riesgo aumentado de ERC	60 con factores de riesgo
1	Daño renal con FG normal*	90
2	Daño renal con FG ligeramente disminuido**	60-89
3	FG moderadamente disminuido***	30-59
4	FG gravemente disminuido****	15-29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

* Pacientes con diabetes y microalbuminuria. ** Por lo general, el paciente no tiene síntomas y el diagnóstico se establece de manera incidental. *** Este estadio se divide en: etapa temprana 3a pacientes con TFG entre 59 y 45 mL/min/1.73 m² y la etapa tardía 3b con TFG entre 44 y 30 mL/min/1.73 m². Lo común es que los pacientes tengan síntomas por uremia y complicaciones típicas originadas por la hipertensión, anemia y alteraciones del metabolismo óseo. **** Pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Abreviatura: FG = filtrado glomerular.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda de síntesis hepática cuyos niveles plasmáticos pueden ser útiles. La pentraxina plasmática 3 (PTX3) permite la evaluación del estadio de fibrosis en correlación con los niveles de IL-6, y además, es marcador de inflamación cardiovascular. El TNF- α está altamente expresado y la citoqueratina 18 es un marcador relativamente nuevo de apoptosis y del índice de actividad y gravedad de la enfermedad.⁴²

Por lo tanto, se deben realizar pruebas bioquímicas en todos los pacientes que tengan sospecha de EHGNA, y con mayor fundamento si tienen factores de riesgo reconocidos, ya que identificar esta entidad y tratarla es crucial para evitar sus complicaciones.²²

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La *Kidney Disease Improved Global Outcomes* la define como una disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtración glomerular (TFG) menor de 60 mL/min/1.73 m² SC durante más de tres meses, manifestada por alteraciones histológicas en la biopsia renal o marcadores de daño renal, como la presencia de albuminuria o proteinuria mayor a 30 mg/dL, y se clasifica en cinco diferentes estadios de acuerdo con la TFG y la albuminuria. Las etapas uno a cuatro requieren de control y cuidados médicos y nutricionales específicos, mientras que el estadio cinco se conoce como «enfermedad renal crónica avanzada» y requiere de terapia de reemplazo renal (*cuadro VIII*). La Sociedad Internacional de Nefrología y la OMS consideran que esta entidad clínica es la clave de los resultados deficientes en el tratamiento de la diabetes y algunas enfermedades cardiovasculares como la HTA. En México, se ha observado un incremento en la prevalencia e incidencia de la enfermedad renal crónica (ERC). Aunque no existe un registro nacional de enfermos renales, reportes de diversas fuentes estiman que en nuestro país existen alrededor de 129,000 pacientes con ERC y solamente alrededor de 60,000 reciben algún tipo de tratamiento. Las complicaciones asociadas con ERC incluyen una elevada mortalidad cardiovascular, síndrome anémico, empeoramiento de la calidad de vida, deterioro cognitivo y trastornos óseos y minerales que pueden culminar en fracturas. Se origina como consecuencia de diversos factores de riesgo, clasificados en:

Factores de susceptibilidad: son aquellos que aumentan la posibilidad de padecer esta enfermedad: edad (no es un actor determinante, pero la función renal se deteriora lenta y progresivamente con ella), herencia, raza, afecciones de tipo cronicodegenerativo (sobre todo,

diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad). En México, la principal causa de ERC es la diabetes mellitus.

Factores iniciadores: son aquellos que pueden iniciar directamente el daño renal, como las enfermedades autoinmunes, infecciosas, obstructivas, y los fármacos.

Factores de progresión: proteinuria, mal control de enfermedades crónicas y dislipidemias.

Factores de estadio final: incrementan la morbimortalidad en los estadios finales de la enfermedad, como anemia, derivación tardía a nefrología, inadecuado control dialítico y alteraciones hidroelectrolíticas.^{45,46}

Esta enfermedad no produce síntomas en los estadios iniciales, por lo que su detección temprana es difícil; sin embargo, el reconocimiento de la patología en las etapas iniciales es fundamental para retardar su evolución, tornando posible la recuperación renal. La cuantificación de la excreción urinaria de albúmina en orina de 24 horas es el estudio más recomendado para la evaluación del daño renal.^{45,47,48}

CONCLUSIONES

Los cambios de estilo de vida y la mayor esperanza de vida en los últimos años han modificado los patrones de enfermedad y de muerte en México. Nuestra pirámide poblacional determina que la mayoría de los adultos (75%) tienen menos de 55 años, y a pesar de que la prevalencia de los factores de riesgo para desarrollar este tipo de enfermedades es mayor a partir de los 40 años, en datos absolutos, el número de millones de personas portadoras de estos factores de riesgo se ubica en la población económicamente activa. La pérdida de la salud conlleva una serie de alteraciones en distintos ámbitos; en particular, estas enfermedades crónicas, las cuales se caracterizan por un deterioro progresivo con consecuencias como complicaciones discapacitantes o mortales. El individuo enfermo es menos productivo y ello contribuye al deterioro paulatino de la economía familiar, tanto por el ausentismo laboral —y eventualmente, el desempleo— como por el incremento en el gasto familiar derivado de su tratamiento, así como una mala calidad de vida.^{8,12,49,50}

Las enfermedades crónicas no transmisibles son un grupo heterogéneo de padecimientos que contribuyen a la mortalidad como consecuencia de un proceso iniciado décadas atrás; sin embargo, la evolución natural de la diabetes y de las enfermedades cardiovasculares puede modificarse con acciones que cambien el curso clínico de las condiciones que determinan su incidencia (entre ellas, el sobrepeso y la obesidad, concentraciones anormales de lípidos sanguíneos, HTA, tabaquismo, dieta inadecuada

y el síndrome metabólico), lo que indudablemente introduce oportunidades para la prevención.³

Existen diversos trabajos que revelan que la obesidad en México va en franco ascenso, ya que hay registros que demuestran que más de la mitad de su población tiene sobrepeso y más de 15% son obesos, y esta tendencia se está acentuando entre los niños. Esto convierte a la obesidad en un serio problema de salud pública en

nuestro país, lo cual tendrá implicaciones económicas y sociales más grandes que las sospechadas, y se cree que su impacto en la salud del mexicano será mayor en el futuro mediato.⁵¹

La prevención y el control de las enfermedades crónicas y degenerativas deben ser considerados como una prioridad para el sector salud, siendo su justificante el crecimiento en su incidencia, así como su letalidad,

Cuadro IX. Parámetros de efectividad de la intervención instituida en las Uneme. México.

Afección	Parámetros a evaluar	Objetivo terapéutico	Porcentaje de la población previsto para alcanzar el objetivo
Obesidad	Peso	Pérdida de 10%	30
Dislipidemias	Colesterol total	< 200 mg/dL	60
	Triglicéridos	< 150 mg/dL	50
	Colesterol-HDL	> 40 mg/dL	30
	Colesterol-LDL	< 130 mg/dL	60
Hipertensión arterial	Presión sistólica	< 140 mmHg	60
	Presión diastólica	< 90 mmHg	60
Actividad física	Tiempo dedicado a caminar	150 min/semana	60
Alimentación	Reducción en el consumo de grasas	< 30% de las calorías totales	50
	Reducción en el consumo de grasas saturadas	< 10% de las calorías totales	50
	Aumento en el consumo de fibra	> 15 g/1,000 calorías	50
	Instrucciones sobre hábitos de alimentación a la persona que prepara los alimentos en casa	Asistencia al curso de instrucción	70
Prevención cardiovascular	Uso de antiagregantes plaquetarios en caso de dos o más factores de riesgo	100 mg/día	70
Diabetes	HbA1c	< 7%	50
	Glucemia en ayuno	80-110 mg/dL	50
	Glucemia postprandial	< 140 mg/dL	50
	Educación en diabetes	Asistencia al curso	70
	Medición de glucemia capilar en el domicilio	Al menos una medición por semana	50
Detección de complicaciones de la diabetes	Retinopatía	Exploración de fondo de ojo una vez al año	90
	Pie diabético	Revisión de los pies al menos dos veces al año	90
	Nefropatía	Medición de microalbúmina una vez al año	90
	Pie diabético	Revisión de los pies al menos dos veces al año	90
Observancia del tratamiento	Asistencia a las consultas	Al menos dos consultas por año	60

Tomado y modificado de: Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqued A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernández-Ávila M et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. Salud Pública Méx. 2008; 50 (5): 419-427.

además de que la atención de estos padecimientos es costosa, tardía y poco satisfactoria en muchos casos. En el *cuadro IX* se propone el porcentaje de cumplimiento de algunas de las metas de tratamiento propuesto en las unidades médicas de especialidad (Uneme), en donde es indispensable contar con los resultados de los exámenes de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de estas enfermedades.³

Es de vital importancia identificar a los individuos en riesgo cada vez que utilizan una unidad médica del Sector Salud. Un consenso nacional identificó a las siguientes personas en riesgo de desarrollar diabetes y/o enfermedad cardiovascular:

- Familiares de primer grado con la afección.
- Peso mayor al saludable ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ en adultos o superior al percentil 85 en niños).
- Colesterol-HDL $< 40 \text{ mg/dL}$.
- Triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dL}$.
- Intolerancia a la glucosa o glucosa anormal en ayuno.
- Hipertensión arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$.
- Hiperuricemia.
- Síndrome de ovarios poliquísticos en mujeres con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$.
- Mujeres con antecedentes de diabetes gestacional o que tuvieron un producto macrosómico o un embarazo complicado por preeclampsia.
- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura en un familiar de primer grado.
- Tabaquismo.
- Hipercolesterolemia.
- Hombres mayores de 44 años o mujeres mayores de 54 años de edad (solo para riesgo cardiovascular).³

Se ha sugerido recientemente que las enfermedades cronicodegenerativas, las cuales se consideran no transmisibles, se pueden contagiar socialmente; esto es, no se contagia la enfermedad, sino los factores de riesgo, y el contagio no es físico, sino social. Por citar un ejemplo: si una persona tiene ciertos hábitos de riesgo para desarrollar diabetes, las personas que tienen contacto social con ella (amigos, familiares o compañeros) pueden adoptar el mismo hábito, por lo que se pueden utilizar motivaciones sociales inherentes para aumentar la probabilidad de adoptar un comportamiento saludable, o bien, para disminuir la probabilidad de adoptar un comportamiento nocivo. Incrementar la autoconciencia de riesgo percibido desde edades tempranas puede ser una alternativa eficiente para apoyar las campañas educativas a la población joven.^{1,11}

A pesar de que ya existe un amplio conocimiento de la participación de los factores genéticos para el desarrollo

de este tipo de enfermedades, el ambiente sigue siendo el único factor modificable para tratar de prevenir, retrasar o disminuir sus complicaciones.⁷

De acuerdo con la OMS, «salud es el estado de bienestar físico, psicológico y social del individuo que permite un desarrollo armónico del mismo», «la justicia social es una cuestión de vida o muerte. Afecta al modo en que vive la gente, la probabilidad de enfermar y el riesgo de morir de forma prematura». Por lo tanto, la salud debe ser considerada un patrimonio individual; esto es, un bien único que debe preservarse.^{5,12}

REFERENCIAS

1. Álvarez-Gasca MA, Hernández-Pozo MR, Jiménez-Martínez M, Durán-Díaz A. Estilo de vida y presencia de síndrome metabólico en estudiantes universitarios. Diferencias por sexo. Revista de psicología. 2014; 32 (1): 122-138.
2. Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, Pabua-Díaz D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Rev Fac Med UNAM. 2016; 59 (6): 8-22.
3. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernández-Ávila M et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. Salud Pública Méx. 2008; 50 (5): 419-427.
4. Arroyo P. La alimentación en la evolución del hombre: su relación con el riesgo de enfermedades crónico degenerativas. Bol Med Hosp Infant Méx. 2008; 65 (6): 431-440.
5. Moreno-Altamirano L, García-García JJ, Soto-Estrada G, Capraro S, Limón-Cruz D. Epidemiología y determinantes sociales asociados a la obesidad y la diabetes tipo 2 en México. Rev Med Hosp Gen Méx. 2014; 77 (3): 114-123.
6. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Morales-Ruán C, Cervantes-Turrubiates L, Villalpando-Hernández S. Estado de salud y nutrición de los adultos mayores en México: resultados de una encuesta probabilística nacional. Salud Pública Méx. 2008; 50 (5): 383-389.
7. Orozco L, Martínez-Hernández AG, Barajas-Olmos FM. Genómica de las enfermedades metabólicas. Revista Digital Universitaria UNAM. 2014; 15 (6): 1-15.
8. González-Baltazar R, León-Cortés S, Aldrete-Rodríguez G, Contreras-Estrada M, Hidalgo-Santacruz G, Hidalgo-González L. Enfermedades crónico-degenerativas en profesionales de salud en Guadalajara (México). Salud Uninorte. Barranquilla 2014; 30 (3): 302-310.
9. Córdova-Pluma VH, Castro-Martínez G, Rubio-Guerra A, Hegewisch ME. Breve crónica de la definición del síndrome metabólico. Med Int Mex. 2014; 30 (3): 312-328.
10. Wacher-Rodarte N. II. Epidemiología del síndrome metabólico. Gac Med Mex. 2009; 145 (5): 384-390.
11. Gershenson C, Wisdom TN. Previendo enfermedades crónico-degenerativas con vacunas sociales. Cir Cir. 2013; 81 (2): 83-84.
12. García-García E, De la Llata-Romero M, Kaufer-Horwitz M, Tusié-Luna MT, Calzada-León R, Vázquez-Velázquez V et al. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública: una reflexión. Salud Pública Méx. 2008; 50 (6): 530-547.
13. Arjona-Villicaña RD, Herrera-Sánchez LF, Sumárraga-Ugalde CM, Alcocer-Gamboa MA. Asociación entre el índice de masa corporal y el perfil de lípidos en niños y adolescentes mexicanos con obesidad:

- un análisis retrospectivo. *Bol Med Hosp Infant Méx.* 2014; 71 (2): 88-94.
14. Heller-Rouassant S. Dislipidemias en niños y adolescentes: diagnóstico y prevención. *Bol Med Hosp Infant Méx.* 2006; 63 (3): 158-161.
 15. Castillo-Castillo JL, Oscanoa-Espinoza TJ. Dislipidemia como factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular: estudio de casos y controles. *Horiz Med.* 2016; 16 (4): 13-19.
 16. Meaney E, Vela A, Ramos A, Alemao E, Yin D. Cumplimiento de las metas con reductores del colesterol en pacientes mexicanos: El estudio COMETA México. *Gac Méd Méx.* 2004; 140 (5): 493-501.
 17. Munguía-Miranda C, Sánchez-Barrera RG, Hernández-Saavedra D, Cruz-López M. Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. *Salud Pública Méx.* 2008; 50 (5): 375-382.
 18. Jáuregui-Aguilar R. La hipertensión arterial sistémica. Conceptos actuales. *Acta Med.* 2009; 7 (1): 17-23.
 19. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rojas-Martínez R, Pedroza A, Medina-García C, Barquera-Cervera S. Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud Pública Méx.* 2013; 55 (Suppl 2): S144-S150.
 20. Rosas-Peralta M, Palomo-Piñón S, Borrero-Sánchez G, Madrid-Miller A, Almeida-Gutiérrez E, Galván-Oseguera H et al. Consenso de hipertensión arterial sistémica en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016; 54 (Supl 1): S6-S51.
 21. Guevara-Gasca MP, Galán-Cuevas S. El papel del estrés y el aprendizaje de las enfermedades crónicas: hipertensión arterial y diabetes. *Revista Latinoamericana de Medicina Conductual.* 2010; 1 (1): 47-55.
 22. Almarza J. Hígado graso no alcohólico: ¿un componente inflamatorio del síndrome metabólico? *Perspect Nutr Humana.* 2010; 12 (2): 163-175.
 23. Sarmiento-Quintero F, Botero V, D'Agostino D, Delgado-Carbajal L, Dewaele-Olivera MR, Guzmán C et al. Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2016; 46 (3): 246-264.
 24. Múnera-Jaramillo MI, Restrepo-Lozada MA, Gómez-Bahamón LM, Mesa-Suárez DR, Ramírez-Puerta BS. Hemoglobina glicosilada A1c vs. Glucemia plasmática en ayunas de pacientes ambulatorios de un laboratorio médico. *Rev Salud Pública.* 2011; 13 (6): 980-989.
 25. Frenk-Baron P, Márquez E. Diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes. *Med Int Méx.* 2010; 26 (1): 36-47.
 26. Loaeza-Ramos T, Morales-Ortiz AV. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes. *Temas de Ciencia y Tecnología.* 2014; 18 (54): 3-10.
 27. Jiménez-Corona A, Aguilar-Salinas CA, Rojas-Martínez R, Hernández-Ávila M. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. *Salud Pública Méx.* 2013; 55 (Suppl 2): S137-S143.
 28. Rodríguez-Weber FL. Medio ambiente, contaminación y diabetes: ¿son especulaciones? *Med Int Méx.* 2016; 32 (5): 576-579.
 29. González-Tabares R, Yoanka-Aldama I, Fernández-Martínez L, Ponce-Baños I, Rivero-Hernández C, Jorin-Castillo N. Hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en exámenes médicos preventivos. *Rev Cubana Med Mil.* 2015; 44 (1): 50-62.
 30. Escobedo-de la Peña J, Buitrón-Granados LV, Ramírez-Martínez JC, Chavira-Mejía R, Schargrodsky H, Marcat CB. Diabetes en México. Estudio CARMELA. *Cir Cir.* 2011; 79 (5): 424-431.
 31. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México: el estado de la epidemia. *Salud Pública Méx.* 2013; 55 (Suppl 2): s129-s136.
 32. Pérez-Páez I, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ, Cabrera-Jardines R. Mitos y realidad de la hemoglobina glucosilada. *Med Int Méx.* 2009; 25 (3): 202-209.
 33. Mendoza-López EY, Zavala-Ibarra V, Sánchez-González MV, López-Correa SM, Carranza-Madrigal J. Detección de diabetes mellitus en adolescentes con sobrepeso y obesidad. *Med Int Méx.* 2016; 32 (1): 9-13.
 34. Zamudio-Villareal JF. Diagnóstico de diabetes con hemoglobina glicosilada. *Rev Eviden Invest Clin.* 2010; 3 (1): 58-60.
 35. Terrés-Speziale AM. Detección, diagnóstico y control de la diabetes mellitus sobre la base de una tabla de nueve campos: GBA, HbA1c, GPT. *Rev Latinoamer Patol Clin.* 2012; 59 (2): 69-79.
 36. Zimmet P, Alberti KGMM, Serrano-Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58 (12): 1371-1376.
 37. Del Valle-Díaz S, Piñera-Martínez M, Sánchez-Vega JA, Díaz-Fondén J. Enfermedad hepática por depósito de grasa. *MEDISAN.* 2015; 19 (7): 886-896.
 38. Carrillo-Esper R, Muciño-Bermejo J. Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Fac Med UNAM.* 2011; 54 (3): 29-45.
 39. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Hígado graso no alcohólico. Nuevos conceptos. *Rev Invest Clín.* 2004; 56 (1): 72-82.
 40. Córdoba-Pluma VH, Alemán-Ortiz G, Cantú-Gómez A. Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente (primera parte). *Med Int Méx.* 2009; 25 (1): 38-57.
 41. Bojórquez-Ramos MC. Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pediatría. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014; 52 (Supl 1): S110-S114.
 42. Ramos-López O, Román S, Ojeda-Granados C, Sepúlveda-Villegas M, Martínez-López E, Torres-Valadez R et al. Patrón de ingesta alimentaria y actividad física en pacientes hepatopatas en el Occidente de México. *Rev Endocrinol Nutr.* 2013; 21 (1): 7-15.
 43. Martín-Domínguez V, González-Casas R, Mendoza-Jiménez RJ, García-Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013; 105 (7): 409-420.
 44. Espinosa-Cuevas MA. Enfermedad renal. *Gac Med Mex.* 2016; 152 Suppl 1: 90-96.
 45. Castro L, Silva C. Hígado graso no alcohólico. *Rev Med Clin Condes.* 2015; 26 (5): 600-612.
 46. Ávila-Saldivar MN, Conchillos-Olivares G, Rojas-Báez IC, Ordoñez-Cruz AE, Ramírez-Flores HJ. Enfermedad renal crónica: causa y prevalencia en la población del Hospital General La Perla. *Med Int Méx.* 2013; 29 (5): 473-478.
 47. Ávila-Saldivar MN. Enfermedad renal crónica: prevención y detección temprana en el primer nivel de atención. *Med Int Méx.* 2013; 29 (2): 148-153.
 48. Guzmán-Guillén KA, Fernández de Córdoba-Aguirre JC, Mora-Bravo F, Vintimilla-Maldonado J. Prevalencia y factores asociados a enfermedad renal crónica. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2014; 77 (3): 108-113.
 49. Cerqueira DP, Tavares JR, Machado-Regimar C. Factores de predicción de la insuficiencia renal y el algoritmo de control y tratamiento. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2014; 22 (2): 211-217.
 50. Fausto-Guerra J, Valdez-López RM, Aldrete-Rodríguez MG, López-Zermeño MC. Antecedentes históricos sociales de la obesidad en México. *Inv Salud.* 2006; 8 (2): 91-94.
 51. Rosas-Peralta M, Attie F. Enfermedad cardiovascular: Primera causa de muerte en adultos de México y el mundo. *Arch Cardiol Méx.* 2007; 77 (2): 91-93.



Bordetella pertussis: reemergente

Cervantes García Estrella*

Palabras clave:
Bordetella pertussis,
factores de virulencia,
vacunas.

Key words:
Bordetella pertussis,
virulence factors,
vaccine.

RESUMEN

A pesar de las estrategias de vacunación a nivel mundial, *Bordetella pertussis* es un problema de salud pública: sigue siendo una enfermedad reemergente poco prevenible por la vacuna a nivel mundial. El objetivo de este trabajo fue describir los mecanismos de virulencia asociados con la infección y la evasión de la bacteria a la respuesta inmune; además, conocer su reemergencia a nivel mundial. Los estudios recientes muestran que ha aumentado el riesgo de contraer la infección por *B. pertussis*, la cual sigue presentándose en adolescentes y adultos debido a una respuesta inmune deficiente inducida por la vacunación y la infección natural. En la actualidad, esta enfermedad está reemergiendo en el mundo, por lo que es necesario realizar un diagnóstico oportuno para indicar un tratamiento eficaz.

ABSTRACT

Despite vaccination strategies worldwide, *Bordetella pertussis* has become a public health problem; it remains one of the least vaccine-preventable diseases in the world, with extensive coverage of vaccination. In this article, the main mechanisms of virulence associated with the infection through which the bacterium manages to evade the immune response are described, as well as a current picture of the state of immunization against *B. pertussis* and the problem of its re-emergence worldwide. As confirmed by recent studies, the increased risk of *B. pertussis* infection continues to occur in adolescents and adults due to the decrease in the immune response induced by vaccination and natural infection. Current information indicates that whooping cough is re-emerging around the world; therefore, a timely diagnosis and treatment are necessary.

INTRODUCCIÓN

En la era prevacunal las epidemias por *pertussis* ocurrieron a nivel mundial; presentaban un patrón cíclico, con picos de incidencia cada dos a cinco años. La enfermedad afectaba principalmente a niños, que representaban la mayor fuente de transmisión. La tos ferina aún es un problema endémico mundial, no sólo en países en vías de desarrollo, sino también en los países desarrollados. *Pertussis* (tosferina) es una infección respiratoria aguda causada por la bacteria *Bordetella pertussis*. En la última década ha reemergido como un problema de salud pública; varios países han experimentado un aumento en el número de casos por *pertussis*, incluyendo Estados Unidos, donde el número de casos reportados en 2012 fue muy alto.^{1,2} La reemergencia de *pertussis* sigue presentándose a pesar del programa de vacunación. Sin embargo, el uso efectivo de la vacuna con la célula entera se ha descontinuado en la mayoría de los países desarrollados debido a la reactogenicidad que produce, por lo que se empezó a utilizar la vacuna acelular de *pertussis*, que no

presenta reactogenicidad. En la actualidad, hay discusión sobre la creación de nuevas vacunas y las estrategias de vacunación.^{3,4}

B. pertussis se transmite por aerosoles de personas infectadas al toser o estornudar. La enfermedad puede ser más severa en niños pequeños, con problemas respiratorios complicados como apnea y neumonía, así como una marcada leucocitosis e hipertensión pulmonar; se requiere hospitalización y tratamiento en cuidados intensivos debido a que existe un gran número de muertes en este grupo de edad.^{5,6}

Patogenia: La enfermedad inicia con un periodo de incubación de entre seis y 21 días, en promedio, 10. Posteriormente, viene un periodo de una a dos semanas de duración, denominado **fase catarral**, que puede confundirse con otras infecciones respiratorias como un cuadro gripal o un resfriado común. En esta etapa, la tasa de la diseminación de la enfermedad es mayor; de ahí su importancia epidemiológica. Durante este periodo, la carga bacteriana en la nasofaringe del paciente infectado es alta y, con frecuencia, debido a lo inespecífico del cuadro, no se toman medidas de control de la

* Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia:
Dra. Estrella
Cervantes García
5.º piso, Edificio
de Investigación,
Cubículo 1.
Tel.: 56232134
Cel.: 5521918733
E-mail:
estrellacervantes@
yahoo.com

Recibido:
09/04/2018
Aceptado:
19/04/2018

enfermedad, como el aislamiento del paciente o la instauración de tratamiento antibiótico. **La segunda fase es la paroxística**, con una duración de tres a seis semanas; se caracteriza por accesos de tos repetitivos, violentos, que impiden que el paciente respire; hay vómitos después de toser, cianosis y apnea, seguidos de un estridor inspiratorio característico. Al finalizar la fase es frecuente la eliminación de mucosidad clara y blanquecina seguida de vómitos. Los pacientes, en general, presentan una marcada leucocitosis, con pérdida de peso. En la fase de convalecencia, la enfermedad va disminuyendo en severidad; esta etapa puede durar varios meses.^{6,7} Factores que lo condicionan son la edad del paciente, el estado de vacunación, el tratamiento con antibióticos y la coinfección con otros microorganismos.⁸ En niños menores de seis meses, la enfermedad evoluciona generalmente a tos y cianosis, sin estridores; por lo general, se acompaña de apnea y bradicardia profundas. La enfermedad en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes ya inmunizados se presenta en forma atípica; los pacientes manifiestan tos persistente y prolongada (durante semanas o meses), o puede pasar por completo desapercibida.⁷⁻⁹

Factores de virulencia: Estudios recientes han brindado nuevos datos en el papel y actividad de varios factores de virulencia de *B. pertussis*, como los describimos a continuación:

Las adhesinas

Hemaglutinina filamentosa (FHA) es un factor de adherencia importante de *B. pertussis*. Es una proteína que no sólo está involucrada en la adhesión a células del hospedero, sino también entre células bacterianas, lo que permite la formación de microcolonias y biofilm. Se ha demostrado que esta proteína está implicada en la colonización traqueal y en la adherencia e invasión de *B. pertussis* a macrófagos y células epiteliales, aunque también se cree que tiene funciones immunomoduladoras. Recientemente, se demostró la habilidad de *B. pertussis* para inhibir la proliferación de los linfocitos T. Además, esta proteína interactúa con los receptores de macrófagos; parece inhibir la liberación de la citocina proinflamatoria IL-12 dependiente de IL-10. De esta manera, FHA facilita la persistencia, inhibiendo la respuesta inmune protectora Th1. FHA también es capaz de inducir un proceso apoptótico en monocitos y células epiteliales de pulmón.^{10,11}

Las **fimbrias** son estructuras filamentosas de naturaleza proteica; se encuentran en la superficie de la bacteria. Varios estudios sugieren que las fimbrias median la unión de *Bordetella* al epitelio ciliado y a monocitos por medio de las subunidades fimbriales mayores y mediante FimD, respec-

tivamente. Las proteínas que forman la estructura helicoidal de las fimbrias se unen a receptores heparán-sulfato, sulfato de condroitina y dextrán-sulfato, azúcares distribuidos con amplitud en el tracto respiratorio de los mamíferos, mediando de esta manera la función de adhesina. Las subunidades menores, consideradas adhesinas, son capaces de unirse a la integrina Vla-5 presente en la superficie de monocitos. Los antígenos fimbriales están codificados por los genes fim 2 y fim 3, por lo que los aislamientos de *B. pertussis* se clasifican en los serotipos de fimbria 2, 3 o 2-3. Las proteínas Fim2 y Fim3 inducen anticuerpos aglutinantes y contienen epítopos antigenicos únicos, lo que les da especificidad serológica; estos anticuerpos se han correlacionado con la inmunidad anti-pertussis después de la aplicación de vacunas celulares. La serotipificación de las cepas circulantes con base en los antígenos fimbriales se ha empleado en estudios epidemiológicos y la información obtenida de estos trabajos marca la evolución de las cepas circulantes, sobre todo en relación con la historia de vacunación de cada país. Más aún, los datos de cambios de serotipo fimbrial han sido de utilidad para las recomendaciones en el empleo de cepas para la formulación de vacunas. En el año 1979, la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugirió el empleo de vacunas celulares que contuvieran cepas con serotipos fimbriales 2, 3.⁸⁻¹¹

Toxinas

Toxina de pertussis (PT) es una toxina A-B-toxina conformada por cinco subunidades (S1 a S5), en la cual la subunidad S1 es la porción activa y las subunidades S2-S5 son la encargadas de unirse con los receptores en las células blanco. Una vez que PT se une a la membrana, la subunidad tóxica (S1) se inserta y cataliza la 5'ADP ribosilación de una proteína de membrana; esta proteína es parte del complejo regulador de nucleótidos de guanina llamado G1 y está relacionada con el control de la adenilato ciclase intracelular. PT cataliza la hidrólisis del NAD-ADP-ribosa nicotinamida. El dominio A contiene esta actividad en S1. Al ser ribosilada por efecto de la toxina, impide su función reguladora y acumula AMPc intracelular. Causa linfocitosis de células T; además, tiene propiedades adyuvantes. También causa hipoglucemia, incremento en la síntesis de IgE, de histamina y sensibilidad a la endotoxina. El microorganismo inhibe las funciones del leucocito, incluyendo la quimiotaxis, fagocitosis y el estallido respiratorio oxidativo, y desacopla la función de las células NK. Contribuye también a la unión bacteriana con las células epiteliales ciliadas. Ejerce muchos de sus efectos por adición de ADP-ribosa a la proteína G1, que es una proteína de unión al GTP; de este modo, previene la desactivación de la adenil-ciclase; esto da como resultado

la acumulación de altas cantidades de AMP cíclico, lo que conduce a un aumento en la secreción de moco.

Toxina citotraqueal (TCT) es un monómero disacárido tetrapéptido (N-acetilglucosamin1,6-anhidro-N-acetilmuramilo-(L)-alanil-(D)-glutamil mesodiaminopimelilo-(D)-alanina) parecido al peptidoglucano presente en todos los microorganismos Gram negativos; en el caso de *Bordetella*, TCT se libera al medio extracelular de manera constitutiva e independiente del control del sistema de dos componentes designado como BvgAS. La TCT produce la citopatología característica de la infección de *pertussis* en las células ciliadas del tejido traqueal. El lipopolisacárido desarrolla una sinergia sobre la acción de esta proteína, induciendo la producción de IL-1 α por las células no ciliadas traqueales, sintetizando óxido nítrico sintetasa (NO). El NO generado produce la destrucción de las células ciliadas traqueales sensibles a su efecto. Estos radicales destruyen enzimas dependientes de iones y eventualmente inhiben la función mitocondrial y la replicación del ADN de las células epiteliales ciliadas que se encuentran en contacto con la bacteria. Además, la toxina actúa sobre otras células inhibiendo la quimiotaxis y el metabolismo oxidativo de neutrófilos, lo que podría contribuir a la persistencia de *B. pertussis* en el hospedero.⁸⁻¹¹

La **toxina adenilato ciclase–hemolisina** (TAC) es uno de los principales factores de virulencia de *B. pertussis*. Pertenece a la familia de las toxinas que forman poros en la membrana plasmática de las células diana y alcanza su máxima expresión en la fase virulenta de la bacteria. Esta toxina posee 1,706 residuos de aminoácidos y se compone de dos dominios: uno N-terminal, con actividad adenilato ciclase activada por la calmodulina, y otro C-terminal, que promueve la formación de poros en la membrana de las células diana. Por otra parte, las moléculas α M β 2 tipo integrina se unen al receptor del complemento 3 (CR3, también conocido como CD11/CD18), son los receptores naturales para la toxina, a los cuales se une por la porción extracelular N-glucosilada. TAC le permite a la bacteria inhibir la fagocitosis, la activación de las células T colaboradoras tipo 1 y células T citotóxicas, así como la producción de interferón gamma por macrófagos. A pesar de sus efectos tóxicos, la forma inactiva de la toxina es empleada en la entrega de epítopos inmunogénicos a las células presentadoras de antígenos, en la identificación de proteínas secretadas por el sistema de secreción tipo III y en estudios de interacción proteína–proteína.

Toxina dermonecrótica (TDN) pertenece a la familia de las toxinas clásicas A-B; fue el primer factor de virulencia descrito por Bordet y Gengou. Se le denominó así por su capacidad de producir lesiones necróticas en piel cuando se inyecta subcutáneamente en animales de experimentación como conejos, ratones y cobayos. Es un

polipéptido simple de 160 kDa que se encuentra asociado al citoplasma bacteriano y cuya secuencia de aminoácidos presenta 99% de similitud entre los miembros de las especies del género. En *B. pertussis* se ha observado que mutantes que carecen de TDN son tan virulentos como las bacterias silvestres. En su extremo N-terminal se encuentra el dominio de unión a células eucariotas, mientras que en el extremo C-terminal está la actividad catalítica de esta proteína.⁸⁻¹¹

Lipopolisacárido (LPS). El lipopolisacárido de *B. pertussis* tiene las mismas actividades biológicas que el de otras bacterias Gram-negativas: pirogenicidad, toxicidad e inducción inespecífica de interferón. Está compuesto de dos lípidos llamados «A» y «X» y dos cadenas de oligosacáridos. La fracción X posee la actividad clásica de las endotoxinas, el lípido A tiene menor pirogenicidad, pero es un potente coadyuvante y estimula la producción de interleucina 1.

Sistemas de secreción de tipo III (TTSS). Recientemente se demostró la presencia de SSTIII en *B. pertussis*, en el locus bsc; se han identificado cuatro proteínas cuyos genes forman parte del locus bsc: BopB, BopD, BopN y Bsp22. Panina y colaboradores sugieren que el sistema de secreción de tipo III sirve para secretar los factores de virulencia al medio.⁸⁻¹¹

Emergencia de cepas de *B. pertussis*

Existen evidencias que demuestran que las cepas de *B. pertussis* circulantes han sufrido cambios genéticos significativos comparados con las cepas usadas en la era de las prevacunas y las cepas de la vacuna con la célula entera.^{12,13} Se pensó que se debía a la presión de la respuesta inmune a la vacuna, así como la reemergencia de cepas mutantes que escapan a la vacuna, que han aumentado su virulencia. Los estudios realizados por Preston y su grupo en dos brotes, uno en 2012 en el Reino Unido y otro a nivel mundial, encontraron que los genes que codifican los antígenos de la vacuna acelular (toxina *pertussis* [Ptx], pertactina [prn], Fha [fha] y las fimbrias [fim]) presentan una tasa más alta de éstas que los genes que codifican otros antígenos de superficie no incluidos en la vacuna.¹⁴ Los análisis genómicos demostraron que la vacuna acelular codifica genes antigenicos que contribuyen a la reemergencia de *pertussis* en las epidemias de varios países.

Una tasa baja de la respuesta inmune en la era de las prevacunas y la vacuna con la célula entera sugirió que la inmunidad se debía a la infección natural y/o a la vacuna, la cual fue dirigida a un pequeño número de antígenos, o que los cambios en estos antígenos fueron suficientes para incrementar la virulencia, superando la respuesta inmune. Un ejemplo son las mutantes que escapan a la vacuna, con

la pérdida de la expresión de la pertactina (Prn). En la década pasada reportaron el surgimiento de cepas deficientes en Prn, que ocurren de forma natural y cuya frecuencia ha ido aumentando, predominando en varias partes del mundo.^{12,13} Estudios desarrollados en infecciones en el modelo de ratón indican que estas cepas muestran una selección debido al uso de la vacuna acelular y que estas cepas tienen una ventaja selectiva sobre las cepas que la expresan.¹⁴ También se ha descrito la existencia de cepas de *B. pertussis* deficientes en Fha o de la toxina *pertussis* (Ptx).^{15,16}

Sin embargo, la pérdida en la diseminación de *B. pertussis* por el surgimiento de cepas deficientes en las toxinas Fha y Ptx con la vacuna acelular sugiere que estos factores de virulencia son importantes para la patogenicidad y/o transmisión de la bacteria.

Otro factor son los cambios genéticos en las cepas de *B. pertussis* que circulan en la actualidad, que han aumentado la virulencia de estas cepas y disminuido la efectividad de las vacunas acelulares. Los estudios de Mooi y sus colegas identificaron y analizaron un grupo nuevo de cepas de *B. pertussis* caracterizadas por el gen promotor ptx del alelo ptxP3, diferente del que predominaba previamente, ptxP1.^{17,18}

Las cepas que contienen ptxP3 predominan a nivel mundial; además, el mismo grupo de investigadores encontraron que las cepas ptxP3 producen un poco más Ptx que las cepas ptxP1. Concluyeron que Ptx es un factor de virulencia esencial de *B. pertussis*.^{19,20}

Sin embargo, aún no se tiene claro si las cepas ptxP3 son más virulentas que ptxP1, debido a que se han hecho estudios con pocas cepas. En estudios recientes en niños hospitalizados por *pertussis* se encontró una asociación significativa entre las cepas ptxP3 y la enfermedad severa.²¹

CONCLUSIONES

Bordetella pertussis está reemergiendo como un problema serio de salud pública en muchas partes del mundo, a pesar del uso de la vacuna. No obstante los años de investigación sobre este patógeno, aún existe un gran número de huecos en el conocimiento sobre los factores de virulencia de *B. pertussis*, por lo que es necesario realizar más estudios que ayuden a entender mejor la relación entre el genotipo de la cepa ptxP3 y su virulencia; esto proporcionará en un futuro cercano un mejor entendimiento de *pertussis* para el desarrollo de nuevas vacunas y terapias efectivas.

REFERENCIAS

- Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, Tartof SY, Swerdlow DL, Ferguson NM. A change in vaccine efficacy and duration of protection explains recent rises in *pertussis* incidence in the United States. *PLoS Comput Biol*. 2015; 11 (4): e1004138.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Pertussis*. In: Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, editors. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. Washington DC: Public Health Foundation; 2012. pp. 215-232.
- Cherry JD. Why do *pertussis* vaccines fail? *Pediatrics*. 2012; 129 (5): 968-970.
- Bart MJ, Harris SR, Advani A, Arakawa Y, Bottero D, Bouchez V et al. Global population structure and evolution of *Bordetella pertussis* and their relationship with vaccination. *MBio*. 2014; 5 (2): e01074.
- Warfel JM, Beren J, Merkel TJ. Airborne transmission of *Bordetella pertussis*. *J Infect Dis*. 2012; 206 (6): 902-906.
- Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 (3): 328-338.
- Preston A, Maskell DJ. A new era of research into *Bordetella pertussis* pathogenesis. *J Infect*. 2002; 44 (1): 13-16.
- Hewlett EL, Burns DL, Cotter PA, Harvill ET, Merkel TJ, Quinn CP et al. *Pertussis* pathogenesis —what we know and what we don't know. *J Infect Dis*. 2014; 209 (7): 982-985.
- Melvin JA, Scheller EV, Miller JF, Cotter PA. *Bordetella pertussis* pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol*. 2014; 12 (4): 274-288.
- He Q, Mertsola J. Factors contributing to pertussis resurgence. *Future Microbiol*. 2008; (3): 329-339.
- Carbonetti NH. *Bordetella pertussis*: new concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29 (3): 287-294.
- De Gouw D, Diavatopoulos DA, Bootsma HJ, Hermans PW, Mooi FR. *Pertussis*: a matter of immune modulation. *FEMS Microbiol Rev*. 2011; 35 (3): 441-474.
- Belcher T, Preston A. *Bordetella pertussis* evolution in the (functional) genomics era. *Pathog Dis*. 2015; 73 (8): ftv064.
- Safarchi A, Octavia S, Luu LD, Tay CY, Sintchenko V, Wood N et al. Pertactin negative *Bordetella pertussis* demonstrates higher fitness under vaccine selection pressure in a mixed infection model. *Vaccine*. 2015; 33 (46): 6277-6281.
- Bouchez V, Brun D, Cantinelli T, Dore G, Njamkepo E, Guiso N. First report and detailed characterization of *B. pertussis* isolates not expressing pertussis toxin or pertactin. *Vaccine*. 2009; 27 (43): 6034-6041.
- Bouchez V, Hegerle N, Strati F, Njamkepo E, Guiso N. New data on vaccine antigen deficient *Bordetella pertussis* isolates. *Vaccines (Basel)*. 2015; 3 (3): 751-770.
- Mooi FR, Van Der Maas NA, De Melker HE. *Pertussis* resurgence: waning immunity and pathogen adaptation —two sides of the same coin. *Epidemiol Infect*. 2014; 142 (4): 685-694.
- King AJ, van Gorkom T, Pennings JL, van der Heide HG, He Q, Diavatopoulos D et al. Comparative genomic profiling of Dutch clinical *Bordetella pertussis* isolates using DNA microarrays: identification of genes absent from epidemic strains. *BMC Genomics*. 2008; 9: 311.
- Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ et al. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15 (8): 1206-1213.
- Coutte L, Locht C. Investigating *pertussis* toxin and its impact on vaccination. *Future Microbiol*. 2015; 10 (2): 241-254.
- Clarke M, McIntyre PB, Blyth CC, Wood N, Octavia S, Sintchenko V et al. The relationship between *Bordetella pertussis* genotype and clinical severity in Australian children with *pertussis*. *J Infect*. 2016; 72 (2): 171-178.



Enfermedades emergentes y reemergentes de origen viral transmitidas por el género *Aedes*

García-Yáñez Y,* Pérez-Mendoza MT,* Pérez-Ramírez M,* Castillo-Sánchez JR,* García-González R*

Palabras clave:

Microbiota, emergencia, reemergencia, zoonosis, vector, *Togavirus*, *Flavivirus*, *Alphavirus*.

Key words:
Microbiota, emergence, reemergence, zoonosis, vector, *Togavirus*, *Flavivirus*, *Alphavirus*.

RESUMEN

La relación entre el humano y su ambiente permite el establecimiento no sólo de la microbiota, sino también, de microorganismos conocidos por su patogenicidad. Ello, ante una serie de factores propiciados a nivel mundial, favorece el surgimiento de infecciones emergentes o reemergentes que se convierten en un problema de salud pública global. En esta situación tenemos un grupo de virus pertenecientes a los togavirus, con los géneros *Flavivirus* y *Alphavirus* como agentes infecciosos, y a *Aedes aegypti* y otros miembros de este género o especies diferentes como vectores participantes en las zoonosis dengue, fiebre amarilla, chikungunya y zika. El siguiente trabajo es una revisión sobre estos agentes infecciosos, el vector, el problema clínico que ocasionan en el humano y la situación epidemiológica que se está presentando en América.

ABSTRACT

The relationship between humans and their environment allows the establishment not only of the microbiota, but also of microorganisms known for their pathogenicity. This gives rise to the emergence of an infectious process, which in the face of a series of factors fostered worldwide, favor the emergence or reemergence of infections that become a global public health problem. In this situation we have a group of viruses belonging to the togaviruses, with the genera *Flavivirus* and *Alphavirus* as infectious agents, and *Aedes aegypti* and other members of this genus or different species as vectors participants in the zoonoses dengue, yellow fever, chikungunya and zika. The following work is a review of these infectious agents, the vector, the problems they cause in humans and the epidemiological situation that is occurring in America.

INTRODUCCIÓN

Aspectos generales de las enfermedades emergentes y reemergentes

Es ampliamente conocida la interrelación que existe entre el humano, su ambiente y múltiples organismos (virus, bacterias, protozoarios y otros) que se encuentran a su alrededor desde el momento del nacimiento y hasta su muerte.^{1,2} Estos microorganismos habitan diferentes regiones anatómicas del individuo en un hábitat ecológico determinado, cuya composición es diversa y especializada, dependiente de la región donde se localicen.^{3,4} Estos microorganismos (microbiota) conviven en contacto directo con el hombre y mantienen una relación simbiótica con beneficios bidireccionales.¹ Sin embargo, existe un grupo de microorganismos (conocidos por su capacidad patógena) cuya presencia es transitoria, con

un potencial genético que los capacita para producir alteraciones en el huésped en que se encuentren.^{5,6} Entre estos están aquellos que ocasionan enfermedades nuevas, por lo general graves, de amplia difusión, de aparición brusca, repentina, causadas por un agente infeccioso recientemente identificado, desconocido con anterioridad, capaz de causar problemas de salud pública a nivel local, regional o mundial, o por aumento en la virulencia del microorganismo que las produce —y por lo tanto, de la gravedad de la enfermedad en cuestión—. Por definición, estas enfermedades son conocidas como emergentes; como ejemplo de ellas tenemos al VIH-sida, influenza aviar (H5N1), ébola, legionelosis, etcétera.⁷⁻¹⁰

Por otro lado, están las enfermedades reemergentes; es decir, aquellas ya conocidas y controladas con tratamiento eficaz, pero que vuelven a estar presentes en constante aumento, en un momento determinado.⁷⁻¹⁰ Se

* Coordinación de Enseñanza. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Correspondencia: Rafael García González Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina UNAM. Ciudad Universitaria Núm. 3000, 04510, CDMX, México. E-mail: rafagarg0n@hotmail.com

Recibido:
17/04/2018
Aceptado:
08/05/2018

definen por la reaparición e incremento en el número de infecciones de una patología ya conocida, que por razón de los pocos casos registrados, había dejado de considerarse un problema de salud pública (dengue, fiebre amarilla, cólera, meningitis).⁷⁻¹²

En la actualidad se han descrito diferentes enfermedades emergentes. Se habla de 30-35 y se afirma la aparición de una nueva por año; algunas tienen graves consecuencias y otras se caracterizan por ser zoonosis, término aplicado a toda enfermedad transmitida al humano a través de un mamífero.¹³ Sin embargo, se ha referido también a la zoonosis como aquella enfermedad que es transferida por medio de animales vertebrados o invertebrados.^{13,14}

Etapas históricas de la transición de las enfermedades emergentes y reemergentes^{7,8,10}

Se habla de la relación entre los habitantes de diferentes regiones y el comercio que se establece entre ellos. Un ejemplo de esto se dio hace 2,500 años, coincidiendo con la época del Imperio Romano en Occidente y la dinastía Han en Oriente, al producirse importantes intercambios comerciales, lo que permitió el establecimiento de la primera onda distributiva de microorganismos patógenos productores de enfermedades infecciosas.⁷⁻¹⁰

En los siglos XIV y XV se dio la segunda gran difusión, que coincidió con los grandes descubrimientos y la presencia de la peste bubónica en Europa, la viruela, que fue llevada de Europa a América y que, ante la presencia de poblaciones inmunológicamente vulnerables, produjo la eliminación de éstas.¹⁰

La tercera gran onda concurre con el tiempo que nos ha tocado vivir. Coincide con un cuarto hito histórico en el que, a la vez que se produce una disminución de la tasa de mortalidad, surgen problemas nuevos denominados «enfermedades emergentes». En esta época se comparte la información, y ésta es una forma no sólo de conocer, sino también de prevenir y curar este tipo de procesos.¹⁰

Factores que intervienen en el desarrollo de las enfermedades emergentes y reemergentes^{7,8,11,15}

- 1) Crecimiento demográfico indiscriminado.
- 2) Movilización poblacional; turismo, conflictos locales y guerras, que favorecen la existencia de refugiados que se desplazan y viven en condiciones precarias en campos de concentración.
- 3) El incremento del comercio de alimentos a nivel internacional, distribución masiva y prácticas antihigiénicas

en su preparación, que amplifican el desarrollo y propagación de infecciones de origen alimentario, lo que constituye uno de los problemas de salud pública más extendidos en el mundo contemporáneo.

- 4) Modificaciones químicas en el medio ambiente (aire, suelo, alimentos y agua).
- 5) Los cambios climáticos y térmicos también pueden favorecer la propagación de enfermedades por el calentamiento del planeta, la sequía, que contribuyen a la difusión de enfermedades a partir de zonas restringidas donde estaban acantonadas.
- 6) Los cambios en el medio ambiente debidos a actividades humanas tienen una incidencia directa en la composición y dimensión de las poblaciones de insectos vectores y animales que sirven como reservorio de microorganismos que pueden infectar al hombre, propiciando el desarrollo de zoonosis.
- 7) Las nuevas tecnologías y procedimientos pueden causar epidemias.
- 8) El aumento de la expectativa de vida.
- 9) El incremento de la resistencia bacteriana.
- 10) La desorganización de los servicios de salud pública se esgrime como causa de reemergencia de enfermedades endémicas como la tuberculosis y malaria, entre otras.

El equilibrio que se establece entre el vector, el microorganismo infectante y el humano es necesario para que no existan emergencia y reemergencia de diferentes cuadros clínicos. Por ello, el conocimiento de cada uno de los participantes es de gran importancia.¹⁶

Vector

Aedes aegypti es un culícido pequeño, de color oscuro, con marcas blancas y patas listadas. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, el mosquito *A. aegypti* es responsable de transmitir el virus del Zika, dengue, chikungunya (CHIKV, del inglés *chikungunya virus*) y fiebre amarilla en ciertas partes del mundo.

Puede reconocerse por sus distintivas marcas blancas, aunque sus diferencias en apariencia con respecto a otros mosquitos pueden ser ligeras. Es originario de África y hoy se halla en regiones tropicales y subtropicales a través del mundo. En América, se presenta desde los estados del sur de los EUA hasta el norte de Argentina. Comparte hábitat con *Aedes albopictus*, que lo está desplazando en algunas zonas.

A. aegypti tiene dos etapas bien diferenciadas en su ciclo de vida: fase acuática, con tres formas evolutivas diferentes (huevo, larva y pupa), y fase aérea o

adulto. La fase acuática dura aproximadamente siete días, con rangos de tres y doce días, dependiendo de la temperatura.

Los huevos soportan la desecación hasta un año; por eso es frecuente encontrar grandes cantidades de larvas en las temporadas de lluvias en diversos recipientes. El periodo de larvas comprende cuatro etapas evolutivas. El tiempo para pasar de una etapa a otra es de alrededor de 48 horas. El estado de pupa corresponde a la última etapa de maduración de la fase acuática. De ahí emerge (del agua) el mosquito, que corresponde a la fase aérea. Una vez que los mosquitos hembras han surgido, buscan a los machos para copular y luego se alimentan con sangre para facilitar la maduración de los huevos. Realizan una postura cada tres días, y después de cada postura necesitan alimentarse con sangre.

La supervivencia de los adultos tiene un promedio de cuatro a ocho semanas, aunque puede variar por circunstancias climatológicas; la hembra sobrevive más tiempo que el macho y es más resistente a las variaciones de temperatura y humedad ambiental. La supervivencia de los mosquitos depende de la capacidad para alimentarse, reproducirse, protegerse y dispersarse. Generalmente, el apareamiento se realiza cuando la hembra busca alimentarse; se ha observado que el ruido que emite al volar es un mecanismo por el cual el macho es atraído, así como con algunas sustancias que liberan los moscos. Una vez copulada e inseminada la hembra, el esperma que lleva es suficiente para fecundar todos los huevecillos que produce durante su existencia, por lo que no acepta otra inseminación adicional.

Las hembras de estos vectores son hematófagas; es decir, se alimentan sobre todo de sangre, y es en ese momento cuando transmiten los virus causantes de las enfermedades. Los machos se alimentan de néctares de plantas que se encuentran a su alrededor; con frecuencia están cercanos a las fuentes de alimentación de las hembras para realizar el apareamiento. Están predominantemente asociados al hábitat humano.

El horario de actividad de picadura de los mosquitos es en horas de baja intensidad de la luz solar; en general, se inicia al amanecer (06:00 a 08:00 horas) o antes del anochecer (17:00 a 19:00 horas). Las curvas de actividad alimenticia muestran que hay dos períodos de mayor actividad, más durante el alba que por las noches. Sin embargo, la alimentación puede estar condicionada a la posibilidad de obtener sangre de los habitantes de las casas, pudiendo modificar su actividad y picar aun en horas de la noche y del día.

A. aegypti sobrevive un promedio de 15 y 30 días en condiciones naturales, su ciclo para poner huevos es de

aproximadamente cada tres días. Su alimentación puede hacerla en cualquier momento, de acuerdo a la disponibilidad de quien se alimenta (puede picar varias veces a las personas de una casa). Las proteínas contenidas en la sangre le son indispensables para la maduración de los huevos. La variación de temperatura y humedad, así como la latitud, pueden modificar estos rangos del ciclo de vida de las cepas de mosquitos. Estas condicionantes también influyen en su reposo; suele encontrarse cerca de las habitaciones humanas o en el peridomicilio, posado en lugares oscuros y protegidos, cortinas, bajo de los muebles, en áreas con vegetación abundante (macetas, jardines interiores).

Durante la época de lluvias, las densidades se incrementan como consecuencia de la disponibilidad de un número mayor de criaderos. Un problema que propicia la reproducción de este vector es el almacenamiento de agua, sea por circunstancias culturales, por deficiencias en la red del suministro de agua o porque se carece de ésta, lo que favorece el incremento de las densidades de mosquitos *Aedes* y el desarrollo de epidemias de dengue, aun cuando el factor de la lluvia no esté presente. A *aegypti* no viaja muy lejos durante su vida, tal vez unos 400 metros o menos.

Otros factores, como el color de la ropa y el olor de la piel (como el sudor), también pueden influir en el comportamiento de picadura. La ropa de color claro es menos atractiva para los mosquitos.

Entre las enfermedades emergentes y reemergentes de tipo zoonótico (transmitidas por el género *Aedes*) de etiología viral (*Flavivirus*) se encuentran el dengue, fiebre amarilla, zika y chikungunya, esta última, miembro de la familia *Togaviridae*.

Agentes infecciosos

Características del virus: Los *Flavivirus* pertenecen a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Es un virus de ARN monocatenario, de polaridad positiva, formado por 10,700 nucleótidos; sus extremos 5' y 3' se encuentran flanqueados por pequeños segmentos de nucleótidos no codificantes. El ARN de flavivirus codifica para proteínas estructurales; C (de 100 aminoácidos), premembrana (preM) precursora de la proteína M (de 75 aminoácidos) y E (de 495 aminoácidos) en su extremo 5', y para siete proteínas (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) involucradas en replicación, ensamblaje del virus y antagonizar la respuesta inmune innata en su extremo 3'.¹⁷ *Flavivirus* presenta nucleocápside de simetría icosaédrica y centro electrodenso, rodeado por una bicapa lipídica proveniente de la célula hospedadora (envoltura), ca-

racterística que lo hace vulnerable al medio ambiente externo, desecación, detergentes, etcétera. Posee una serie de proyecciones de 5-10 nm y su tamaño tiene un rango de 40-60 nm de diámetro.¹⁸

Flavivirus es considerado uno de los virus más patógenos transmitido por mosquitos (*A. aegypti* y *A. albopictus*), causa de dengue y fiebre amarilla. Si *Culex* spp. y *C. tritaeniothynchus sumniarosus* se les relaciona con la transmisión del flavivirus productor de la fiebre de Zika, infección considerada una zoonosis.

Togavirus. Entre los miembros de la familia *Togaviridae* está el género *Alphavirus*, causa de la fiebre chikungunya. Se caracteriza, en semejanza con flavivirus, por tener ácido ribonucleico monocatenario, de polaridad positiva, simetría icosaédrica y presencia de envoltura, con glicoproteínas (dos a tres) que se unen para constituir una punta o extremo. A diferencia de los flavivirus, los alfavirus expresan a partir del extremo 5' los genes de proteínas no estructurales, y las proteínas estructurales se traducen a partir de un ARNm más pequeño de un transcripto tardío cercano al extremo 3'.¹⁹ Es transmitido por *A. aegypti* y *A. albopictus*, y es causa de otra zoonosis, considerada enfermedad reemergente.

Dengue

El agente causal es un *Flavivirus* transmitido por *A. aegypti* (vector primario) y *A. albopictus* (vector secundario), este último con capacidad para sobrevivir en temperaturas frías.²⁰ Comparte características con los productores de fiebre amarilla y chikungunya. Posee ARN de polaridad positiva formado con 10,700 nucleótidos. El virus del dengue (dengue virus, DENV) pertenece al serocomplejo constituido por cuatro serotipos: DENV1 al DENV4. Todos son causa de dengue, y entre los más frecuentes están DENV1 y DENV2.¹⁷ Cada serotipo propicia inmunidad de por vida, en tanto que la inmunidad cruzada con los otros serotipos es parcial y temporal; en infecciones posteriores con los otros serotipos se observa un aumento del riesgo de occasionar dengue grave.²⁰

Fuentes de contagio: Mosquitos infectados por *Flavivirus* a través de la picadura, localizados en las glándulas salivales (órganos reservorios) del artrópodo, que infectan al hospedero al liberar al virus por la saliva.

Es a través de la proteína E que se realiza la unión virus-célula. Ésta presenta tres dominios I, II y III, de los cuales el II y III están involucrados en la unión del virus con el receptor celular. El dominio III se une al receptor para laminina LAMR1 (laminin receptor), a ICAM-3 (intercellular adhesion molecule 3) o proteoglucanos (heparán sulfato), favoreciendo la endocitosis del virus

dependiente de clatrinas.¹⁷ La maduración de la vesícula endocítica se asocia con la acidificación de su contenido por medio de la fusión con el lisosoma, que genera cambio conformacional del dominio II de la proteína E, lo que facilita la liberación de la nucleocápside y del ARN al citoplasma,¹⁷ donde a través del ARN de polaridad positiva (que actúa como ARNm) produce una poliproteína que es clivada en proteínas para producir viriones y componentes de la replicación. A su vez, la replicación del virus comienza con la síntesis de cadenas complementarias de polaridad negativa, las que son utilizadas como moldes para la producción adicional del ARN genómico. Las cadenas positivas pueden ser empleadas para la translación de los péptidos estructurales y no estructurales o la síntesis del ARN de cadena negativa para formar nuevos viriones. La maduración del virión ocurre en su paso por el retículo endoplásmico rugoso y su salida se realiza por exocitosis.

El virus, al infectar al vector, se replica en el intestino del artrópodo, diseminándose a otros órganos, en particular a las glándulas salivales; el mosquito es capaz de transmitir al virus por medio de la picadura de la hembra.

Flavivirus está adaptado para desarrollarse en insectos, garrapatas y en células de vertebrados.²¹ El efecto citopático genera cambios en diferentes líneas celulares, que se manifiestan por aumento de la refractibilidad de las células, redondeo de éstas o formación de conglomerados, similares a sincios. Por microscopía electrónica se observa vacuolización del citoplasma y desplazamiento del núcleo.^{21,22}

Respuesta inmune como causa de daño: Cada serotipo propicia inmunidad de por vida, en tanto que la inmunidad cruzada con los otros serotipos es parcial y temporal; en las infecciones posteriores con otros serotipos se observa aumento del riesgo de occasionar dengue grave.^{20,23,24}

En dengue hemorrágico y dengue con choque tóxico (DHF/DSS), fue referida inicialmente la existencia de una asociación entre la infección de DHF/DSS con el tipo serológico DEN-2. Más tarde, DEN-3 fue el serotipo recuperado en pacientes de México, Puerto Rico y el Salvador, y con frecuencia es mencionado DEN-4, aislado de pacientes con DHF y DSS.²⁰

Epidemiología: A nivel internacional, se habla del dengue como un padecimiento endémico en África, América, el sureste asiático, y el Pacífico Occidental.^{20,25} En América, el dengue clásico, así como su forma hemorrágica, han sido reportados desde 1981 en México, el Caribe, Brasil, Colombia y Venezuela.²⁰

En un periodo de diez años, de 2007 a 2017, se reportaron en México las cifras más altas en el año 2009, con

238,389 casos (22,702 sospechosos, 11,374 con dengue grave y 96 muertes). En tanto que en el mismo periodo (2007-2017), en América, el total de casos sospechosos fue de 2,346,986; para la variedad de dengue grave (catalogada como enfermedad emergente por la OMS), la cifra fue de 37,892 casos, y la de muertos correspondió a 1,403 casos en 2013. Para ese mismo periodo, en México, las cifras fueron de 212,831 para casos sospechosos, 18,667 con dengue grave, y el número de muertos fue de 192 (PLISA).²⁶ A nivel internacional, esta forma grave del dengue se incrementó a 50 millones casos de infecciones anuales desde 2008.

Patogénesis: El dengue hemorrágico se caracteriza por la presencia de sangrado en piel y mucosas. En el caso de hemorragias gastrointestinales, éstas pueden ser severas.²⁷

Se observan dos cambios importantes en pacientes con DHF/DSS: aumento en la permeabilidad vascular con pérdida de plasma, lo que propicia hemoconcentración, disminución de la presión sanguínea y pulso, que lleva al estado de choque; el otro cambio es un desorden en la homeostasis por las alteraciones vasculares, trombopenia y coagulación intravascular, con depleción de C3 y C5, así como cuenta de plaquetas mayor a 100,000/mm³, que pueden estar involucradas en alargamiento del tiempo de sangrado, mecanismo que puede contribuir al desarrollo del DHF/DSS.

En infecciones secundarias con un serotipo diferente al que causa la infección primaria, los anticuerpos de reacción cruzada que no neutralizan al virus pueden aumentar el número de monocitos infectados, con formación de complejos (virus de dengue-anticuerpo). Esto, a su vez, puede resultar en la activación de reactivos con los linfocitos T citotóxicos CD4 y CD8. La liberación rápida de citocinas causadas por la activación de las células T y lisis de los monocitos mediados por linfocitos citotóxicos puede provocar la fuga de plasma y hemorragia presentes en el DHF, mediada por la formación de C3a, C5a y otras citocinas que tienen efecto sobre la permeabilidad vascular.²⁴

Características clínicas: La mayoría de las infecciones producidas por el virus del dengue son subclínicas, autolimitadas, pero en una respuesta inmune alterada ocasiona la forma grave del dengue hemorrágico. El dengue es una enfermedad de tipo gripal que afecta a bebés, niños pequeños y adultos; rara vez resulta mortal. Se debe sospechar que una persona padece dengue cuando cursa con fiebre elevada (40 °C) y se acompaña de dos de los siguientes síntomas: cefalea intensa, dolor retroocular, dolores musculares y articulares, náuseas, vómitos, agrandamiento de ganglios linfáticos o salpullido

y leucopenia. Los síntomas se presentan al cabo de un periodo de incubación de cuatro a diez días después de la picadura de un mosquito infectado, con una duración de dos a siete días.

El dengue grave (dengue hemorrágico) es una complicación potencialmente mortal que cursa con extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves o falla orgánica. Los signos que advierten de esta complicación se presentan entre tres y siete días después de los primeros síntomas y se acompañan de un descenso en la temperatura corporal (menos de 38 °C), así como de dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, respiración acelerada, hemorragia de encías, fatiga, inquietud y presencia de sangre en el vómito. Las siguientes 24 a 48 horas de la etapa crítica pueden ser letales, por lo que se requiere brindar atención médica para evitar complicaciones y disminuir el riesgo de muerte.²⁰ De acuerdo con la OMS, se describen cuatro grados o niveles (I-IV) de esta enfermedad, que van desde la presencia de fiebre, acompañada de síntomas inespecíficos, hasta la producción de choque profundo.^{25,27}

El diagnóstico diferencial del dengue clásico y hemorrágico se realiza con enfermedades virales y bacterianas como mayaro, oropuche, encefalitis equina venezolana, chikungunya, infección por hantavirus, mononucleosis infecciosa, rubeola, sarampión, infección por parvovirus B19, influenza, así como con leptospirosis, ricketsiosis, fiebre tifoidea, etcétera.^{12,20,24,27}

Complicaciones: Síndromes neurológicos (encefalitis aguda específica e inespecífica).

Diagnóstico de laboratorio: Este se realiza con la inoculación de muestras clínicas y aislamiento del virus en estadios tempranos del padecimiento en el mosquito adulto y en estadios larvarios, en cultivo de líneas celulares de mosquitos (C6/36 y AP-61) o de mamíferos; VERO (células epiteliales de riñón de mono verde africano) y LLC-MK2 (células epiteliales de tejido renal de *Macaca mulatta*), o puede ser inoculado en ratones recién nacidos.^{20,27} Una vez cultivado el virus, es sometido a serotipificación con empleo de anticuerpos monoclonales.

La detección de抗原s en tejidos provenientes de hígado, pulmón y otros sitios se realiza con empleo de inmunofluorescencia, mieloperoxidas y avidina-biotina o detección de inmunoglobulinas IgM e IgG; se considera a la primera como la prueba de mayor utilidad, usándose la técnica de MAC-ELISA, inhibición de la hemaglutinación, neutralización, inmunoensayo, dot-blot y fijación del complemento.

Se ha utilizado como técnica de investigación la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa

(PCR-TR) o el empleo de iniciadores universales para dengue y su posterior identificación del serogrupo.

En la caracterización serológica, se menciona como una prueba de gran utilidad la determinación de inmunoglobulinas.

Tratamiento: No hay tratamiento para el dengue. En caso de dengue grave, la asistencia prestada por el servicio clínico y la evolución de la enfermedad puede salvar la vida y reducir la tasa de mortalidad de más de 20% a menos de 1%, siendo necesario conservar el volumen de líquidos corporales.

Medidas preventivas: Las medidas empleadas para la eliminación, control y prevención de la transmisión del virus del dengue son evitar y eliminar depósitos de agua, la aplicación de insecticidas a estos, así como cubrirlos, vaciarlos y limpiarlos. También, el empleo de mosquiteros, uso de ropa adecuada y de materiales tratados con insecticidas, mejorar la participación y movilización comunitaria.

Vacunas: Se ha autorizado la comercialización de una vacuna (CYD-TDV) indicada para personas de nueve a 45 años de edad residentes de zonas endémicas (OMS), la cual es una vacuna tetravalente de virus vivos. Su administración se realiza con tres dosis a intervalos de seis meses, aplicada al inicio, a los seis y a los doce meses.²⁸ Existen otras vacunas en fase de desarrollo clínico y está previsto realizar ensayos en fase III.

Fiebre amarilla

Proceso infeccioso ocasionado por *Flavivirus*, transmitido por *A. aegypti*. Sin embargo, dependiendo del área geográfica será la especie de *Aedes* que sirva como vector. Los reservorios son primates no humanos, humanos, erizo y hámster dorado, tanto en África como en América del sur.

Epidemiología: La fiebre amarilla se presenta en áreas tropicales de África (Sub-Sahara), América Central y del Sur.²⁰ De acuerdo con los últimos reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen 34 países africanos y 13 de América Central y del Sur en los que la fiebre amarilla es endémica. Segundo reportes de la Pan American Health Organization (PAHO), las cifras en América van en declive por los datos recabados del año 2000 al 2012 (figura 6). Se registraron alrededor de 200,000 casos, de los que 90% fueron de África, descartándose su posible existencia en Asia.²⁰

Patogénesis: En la FA, el virus se mantiene en la naturaleza en diferentes primates no humanos infectados por miembros del género *Aedes* (América) o *Haemagogus* (África) portadores del *Flavivirus* (FA selvática), realizándose la transmisión mono-mono, considerados reservorios primarios (ciclo selvático). Al penetrar el humano en

ambientes diferentes al suyo, adquiere al *Flavivirus*, lo que propicia la aparición del ciclo urbano y los convierte en reservorios secundarios.

La penetración de *Flavivirus* se realiza en el sistema fagocítico mononuclear, alcanzando diferentes órganos, de los cuales el hígado, riñón y corazón son los más afectados.

Manifestaciones clínicas: La fiebre amarilla tiene un periodo de incubación de tres a seis días. En su mayoría, este padecimiento cursa en forma asintomática o con sintomatología leve e inespecífica. Una proporción pequeña de pacientes infectados evoluciona hacia un cuadro con choque hemorrágico clásico, con tasa alta de mortalidad. El cuadro clínico incluye tres estadios: infección, remisión e intoxicación.²⁸⁻³⁰

En sujetos jóvenes hay presencia de fiebre acompañada de escalofríos, cefalea, mialgias y náuseas, cuadro que suele remitir en un periodo de tres días. En los casos graves, el cuadro evoluciona a la insuficiencia hepática, coagulación intravascular y proteinuria, pudiendo llegar a hipotensión, choque y necrosis tubular aguda, arritmia, convulsiones y coma, con una letalidad de 50%. En la fase terminal, el paciente presenta hipotensión, agitación, estupor, coma y muerte después de siete a diez días de iniciado el cuadro.^{25,28}

Diagnóstico diferencial. Este se realiza con cuadros clínicos acompañados de ictericia y manifestaciones hemorrágicas. La OPS reporta la necesidad de hacerlo con leptospirosis, malaria severa, hepatitis viral tipo B y D, así como con otras fiebres hemorrágicas.^{28,31}

Complicaciones. La mayoría de los pacientes con fiebre amarilla no presentan complicaciones.²⁵ Sin embargo, aquellos que cursan con fase tóxica están propensos a sufrir complicaciones que incluyen insuficiencia hepática, renal y coma.^{20,25,29} De 20 a 50% de ellos fallecen dos semanas después de iniciado el padecimiento. Pueden cursar con infecciones secundarias a nivel pulmonar, septicemia, coagulación intravascular diseminada y choque.^{20,25,29}

Diagnóstico de laboratorio. Se realiza a través del aislamiento del virus, determinación de inmunoglobulinas M (IgM) antivírus de fiebre amarilla, seroconversión de inmunoglobulinas G (IgG) en sueros pareados, con el empleo de inhibición de hemaglutinación, neutralización y fijación de complemento. Estudio histopatológico: detección de antígeno viral por inmunohistoquímica, ELISA y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{20,25,29}

Tratamiento. No existe tratamiento específico; se recomiendan medidas de soporte con expansores de volumen y administración de plasma para control de la hepatopatía.²⁸

Preventivas. Medidas tendientes a evitar las picaduras de los mosquitos infectados con el virus de la fiebre amarilla, aplicación de vacuna de virus vivos atenuados (cepa 17D). Se recomienda su administración a partir de los 12 meses de edad, aunque puede ser aplicada a los seis meses de edad en caso necesario, cada 10 años. En sujetos que viven en zonas enzooticas, la revacunación de los residentes no es necesaria.²⁰

Virus de Zika

Su nombre proviene del bosque de Zika (Uganda), donde fue aislado por primera vez de macaco *Rhesus* en 1947; en 1952 se encontró en humanos y en 1964 se puso en evidencia su patogenidad.

Características del virus. El virus de Zika (ZIKV) es un arbovirus (*arthropod-borne virus*) que pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Está clasificado dentro de los virus transmitidos por mosquitos. Los análisis filogenéticos evidencian la existencia de tres linajes ubicados en África Oriental, África Occidental y Asia.

Mide 40 nm de diámetro, con proyecciones de 5-10 nm, simetría icosaédrica y ARN monocatenario de polaridad positiva (ssRNA+), que codifica las proteínas estructurales en su extremo 5', y del lado opuesto codifica para otras siete proteínas implicadas en la replicación, ensamblaje y antagonizar la respuesta innata a la infección.^{18,25}

Epidemiología. Se evidenció epidemiológicamente hace unos cuantos años, ante su distribución por la Polinesia Francesa, y en fechas recientes, por su incidencia en la población latinoamericana.

Desde 2007, cuando inició la emergencia de brotes significativos, hasta inicios de 2017, 76 países y territorios han notificado transmisión vectorial, 66 de ellos por primera vez en 2015.³²

En México desde noviembre de 2015 a 2017 se han registrado 11,805 casos autóctonos confirmados, y de estos, se reportaron 3,579 en embarazadas. La mayor incidencia se ha dado en Guerrero, Chiapas, Veracruz y Oaxaca.³³

Áreas geográficas afectadas. ZIKV sigue su propagación geográfica en zonas en las que están presentes los vectores competentes. Toda persona que no haya cursado con la enfermedad y viva en estas zonas es susceptible a contraer el ZIKV. En 63% de la población mundial cohabita con *A. aegypti*. Los brotes de infección por ZIKV han ocurrido en África, el sudeste de Asia y las islas del Pacífico; más recientemente, en América, donde se localiza la mayor concentración de personas infectadas. El incremento registrado se da por aumento de la población

vectorial. Esto coincide con las temporadas pluviales entre junio y septiembre, al igual que los casos de chikungunya y dengue.³⁴

Fuentes de contagio. La picadura del mosquito es la principal forma de adquirir la infección. También se han dado contagios mediante contacto entre mucosas del aparato urinario y reproductor, así como heridas con fluidos contaminados. No se han registrado casos de transmisión del virus mediante gotas aéreas, ingesta de agua o alimentos, ni por contacto con objetos; tampoco a través de la lactancia materna.³⁴ Las relaciones sexuales sin protección con personas sintomáticas o asintomáticas. Las mujeres embarazadas se consideran de mayor riesgo si se contagian, con daño al producto. Cualquiera que viva o viaje a un área con riesgo de Zika (donde habite *A. aegypti*) y sin infección previa por el virus del Zika. Rec cepción de plasma o paquete globular en áreas de brotes. Una vez que una persona ha sido infectada, sintomática o no, es muy probable que se desarrolle inmunidad al virus.

Patogenia e inmunidad. Mediante determinantes antígenicos de la envoltura, se realiza su unión a receptores, expresados por numerosos tipos de células en distintas especies (vertebrados y artrópodos). Se puede extrapolar el conocimiento sobre los otros *Flavivirus* para explicar su ciclo y parte de la patogénesis.

En los mamíferos penetra las células por endocitosis, liberando la cápside y el genoma en el citoplasma. Como virus con ARN de polaridad positiva, se une al retículo endoplásmico rugoso (RER). Inicia su replicación formando las llamadas «fábricas víricas citoplásmicas del RER»; pasa a ser un ARN de doble cadena (dsARN), cuya porción antisentido (ARN negativo) sirve de molde para generar más ARNm. A partir del ARN de polaridad positiva, análogo al ARNm, realiza la traducción inmediata de una poliproteína que luego es escindida a proteínas más pequeñas con funciones enzimáticas y estructurales para constituir los nuevos viriones. Su envoltura la obtiene a partir de gemación del sistema RER y requiere pasar al aparato de Golgi para obtener glicoproteínas de envoltura. La liberación de los viriones es esencialmente por exocitosis.

La transmisión es por la picadura de *A. aegypti*. Cuando la hembra mosquito *A. aegypti* se alimenta de sangre, inyecta el virus en la piel de su huésped, seguido de la infección de células permisivas a través de receptores específicos. Se han documentado múltiples casos de transmisión por saliva, semen, sangre y leche materna. También cargas virales altas en orina y secreciones vaginales. Por ello las prácticas sexuales sin protección, las transfusiones no tratadas contra el virus y el compartir agujas constituyen otras vías de entrada.

Es muy probable que se genere una infección persistente de las glándulas salivares de los mosquitos tras alimentarse de un mamífero con infección activa.

El periodo de incubación es variable entre dos y 14 días si manifiesta cuadro clínico.

Mecanismos de daño: directo (replicación viral) e indirecto (respuesta inmune del hospedero).

La patogénesis del síndrome de Guillain-Barré (GBS) se da como una respuesta autoinmune contra epítopos en la mielina o el mismo axón, dañando la respuesta humoral y celular, tras reconocerlos como componentes extraños de otros agentes patógenos a los que estuvo expuesto el paciente, primariamente a microorganismos como *Campylobacter jejuni*. Aún no hay certeza si es mediante el mismo mecanismo y no se han descrito los componentes moleculares específicos que asocian al ZIKV con GBS.

Fiebre por ZIKV o enfermedad aguda por ZIKV

Cuadro clínico. Se manifiesta en la mayoría de las personas como una fiebre leve (37.8-38.5 °C), transitoria, malestar general, conjuntivitis no purulenta, exantema maculopapular, rojizo, pruriginoso y artralgias leves a moderadas. Dura unos pocos días (de dos a siete). Aproximadamente solo 25-33% de las personas presentan síntomas. Puede acompañarse de mialgias, adinamia y dolor ocular. Se observa el mismo cuadro en pacientes embarazadas, pediátricos y postnatales.

Cuadro clínico comparativo con dengue y Zika

El patrón clínico es bastante similar en estas entidades, también transmitidas por la picadura del *A. aegypti*, que tienen mayores comorbilidades y letalidad a corto plazo. Las principales diferencias yacen en que la enfermedad por ZIKV acompaña al exantema maculopapular pruriginoso, una frecuente conjuntivitis no purulenta bilateral y fiebre menos elevada o incluso febrícula; las artralgias y mialgias no son intensas y la cefalea puede ser soportable.

Complicaciones. No hay evidencia de letalidad ante el cuadro de fiebre aguda. Entre las inmunológicas, el síndrome de Guillain-Barré (GBS) es una polirradiculoneuropatía autoinmune; en general, provocada tras determinadas infecciones virales o bacterianas dos a ocho semanas antes. Clínicamente, se caracteriza por debilidad progresiva en sentido proximal, con evolución de pocas semanas, iniciada en las extremidades inferiores, acompañada de disfunción motora y parálisis. Es típico que haya reducción o ausencia de reflejos tendinosos profundos. Pueden desarrollarse trastornos de los nervios craneales. En un estudio de casos y con-

troles, se estimó el riesgo de GBS en 2.4/10,000 casos de infección por ZIKV.

Neurológicas: microcefalia (MC), referida a una circunferencia occipitofrontal menor a los parámetros establecidos, acompañada de discapacidad intelectual y física. Es la más prominente preocupación respecto a la infección congénita por ZIKV. El riesgo de infección congénita existe tanto en embarazadas sintomáticas como en asintomáticas. El mayor riesgo se tiene entre más temprana sea la transmisión vertical. No se ha observado ante la transmisión durante el tercer trimestre del embarazo. A la MC se agregan otras alteraciones del sistema nervioso central, además de restricción de crecimiento fetal, insuficiencia placentaria y alteraciones oculares.

Hay tropismo del virus hacia los macrófagos primarios específicos de placenta humana (células de Hofbauer). El neurotropismo se ha demostrado tanto *in vivo* como *in vitro*.

Diagnóstico diferencial. Las cuatro principales infecciones que diferenciar son: dengue, chikungunya, infección por parvovirus y rubeola. Se corroboran por serología. Otras infecciones son sarampión, leptospirosis, malaria, ricketsiosis e infección por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A.^{35,36}

Dengue, chikungunya y enfermedades exantemáticas

En el dengue, la fiebre es más elevada; las artralgias y cefalea, de intensidad severa; una adinamia más pronunciada; puede acompañarse de ictericia. Tras disminuir la fiebre, puede haber complicación por sangrado. No se asocia a conjuntivitis.

Chikungunya: Fiebre alta, artralgias muy intensas, sobre todo en extremidades y espalda, de carácter incapacitante. Tampoco hay conjuntivitis.^{37,38}

Parvovirus: presenta artritis aguda y simétrica que afecta más a articulaciones pequeñas. No hay exantema.

Rubeola: fiebre leve y coriza. El exantema macular comienza en la cara y se extiende al tronco. Puede acompañarse de artritis y adenopatías. No se ha demostrado contraposición para la transmisión conjunta de zika, dengue y chikungunya en una misma picadura de *A. aegypti*.

Diagnóstico de laboratorio. No se recomienda en los pacientes residentes de una zona afectada, sólo cuando se requiera diferenciar infección por otros flavivirus o sea un caso de alto riesgo (embarazo); menos de la mitad de las infecciones por ZIKV se manifiestan clínicamente.

No ha sido diseñada una prueba costo-efectiva con resultados rápidos para usarse como tamiz en personas con antecedente epidemiológico.

Diagnóstico en mujeres embarazadas. Es distinto porque el virus puede persistir más tiempo y por las repercusiones fetales. Sin dejar de considerar los antecedentes clínicos y epidemiológicos tanto para las pacientes como sus parejas sexuales, se categorizan:

- Caso confirmado: mismas circunstancias mencionadas para los otros pacientes.
- Caso probable: resultados serológicos difíciles de interpretar, primariamente con antecedentes de vacunación/infección antigua por otros flavivirus.
- Caso presuntivo: serología positiva para IgM anti-ZIKV, con PRNT (*Dengue Plaque Reduction Neutralization Test*).

En el diagnóstico de infección congénita se recomiendan exploraciones ultrasonográficas en búsqueda de alteraciones congénitas por ZIKV en embarazadas con riesgo elevado de adquisición, y en casos confirmados y presuntivos. Sin embargo, requieren tiempo para manifestarse. Los recién nacidos vivos (RNV) que requieren estudios en las primeras 24 horas son:

- RNV con MC o hallazgo de otras anomalías descritas, cuyas madres tienen los antecedentes clínicos y/o epidemiológicos.
- RNV cuyas madres tienen estudios de laboratorio positivos/no-conclusivos.

Serológico IgM (primeros días)

Serología: La detección de anticuerpos contra ZIKV es útil sólo hasta cinco días posteriores a los cinco días del inicio de los síntomas.

Una de las desventajas es la detección por inmunidad cruzada contra otros flavivirus, pero con el empleo de la prueba de placa de neutralización por reducción (PRNT) es obtenible un valor mayor en IgM anti-ZIKV que contra otros flavivirus, reflejando la infección reciente e interpretándose también como caso confirmado.

Las técnicas de biología molecular PCR-viroológicas son útiles en el periodo de tres a siete días tras el inicio del cuadro clínico (periodo de ventana). La prueba más utilizada es la reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (PCR-rRT) para detección de ARN de ZIKV en sangre o en orina, en que dura más tiempo. Diez semanas tras el cuadro clínico es lo más tarde que se han detectado ARN virales en sangre. Esto establece caso confirmado. Se ha hallado en semen, saliva y en moco del cérvix hasta incluso 188, 91 y 11 días, respectivamente.

Caso probable: IgM anti-ZIKV y antecedente epidemiológico, pero asintomático.

Tratamiento. Todavía no hay contramedidas medicinales (vacunas, terapias o fármacos preventivos) disponibles para la infección por el virus Zika y la enfermedad.

Para la fiebre por ZIKV el tratamiento es paliativo. El manejo del cuadro clínico en mujeres embarazadas es igual.

Se recomienda proporcionar medidas de sostén, atenuando las molestias que se presenten; una buena hidratación, alimentación y reposo, pues el curso normal es hacia la autorremisión en los pacientes inmunocompetentes.

Prevención y control. Las medidas más importantes están encaminadas a la reducción de la población vectorial y la prevención de las picaduras, más frecuentes al inicio de la mañana y al final de la tarde.

Es benéfico impedir la formación de agua estancada, evitando deposición de huevecillos del mosquito, vestir ropa alargada de colores claros, aplicar repelentes personales e instalación de mosquiteros.

Hasta el año de 2017 se encontraban aproximadamente 40 vacunas candidatas para combatir a ZIKV; de ellas, cinco estaban cercanas a la fase I de ensayo. Sin embargo, el desconocimiento de ZIKV ha hecho difícil la fabricación de una vacuna. Algunas de ellas están en fase experimental en animales.

Virus de chikungunya

Fiebre de chikungunya, zoonosis de etiología viral, considerada un problema de salud pública que ha ocasionado diferentes brotes en diversas partes del planeta.³⁸ El agente causal es un arbovirus de la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*, que incluye al virus chikungunya, cuyas características ya fueron referidas.

Epidemiología: La fiebre de chikungunya se considera una enfermedad reemergente propiciada por una serie de factores ya referidos.^{7-10,39}

El mayor número de casos se reportan en África y Asia, en donde se considera endémica. A finales de 2013 se detectaron dos casos autóctonos de fiebre chikungunya en América. Desde entonces se ha confirmado la transmisión local en diferentes regiones urbanas, suburbanas y rurales de América. Hasta abril de 2015 se habían registrado 1,379,788 casos sospechosos de chikungunya en las islas del Caribe, América Central, del Sur y del Norte (México y Estados Unidos). En el mismo periodo se han atribuido 191 muertes a esta enfermedad reemergente.

Datos reportados por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/

OMS): Entre 2013 y 2014, en América, se menciona más de un millón de casos sospechosos de chikungunya, de los cuales 22,796 fueron confirmados, en tanto que en 2017 los casos sospechosos reportados fueron 61,613, los confirmados 123,087; 107 importados y 101 muertos. En México, entre 2013 y 2014 hubo 131 casos confirmados y 13 importados, en tanto que en 2017 los casos confirmados fueron 57. Cabe mencionar que en 2015 se dio el mayor número de casos confirmados (11,468).⁴

Patogénesis: En la fiebre de chikungunya (enfermedad autolimitada) existen dos vectores que pueden participar en el proceso infeccioso. El hombre es el único reservorio durante los períodos epidémicos, en tanto que entre los brotes interepidémicos existen reservorios diferentes al humano. Todo sujeto que nunca ha sido infectado por el virus de chikungunya es susceptible de adquirir la fiebre producida por este virus. Una vez que *A. aegypti* o *A. albopictus* portadores del virus se ponen en contacto con el vector, inoculando, se genera un proceso que consta de tres estadios: intradérmico, sanguíneo, y un tercero que produce daño en los órganos blanco.^{1,17,21}

Durante el primer estadio, el mosquito, a través de la picadura, introduce los viriones a nivel intradérmico y estos pasan a los capilares subcutáneos. En estos, el virus es endocitado, dependiente de clatrina mediante un receptor conocido.³⁸ Ya en el endosoma se produce un cambio del pH, con lo que se favorece la fusión de la envoltura viral y el endosoma, con liberación de la nucleocápside, iniciándose la replicación, ensamblaje, maduración y liberación de las partículas virales en las células endoteliales de la dermis, en macrófagos y fibroblastos, primera ronda de replicación.^{22,38,39} Este proceso tiene una duración de ocho a 16 horas tras la infección, observándose el efecto citopático inducido. Dicho proceso ha sido observado en líneas celulares (Vero y BEAS-2B, entre otras), en donde se ha concluido la elevada capacidad del virus del chikungunya en su efecto citopático e inducción de apoptosis celular. Posteriormente, el virus se disemina a nódulos linfáticos locales, donde se replica. De aquí el virus pasa a través del conducto torácico a la circulación sanguínea hasta alcanzar diversos órganos: hígado, músculos, articulaciones y cerebro. En el hígado se produce apoptosis y en los órganos linfoides, adenopatías. En los músculos y articulaciones, la replicación viral y la infiltración mononuclear provocan dolor y artritis. Ante esta situación, la respuesta innata constituye la primera barrera de defensa, con la producción de mediadores proinflamatorios, interferón alfa y beta (IFN- α , e IFN- β) e interleucinas 4 y 10 (IL-4, IL-10) generadas por linfocitos T CD4+ y CD8+ que participan en la inmunidad

adaptativa.^{39,40} Se observa una fuerte inhibición de la replicación viral. La infección inicial induce una respuesta de monocitos y mononcitos/macrófagos infectados que migran al tejido sinovial y propician inflamación, que explicaría la persistencia de síntomas articulares a pesar de la corta duración de la viremia. Estas células infectadas son responsables de la diseminación a otros sitios, contribuyendo al desarrollo de manifestaciones mediadas por una respuesta inmune en exceso.¹

Lo usual es que la enfermedad sea autolimitada, con una duración del cuadro clínico de siete y diez días. La recuperación se asocia con una respuesta inmune potente que puede conferir protección perenne, pero en algunos casos pueden persistir síntomas crónicos después de la eliminación viral de la sangre con la persistencia de un reservorio viral activo a nivel de las articulaciones.⁴⁰

Manifestaciones clínicas: La fiebre de chikungunya es una enfermedad febril aguda, que tiene un periodo de incubación relativamente corto, de cuatro a ocho días, con un intervalo de dos y 12 días después de la picadura de los mosquitos *A. aegypti* o *A. albopictus*, considerados vectores del virus de la fiebre de chikungunya. Afecta a todos los grupos de edad, de ambos sexos, urbanos.⁴⁰

La sintomatología puede pasar inadvertida o ser leve. Se caracteriza por fiebre (39 °C) de aparición súbita, con duración de tres a diez días, dolores articulares y tendones débiles, que pueden durar varias semanas o meses, con mialgias de mayor intensidad comparadas con las que se presentan en el dengue; afectan manos, pies, rodillas, espalda, e incapacitan al paciente. Se acompaña de cefalea, náuseas, vómito, conjuntivitis, astenia y erupción cutánea maculopapular (en porcentaje variable) altamente pruriginosa. A la exploración física, se han observado adenomegalias supraclaviculares bilaterales.⁴¹

Complicaciones: Éstas pueden ser cardíacas, neurológicas, oculares y gastrointestinales, que en personas mayores pueden ocasionar la muerte. Las complicaciones son más frecuentes en niños menores de un año y en pacientes mayores de 65 años y/o con enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, entre otras). En adultos sanos, la enfermedad se autolimita.⁴⁰

Diagnóstico diferencial: Éste se hará con dengue y zika, requiriendo del empleo de laboratorio.

Diagnóstico de laboratorio: En la literatura se menciona la existencia de tres determinaciones para el diagnóstico de fiebre de chikungunya: aislamiento viral, reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (PCR-RT) y pruebas serológicas.⁴²

En el cultivo se emplean monocapas de células VERO, cultivo de células C6/36- células clonadas de *A. albopictus*, cultivo viral (en BSL3).

El diagnóstico de laboratorio se puede realizar a través del empleo de pruebas serológicas como la reacción inmunoenzimática (ELISA) para la búsqueda de IgM e IgG antivírus de chikungunya, así como detección de neutralización con empleo de muestras pareadas.

Existen diversos métodos de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa, pero su sensibilidad es variable.

A través de la genotipificación del virus es posible realizar la comparación de muestras de virus de diferentes procedencias geográficas. El virus puede aislarse en sangre en los primeros días de la infección.

Tratamiento: No existe un tratamiento específico ni una vacuna disponible para prevenir la infección por este virus. La mayoría de los tratamientos contra CHIKV son sintomáticos.⁴² No se cuenta con un tratamiento antiviral específico.³⁹ En el caso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) como el metotrexato, usado en infecciones por CHIKV, su efecto ha sido controversial.^{41,42} COX-II, inhibidores de la cicloxygenasa 2, son una nueva familia de AINE que presenta efectos adversos. Los analgésicos diferentes a los salicilatos tienen resultados variables y efectos hepatotóxicos. La aplicación de esteroides en algunos casos ha dado resultados variables; sin embargo, en las fases tardías se tiene el riesgo de inmunosupresión. Con el empleo de cloroquina no existen datos firmes que aseguren un resultado efectivo en la artritis por CHIKV.^{41,42}

El empleo de rivavirina y 6-azoeidina, arbidol, harringtonina e inhibidores del ARN no ha dado resultados concluyentes.^{41,42}

Medidas preventivas: Éstas se orientarán al control del vector, como se ha mencionado en los otros cuadros producidos por flavivirus transmitidos por el género *Aedes*.

No se cuenta con vacunas para prevenir el virus de chikungunya a pesar de la amplia gama de vacunas producidas por diferentes procedimientos.⁴²

Recientemente, entre las candidatas están la vacuna atenuada CHIKV/IRES (*picornavirus internal ribosome entry site*) y MVA-CHIKV, que emplea como vector al virus de la vaccinia modificado del virus atenuado de Ankara, que expresa los genes estructurales C, E3, E2, 6K y E1. Sus resultados en animales de experimentación son adecuados.⁴³

DISCUSIÓN

Las enfermedades infecciosas constituyen un factor importante en la morbilidad y mortalidad del humano y otras especies. Se considera la existencia de cerca de 1,400 microorganismos patógenos, de los cuales cifras mayores a 900 son patógenas para el humano; de estos, 109 son

emergentes. Se han descrito más de 70 en los últimos años, lo que equivale al 1 % anual de surgimiento, porcentaje calculado en un periodo de 64 años (1940-2004).

Las enfermedades emergentes y reemergentes juegan un papel importante al presentarse las situaciones que propician su desarrollo, como lo han manifestado diferentes investigadores y asociaciones.⁴⁴ Entre estas enfermedades, las zoonosis transmitidas por artrópodos han generado un llamado de alerta mundial ante su incremento en diferentes partes del mundo.

Se han identificado en años recientes 174 microorganismos emergentes. Entre las zoonosis, con un índice elevado de casos en la actualidad, se encuentran el dengue, zika y chikungunya en América, desde el sur de los Estados Unidos, México, Centroamérica y la mayoría de los países sudamericanos, así como la fiebre amarilla en Sudamérica, transmitidos por vectores altamente adaptables a las condiciones ambientales, como *A. aegypti* (localizado en ambientes rurales, urbanos, con clima tropical y subtropical, que favorecen su proliferación), así como otros artrópodos. Las enfermedades transmitidas por estos se ven influenciadas por los cambios climáticos y otros elementos; como se señala, «la historia natural de las enfermedades infecciosas transmitidas por mosquitos es compleja y es resultado de la interacción entre clima, ecología, biología de los vectores (género *Aedes* y otros géneros), de los agentes infecciosos (*Alphavirus* y *Flavivirus*) y el reservorio (humano), que desafían cualquier análisis simple».⁴⁴ Con ello se genera la ruptura del equilibrio ambiente-vector-hospedero y el surgimiento de las infecciones emergentes y reemergentes.

Desde el punto de vista etiológico, *Flavivirus* y *Alphavirus* comparten características que han favorecido su estudio, aunque éste dista de haberse concluido. El desconocimiento de los receptores que participan en la selección celular y penetración viral, así como del tratamiento específico de los diferentes cuadros clínicos que generan, y la ausencia de una vacuna para algunos de estos agentes, los convierte en motivo de estudio por los especialistas en el tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ackerman J. El ecosistema microbiano humano. Investigación y Ciencia. 2012; 431: 16-23.
2. Wilson BA, Salyers AA, Whitt DD, Winkler ME. Bacterial pathogenesis: a molecular approach. 3rd. ed. ASM; 2011. pp. 3-15.
3. De La Rosa Hernández, Gómez Cabeza Ej, Sánchez Castañeda N. La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. Rev Cubana Pediatr. 2014; 86 (4): 502-513.
4. Sahil Khanna, Pritish K. El microbioma humano. Mayo Clin Proc N. 2014; 89 (1): 107-114.

5. Salyer A. Bacterial pathogenesis: a molecular approach. 4th. ed. ASM; 2009. pp. 1-14.
6. Finlay BB. El arte de la guerra bacteriana. *Investigación y Ciencia*. 2010; 403: 56-63.
7. Kuri-Morales PA, Guzmán-Morales E, De La Paz-Nicolau E, Salas-Fernández A. Enfermedades emergentes y reemergentes. *Gac Med Mex*. 2015; 151: 674-680.
8. Contreras-Soto J, Cano-Rangel MA. El reto de las enfermedades emergentes. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2008; 25 (2): 125-128.
9. Suárez LC, Berdasquera CD. Enfermedades emergentes y reemergentes: Factores causales y vigilancia. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2000; 16 (6): 593-597.
10. Barriga AG, Hernández SE. Aspectos actuales de las infecciones emergentes y reemergentes. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2015; 62 (3): 174-182.
11. Dantas G, Sommer MOA. Microbiología, Genética de la resistencia bacteriana. *Investigación y Ciencia*. 2014: 28-37.
12. Navarrete-Espínosa J, González-Ibarra J, Cruz-Tinoco CES, González-Bonilla CR, Pacheco-Hernández, Muñoz-Medina JE. Clinical behavior of Dengue and Chikungunya infections in the Instituto Mexicano del Seguro Social. *Open Journal of Medical Microbiology*. 2016; 6: 23-31. <http://www.scirp.org/journal/ojmm>. <http://dx.doi.org/10.4236/ojmm.2016.61005>
13. Eiros BJM, Ot JA. Enfermedades infecciosas zoonóticas. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2011; 29 (Supl 3): 51-54.
14. Candil-Ruiz A, Romero-Cabello R, García-Yáñez Y. El brote de peste en Mazatlán, Sinaloa, México (1902-1903). *Lab Acta*. 2009; 21 (Supl 3): 51-54.
15. Busquets Martí Y. Globalización y enfermedades virales emergentes. *Revista de Divulgación Científica del CreSA*. 2011; (1): 5-9.
16. Briones V, Goyache J, Domínguez L. Enfermedades emergentes humanas y animales. Importancia cuantitativa y factores condicionantes. *Visavert Health Surveillance Centre*. 2006: 20-25.
17. Velandia ML, Castellanos JE. Virus del dengue; estructura y ciclo viral. *Infect*. 2011; 15 (1): 33-43.
18. Kuhn RJ, Zhang W, Rossman MG, Pletnev SV, Corver J, Lenes E et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*. 2002; 108 (5): 717-725.
19. Rupp JC, Sokoloski KJ, Gebhart NN, Hardy RW. Alphavirus RNA synthesis and non-structural protein functions. *J Gen Virol*. 2015; 96 (9): 2483-2500.
20. OPS, OMS. Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Nueva Edición, 2009. OMS y TDR. La Paz, Bolivia: OPS/OMS; 2010. ISBN: 978-999 54-792-1-3
21. Disla ME, Hernández F, Hun L. Alteraciones ultraestructurales inducidas por virus del dengue en cultivos celulares. *Rev Cost Ciencias Médicas*. 1996; 17 (1): 17-22.
22. Lum FM, Ng LF. Cellular and molecular mechanisms of Chikungunya pathogenesis. *Antiviral Research*. 2015; 120: 165-174.
23. Castro-Musset ME, Machain-Williams C, Loroño-Pino MA, Salazar ME. Respuesta inmune e inmunopatogénesis en las infecciones con el virus del dengue. *Gac Méd Méx*. 2013; 149 (5): 531-540.
24. Magaña VC, Osores PF, Suárez OL, Soto AL, Pardo RK. Dengue clásico y hemorrágico: Una enfermedad reemergente y emergente en el Perú. *Rev Med Hered*. 2005; 16 (2): 120-140.
25. Vaughn DW, Barrat A, Solomon T. Flavivirus (yellow fever, dengue, dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, West Nile encephalitis, St Louis encephalitis, tick-borne encephalitis. In: Mendell Infectious Diseases and their Etiologic Agents. 7th ed. Elsevier; 2010. pp. 2133-2156.
26. Plataforma de Información en Salud de las Américas (PLISA). Pan American Health Organization/World Health Organization. 2007-2017.
27. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever, diagnosis, treatment, prevention and control. 7th ed. Geneva: World Health Organization; 1997. ISBN 92 4 154500 3 England.
28. OMS, UNICEF, Banco Mundial. Vacunas e inmunización: situación mundial. Tercera edición. Organización Mundial de la Salud; 2010.
29. Publicación Científica y Técnica Núm. 603. Control de la fiebre amarilla. Guía práctica. OPS. 2005. ISBN 92 75 316031.
30. Restrepo JBN. Fiebre amarilla. *Revista CES MEDICINA*. 2004; 18: 69-82.
31. García-González R, Reyes-Torres A, Basilio-Hernández D, Ramírez-Torres M, Rivas-Sánchez B. Leptospirosis; un problema de salud pública. *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2013; 60 (1): 57-70.
32. Gil-Tarragat S, Sánchez-Gómez A, Reques L, Suárez B, García-Lavandeira JA, González-Yuste P et al. Evaluación rápida de enfermedad por el virus Zika en España. *Rev Enf Emerg*. 2016; 15: 8-12.
33. Boletín Epidemiológico de México Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de información. Casos confirmados de infección por virus de Zika, 2018.
34. DGE/DGAE/InDRE/INPer. Fecha de actualización: 15 de diciembre, 2017
35. Fuk-Woo Chan J, Chik-Yan YC, Oi-Ling TC, Kah-Meng T, Jian-Piao C, Ka-Heng CK et al. Differential cell line susceptibility to the emerging Zika virus: implications for disease pathogenesis, non-vector-borne human transmission and animal reservoirs. *Emerg Microbes Infect*. 2016; 5 (8): e93; doi: 10.1038/emi. 2016.99. www.nature.com/emi.
36. Mardekian SK, Roberts AL. Diagnostic options and challenges for dengue and chikungunya viruses. *Bio Med Research International*. 2015, Article ID 834371, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/834371>
37. Shanmugaraj Bala Murugan, Ramalingam Sathishkumar. Chikungunya infection: a potential re-emerging global threat. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016; 9: 933-937. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.07.020>.
38. Barba Evia JR. Fiebre chikungunya. ¿Es acaso la próxima amenaza? *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2015, 62 (1): 20-32.
39. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D et al. Characterization of reemerging Chikungunya virus. Published: 2007; <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030089>
40. Martínez Fernández. L, Torrado Navarro YP. Fiebre Chikungunya. *Revista Cubana de Medicina*. 2015; 54 (1): 74-96.
41. Restrepo JB. Infección por el virus de Chikungunya. *Rev Ces Med*. 2014; 28 (2): 313-323.
42. Parashar D, Cherian S. Antiviral perspectives for Chikungunya Virus. *BioMed Research International*. 2014. Article ID 631642, 11. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/631642>
43. Petitdemange C, Wauquier N, Veillard V. Control of immunopathology during chikungunya virus infection. Current perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (4): 846-855.
44. Reiter P. Climate change and mosquito-borne disease. *Environmental Health Perspectives*. 2001; 109 (Suppl. 1): 141-161.



Utilidad del mielocultivo para el diagnóstico etiológico de infecciones bacterianas

Oliver Solimano Ana Carolina,* Bove Britos Virginia,* Bradvica Vera Virginia,* Batista Umpierrez Noelia,† Palacio Patiño Rosario,† Guillermo Esposito Cecilia,* Díaz Filgueira Lilián,* Seija Scaroni Verónica†

Palabras clave:

Mielocultivo,
fiebre de origen
desconocido,
citopenias.

Key words:

*Bone marrow culture,
fever of unknown
origin, cytopenias.*

RESUMEN

Introducción: En nuestro país, el uso de mielocultivo forma parte del algoritmo para el diagnóstico de procesos infecciosos en pacientes con fiebre de origen desconocido (FOD). Sin embargo, a nivel internacional hay controversias con respecto a su utilidad. El objetivo fue evaluar la capacidad del mielocultivo para recuperar agentes bacterianos específicos e inespecíficos en pacientes o asistidos en el Hospital de Clínicas con FOD y/o citopenias en quienes se solicitó este estudio. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo que incluyó pacientes a quienes se les realizó mielocultivo en el Hospital de Clínicas entre marzo de 2007 y diciembre de 2013. **Resultados:** Se incluyeron 69 pacientes. En 44 se realizó el mielocultivo por citopenias y en 25 por FOD. VIH positivos eran 58. De los mieloculturivos realizados para gérmenes inespecíficos, tres de 69 fueron positivos; en un caso se aisló *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente y en dos *Staphylococcus epidermidis*. Se realizó mielocultivo para gérmenes específicos a 59 pacientes; tres fueron positivos, todos ellos en pacientes VIH positivos; dos para *Mycobacterium avium complex* (MAC), ambos estudiados por citopenias, y uno para *Mycobacterium tuberculosis* (MT), solicitado por FOD. Uno de los 69 mieloculturivos llevados a cabo determinó cambios en la terapéutica. **Conclusiones:** La tasa de recuperación de un agente infeccioso por parte del mielocultivo fue baja con respecto al total realizado. Al tratarse de un estudio invasivo y con obtención lenta de resultados, a la luz de estudios con mayor potencial, planteamos su baja utilidad actual en nuestra población.

ABSTRACT

Introduction: Bone marrow culture is part of the diagnostic algorithm of infectious processes in patients with fever of unknown origin (FUO) in our country. However, there are controversies regarding its usefulness on an international level. The primary objective of the study was to evaluate the ability of bone marrow cultures to recover specific and non-specific bacterial agents in patients with FUO and/or cytopenias assisted in the Hospital de Clínicas. **Material and methods:** A retrospective study that included patients who underwent marrow culture at the Hospital de Clínicas between March 2007 and December 2013. **Results:** 69 patients were included: 44 because of cytopenia and 25 because of FUO. 58 were HIV positive. Three of the 69 marrow cultures were positive for non-specific bacteria; in one case, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* was isolated, and in two, *Staphylococcus epidermidis*. Marrow culture was performed for specific germs in 59 patients; three were positive, all of them in HIV positive patients; two for *Mycobacterium avium complex* (MAC), both studied due to cytopenias, and one for *Mycobacterium tuberculosis* (MT), requested for FUO. One of the 69 marrow cultures performed determined changes in therapeutics. **Conclusions:** Bone marrow culture had a low rate of recovery of an infectious agent with respect to the total of studies performed. Being an invasive study with slow results, in the light of studies with greater potential, we propose its current low usefulness in our population.

* Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina.

† Departamento de Laboratorio de Patología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina.

Montevideo, Uruguay.

Correspondencia:
Ana Carolina Oliver Solimano
Av. Italia s/n.
Tel: 24875842
E-mail:
carolinaoliver80@gmail.com

Recibido:
07/12/2017
Aceptado:
05/04/2018

INTRODUCCIÓN

El estudio de médula ósea (MO) puede realizarse a través de mielograma, mielocultivo y/o biopsia de médula ósea (BMO). Este estudio es una herramienta fundamental en la valoración de enfermedades hematológicas.¹ Además, los estudios de MO se han extendido al estudio de otras condiciones no hematológicas, como la investigación de la

fiebre de origen desconocido (FOD). La FOD es una entidad de baja prevalencia, pero sigue siendo un reto para la medicina. Las infecciones corresponden a un tercio de las causas de FOD; las infecciones bacterianas son 20% del total, aproximada.

En este sentido, es conocida su utilización en la valoración de pacientes portadores de virus de inmunodeficiencia humana (VIH).² Sin embargo, se discute su rol debido a la creciente

disponibilidad de métodos diagnósticos más sensibles para la detección bacteriana.

Un aspecto controversial es si el aislamiento microbiológico en MO proporciona información diagnóstica adicional con respecto a otras formas de relevo microbiológico. Algunos trabajos plantean que el aislamiento en hemocultivos concomitantes es igual o superior al estudio de MO.³ Se han reportado resultados variables, encontrándose que entre 75 y 100% de los pacientes con mielocultivos positivos presentan hemocultivos positivos para el mismo germen.⁴⁻⁶

Basándonos en estos antecedentes, llevamos a cabo un estudio que tuvo como objetivo evaluar la utilidad del mielocultivo para el diagnóstico etiológico de infecciones bacterianas tanto en pacientes inmunocomprometidos como inmunocompetentes en Uruguay.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población: Se llevó adelante un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes a quienes se les realizó mielocultivo para investigación de bacterias inespecíficas y/o *Mycobacterium* sp. en el periodo comprendido entre marzo de 2007 y diciembre de 2013 en el Hospital de Clínicas. Se incluyeron sólo pacientes en quienes se pudieron obtener datos clínicos completos y fueron excluidos aquellos en los que se realizó mielocultivo por alguna causa diferente a citopenia o FOD.

Definiciones:

Citopenia: para la serie roja, se definió como concentración de Hb < 12 g/dL en la mujer y < 13 g/dL en el hombre; para la serie plaquetaria, recuento de plaquetas < 100,000/mm³, y para la serie blanca, recuento de neutrófilos < 1,500/mm³; valores obtenidos en el hemograma realizado dentro de las 24 horas previas a la realización del mielograma.

FOD clásica: temperatura > 38.3 °C de duración > tres semanas sin diagnóstico tras tres días de ingreso hospitalario o tres visitas ambulatorias.

Los hemocultivos considerados en el análisis fueron los realizados dentro de los siete días previos a la recolección de la muestra de médula ósea.

Basamos la definición de portador de VIH y estadio sida en la clasificación de la CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), que incluye categorías clínicas y recuentos de linfocitos CD4+.⁷

Portador de VIH: infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 o 2, que se caracteriza por presentar un deterioro progresivo del sistema inmune y clínica es asintomática o sin enfermedades marcadoras

de estadio sida, y con un conteo de linfocitos mayor a 200/mm³.

Definición de etapa sida: paciente asintomático o con enfermedades marcadoras o no de estadio sida y conteo de linfocitos CD4+ menor o igual a 200/mm³, así como aquellos con enfermedades marcadoras de sida, con independencia del recuento de linfocitos CD4+.

Se consideraron enfermedades marcadoras de estadio sida: neumocistosis; toxoplasmosis encefálica; histoplasmosis diseminada o extrapulmonar; tuberculosis; micobacteriosis atípica diseminada o extrapulmonar; criptococosis extrapulmonar; diarrea de más de un mes de duración por *Cryptosporidium* o *Isospora belli*; candidiasis (esófago, tráquea, bronquios o pulmón); citomegalovirus fuera de ganglio, bazo o hígado; herpes simple de más de un mes o visceral; leucoencefalopatía multifocal progresiva; más de dos neumonías inespecíficas en un año; coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar; salmonelosis sistémica no tifoídica; sarcoma de Kaposi, linfoma cerebral primario, linfoma no Hodgkin; carcinoma extenso del cuello uterino; síndrome de desgaste y encefalopatía por VIH.

Cultivos: La muestra se recolectó por la técnica habitual de realización de mielogramas, efectuando asepsia previa de la piel con dos antisépticos.

Un volumen de aproximadamente 1.5 cm³ se inoculó en una botella de hemocultivo FAN aerobio BacTalert. Dicha muestra se colocó en el sistema de detección continua de crecimiento BacTalert 3D durante 14 días. Cuando el sistema detectó una muestra positiva, se procedió a extraer una muestra de la botella correspondiente para realizar examen directo con tinción de Gram y reaislamiento en agar sangre y agar chocolate. Estos medios se incubaron en atmósfera enriquecida con CO₂. Los aislamientos obtenidos se identificaron con técnicas estándar.

Investigación de micobacterias: Las muestras de MO fueron remitidas al Departamento de Laboratorio de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes CHLA-EP, donde se realizaron los cultivos para micobacterias utilizando los sistemas rápidos automatizados MB-BacT® (BioMerieux) y BD BACTEC MGIT® (Becton Dickinson). Las micobacterias aisladas fueron identificadas en todos los casos realizando estudios fenotípicos y genotipificación utilizando el sistema de amplificación-hibridación GenoType Mycobacterium CM/AS® (Hain Lifescience).

Metodología y análisis: La recolección de datos se realizó a través de un formulario donde se colectaron los datos de interés a través de la revisión de historias clínicas y bases de datos del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica – Repartición Microbiología y del

Departamento de Laboratorio de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa (CHLA). La captación de pacientes se llevó a cabo solicitando al laboratorio los registros de las muestras de mielocultivo hechas en el periodo del estudio.

Métodos estadísticos: Los datos se volcaron a una planilla Excel y, para caracterizar a la población, se usaron medidas descriptivas de tendencia central y dispersión como media, mediana, rango y desvío estándar.

Ética: Los datos fueron manejados en forma anónima siguiendo los lineamientos de la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

En el periodo de marzo de 2007 a diciembre de 2013 se realizaron mielocultivos a 85 pacientes: 34 (40%) de sexo femenino y 51 (60%) de sexo masculino. La media-

na de edad fue 40 años (rango 18-72 años). Del total de mielocultivos llevados a cabo, se obtuvieron datos de 69 pacientes, por lo que ésta fue nuestra población analizada.

En cuanto a la indicación del estudio, en 44 (63.8%) pacientes fue por citopenias y en 25 (36.2%) por FOD. Del total, 58 (84.1%) eran VIH positivos, y de estos, 56 se encontraban en etapa SIDA. Se obtuvo el valor de CD4 de 51 pacientes VIH positivos, 49 (96%) tenían un valor menor a 200/mm³. En pacientes VIH positivos (n = 58), la indicación del estudio fue en 42 (72.4%) por citopenias y en 16 (27.6%) por FOD. En los VIH negativos (n = 11), dos fueron por citopenias y nueve por FOD. En los pacientes con citopenia, la media de Hb fue de 8.6 ± 1.5 g/dL (DE), la mediana de neutrófilos fue 1,590/mm³ (rango: 220-49,330) y la mediana de plaquetas fue de 67,000/mm³ (rango: 5,000-476,000). De los 69 pacientes, 14 tenían pancitopenia, 53 bicitopenia y dos hemograma normal. Las características clínicas de los pacientes se pueden ver en el cuadro I.

Se realizó estudio citológico de médula ósea a 59 pacientes y en ningún caso hubo hallazgos diagnósticos específicos. A 10 se les hizo BMO; de ellos, ocho no mostraron alteraciones, en uno se observó fibrosis y en uno dishemopoiesis.

De los mielocultivos efectuados para gérmenes inespecíficos, tres de 69 fueron positivos; en un caso se aisló *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente (SAMR) y en dos *Staphylococcus epidermidis*. El primer caso correspondió a una paciente VIH (-) y el resultado determinó cambios en el tratamiento antibiótico. En los otros dos casos, se interpretó que el aislamiento correspondía a contaminación, dado el cuadro clínico y hemocultivos negativos.

Se realizó mielocultivo para gérmenes específicos en 59 (85.5%) pacientes; tres (4.3%) fueron positivos, todos ellos en pacientes VIH (+); dos para *Mycobacterium avium complex* (MAC), ambos estudiados por citopenias, y uno para *Mycobacterium tuberculosis* (MT), solicitado por FOD. En este último caso, en el hemocultivo se aisló el mismo germe, mientras en los dos restantes, en uno no se hizo hemocultivo y en el otro no se aisló germe. El caso con mielocultivo y HC positivo a MT recibió tratamiento; en cambio, los casos donde se aislaron MAC no recibieron tratamiento específico debido a que fallecieron por complicaciones antes de obtener este resultado.

En 44 pacientes se llevaron a cabo hemocultivos concomitantemente; cinco fueron positivos. Los aislamientos fueron: en VIH (+), dos MAC, un MT, un *Escherichia coli*, y en VIH (-), un SAMR. De estos, el mielocultivo fue negativo en cuatro casos. En el cuadro II se pueden ver los aislamientos microbiológicos.

Cuadro I. Características de la población.

	Valor (n = 69)	Porcentaje
Sexo N		
Hombre	41	60
Mujer	28	40
Raza N (%)		
Blanca	69	100
Negra	0	0
Edad	40 (18-72)	
Indicación del estudio		
Citopenia	44	63.8
FOD	25	36.2
VIH		
Positivo	58	84.1
Negativo	11	15.9
Estadio SIDA	56	96.5
Población CD4		
< 50	25	43.1
50-100	16	27.5
101-200	8	13.8
> 200	2	3.5
Sin dato	7	12.1
Citopenia N (%)	65	94.2
Media de hemoglobina	8.6 g/dL	
Media de plaquetas	67,000	
Media de neutrófilos	1,590	

FOD = fiebre de origen desconocido; VIH = virus de inmunodeficiencia humana; SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Cuadro II. Aislamientos microbiológicos según tipo de muestra.					
Microorganismos aislados	Aislamiento exclusivo en MC	Aislamiento exclusivo en HC	Aislamiento en HC y MC	Aislado en portador de VIH	Aislado en VIH negativo
SAMAR	1	1	0	0	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	0	0	2	0
MAC	2	2	0	4	0
MT	0	0	1	1	0
<i>Escherichia coli</i>	0	1	0	1	0
Total	5	4	1	8	2

SAMAR = *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente; MAC = *Mycobacterium avium complex*; MT = *Mycobacterium tuberculosis*.

DISCUSIÓN

El uso de mielocultivo como herramienta para la detección de microorganismos causantes de infección está siendo sustituido por métodos más simples y sensibles como los hemocultivos. Los casos donde está demostrada con claridad la superioridad del mielocultivo sobre los hemocultivos es en la detección de *Salmonella typhi* y *Brucella* sp.⁸⁻¹¹

En nuestra serie, la utilidad del mielocultivo para el diagnóstico de gérmenes inespecíficos fue baja, ya que sólo en un caso esta muestra fue positiva, aislándose SAMR, y este germen no fue aislado de muestras de hemocultivo. Esta situación es similar a la reportada por Duong y sus colaboradores. En su estudio realizaron 367 mielocultivos para gérmenes inespecíficos y sólo obtuvieron un cultivo positivo a *Enterococcus faecium*, el cual también fue aislado en un hemocultivo concomitantemente.³

En nuestro estudio llevamos a cabo 59 mielocultivos para gérmenes específicos y detectamos dos MAC y un MT, o sea, 5% de positividad. En el trabajo de Duong y su grupo se hicieron 432 mielocultivos para gérmenes específicos, donde se encontró que 3% eran positivos para MAC, pero a su vez estos fueron detectados mediante un método menos invasivo, como el cultivo en sangre. En nuestro caso, el aislamiento de MT también se realizó en hemocultivos. Una situación similar se reportó en el trabajo de Volk y sus colegas, donde en 215 mielocultivos efectuados, sólo un caso fue positivo con MAC, que también se aisló de un hemocultivo.¹²

En la bibliografía también existen reportes que marcan un beneficio en la realización de mielocultivo en los pacientes portadores de VIH. En ese sentido, en el estudio de Talbot y su equipo se comparó la eficacia del

mielocultivo con respecto a cultivo de otros sitios.⁴ De 1,225 mielocultivos llevados a cabo para micobacterias y hongos, 24 pacientes obtuvieron resultado positivo en MO y 18 de ellos un cultivo positivo al mismo germe en sangre u otro sitio; estos cultivos se hicieron con una diferencia de ± 4 semanas entre la obtención de las muestras. Seis pacientes tuvieron resultados positivos solamente en médula: cuatro para MAC, uno para *Mycobacterium chelonae* y uno para *Histoplasma capsulatum*. Concluyeron que el mielocultivo es una herramienta útil asociada a otros cultivos en pacientes portadores de VIH. En nuestra serie no se realizó la búsqueda sistemática de *H. capsulatum*, para la cual se requiere enviar una muestra de MO con anticoagulante al Laboratorio de Micología, ya que este agente no crece en botellas de hemocultivos y se requiere hacer examen directo y cultivo en medios específicos para su recuperación.

En el artículo de Riley y sus colaboradores se propone la utilidad del estudio de MO (mielocultivo o BMO) en los pacientes severamente inmunocomprometidos, y no así en inmunocompetentes.¹³ De cinco pacientes con MT (tres VIH y dos no VIH), ninguno fue detectado sólo por mielocultivo; en cambio, de 36 pacientes con MAC y VIH positivos, 12 fueron aislados sólo en estudios de MO, y de estos, ningún aislamiento se dio en inmunocompetentes.

En relación con el impacto de los resultados positivos de los mielocultivos ($n = 4$), en dos casos (MAC) el diagnóstico no llegó a tiempo para poder instaurar medidas terapéuticas; en el caso de MT, se pudo realizar un tratamiento específico, pero el aislamiento coincidió con HC positivos, y en el caso donde se aisló SAMR, se pudo realizar tratamiento dirigido.

Este estudio tiene sesgos y limitaciones, como ser retrospectivo y en una pequeña población de un único centro. Además, si bien en Uruguay no son frecuentes las infecciones por *Leishmania* spp., no se realizó búsqueda diagnóstica para leishmaniasis ni micosis profundas en la población estudiada. Si bien la mayoría de la población era VIH positiva, también se realizó mielocultivo en ciertos casos de pacientes VIH negativos. Diferentes estudios mostraron un mejor desempeño del mielocultivo en pacientes VIH con fiebre de origen desconocido.

Se realizaron 69 de MO y sólo en un paciente el estudio tuvo un cambio terapéutico; planteamos que fue necesario realizar 69 cultivos de MO para obtener un resultado que cambió la terapéutica. Teniendo en cuenta que es un estudio invasivo, que la demora en obtener sus resultados en general no permite el inicio de un tratamiento específico precoz, que infrecuentemente permite un cambio en la terapéutica, asociado a las mejoras en los últimos años en los aislamientos microbiológicos a nivel de hemocultivos y otros líquidos, se plantea que el mielocultivo tiene baja rentabilidad para la detección de bacterias.

A nivel internacional, existe consenso en incluir el mielocultivo en pacientes portadores de VIH en estudio por citopenias y/o FOD, dado que en 9.6 a 38.7% de los mielocultivos se recupera algún microorganismo.^{4,14-16} La situación no es igual para inmunocompetentes, donde este estudio no se recomienda por su baja rentabilidad diagnóstica (entre 0-2%).¹⁶ Existen otras variables que también inciden en su rentabilidad entre las que destacan el modo de recolección de la muestra y ecología local. Los países del Mediterráneo, con alta incidencia de micobacterias y/o leishmaniasis, presentan tasas más elevadas de aislamiento microbiológico por esta vía, mientras que en zonas donde dichas afecciones no son prevalentes, la rentabilidad disminuye ampliamente.¹⁷

CONCLUSIÓN

Si bien este trabajo tiene las limitaciones presentadas, planteamos que el mielocultivo tiene una baja rentabilidad en términos de aislamientos microbiológicos e incidencia en la terapéutica respecto a los aislamientos en otros sitios, a lo que se suma que es un estudio invasivo y con tiempos hasta la obtención de resultados que no permiten el inicio de un tratamiento específico precoz.

REFERENCIAS

1. Fend F, Tzankov A, Bink K, Seidl S, Quintanilla-Martinez L, Kremer M et al. Modern techniques for the diagnostic evaluation of the trephine bone marrow biopsy: methodological aspects and applications. *Prog Histochem Cytochem*. 2008; 42 (4): 203-252.
2. Quesada AE, Tholpady A, Wanger A, Nguyen AN, Chen L. Utility of bone marrow examination for workup of fever of unknown origin in patients with HIV/AIDS. *J Clin Pathol*. 2015; 68 (3): 241-245.
3. Duong S, Dezube BJ, Desai G, Eichelberger K, Qian Q, Kirby JE. Limited utility of bone marrow culture: a ten-year retrospective analysis. *Labmedicine*. 2009; 40 (1): 37-38.
4. Talbot EA, Reller LB, Frothingham R. Bone marrow cultures for the diagnosis of mycobacterial and fungal infections in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3 (10): 908-912.
5. Benito N, Núñez A, de Górgolas M, Esteban J, Calabuig T, Rivas MC et al. Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1997; 157 (14): 1577-1580.
6. Nichols L, Florentine B, Lewis W, Sattler F, Rarick MU, Brynes RK. Bone marrow examination for the diagnosis of mycobacterial and fungal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1991; 115 (11): 1125-1132.
7. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992; 41 (RR-17): 1-19.
8. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis—the value of bone marrow culture. *J Infect Dis*. 1986; 153 (1): 122-125.
9. Farooqui BJ, Khurshid M, Ashfaq MK, Khan MA. Comparative yield of *Salmonella typhi* from blood and bone marrow cultures in patients with fever of unknown origin. *J Clin Pathol*. 1991; 44 (3): 258-259.
10. Gasem MH, Dolmans WM, Isbandrio BB, Wahyono H, Keuter M, Djokomoeljanto R. Culture of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* from blood and bone marrow in suspected typhoid fever. *Trop Geogr Med*. 1995; 47 (4): 164-167.
11. İseri S, Bulut C, Yetkin MA, Kinikli S, Demiröz AP, Tülek N. Comparison of the diagnostic value of blood and bone marrow cultures in brucellosis. *Mikrobiyol Bul*. 2006; 40 (3): 201-206.
12. Volk EE, Miller ML, Kirkley BA, Washington JA. The diagnostic usefulness of bone marrow cultures in patients with fever of unknown origin. *Am J Clin Pathol*. 1998; 110 (2): 150-153.
13. Riley UB, Crawford S, Barrett SP, Abdalla SH. Detection of mycobacteria in bone marrow biopsy specimens taken to investigate pyrexia of unknown origin. *J Clin Pathol*. 1995; 48 (8): 706-709.
14. Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, Durand DV, Rousset H et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (21): 2018-2023.
15. Fernández-Avilés F, Ribera JM, Romeu J, Batlle M, Navarro JT, Manterola JM et al. The usefulness of the bone marrow examination in the etiological diagnosis of prolonged fever in patients with HIV infection. *Med Clin (Barc)*. 1999; 112 (17): 641-645.
16. Madrigal-Jiménez HM, Hernández-Rivera G. Usefulness of bone marrow microscopic examination in HIV-infected patients with pancytopenia. *Gac Med Mex*. 2006; 142 (1): 13-17.
17. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (5): 545-551.



Determinación de la velocidad de sedimentación globular: micrométodo versus Wintrobe en niños y adolescentes

Acosta-García Edgar,* Peñate Eloina,† Sánchez Andrea,‡ Uban Brenda,‡ Colina Wisler‡

Palabras clave:
Velocidad de sedimentación globular, Wintrobe, micrométodo.

Key words:
Erythrocyte sedimentation rate, Wintrobe, micromethod.

* Ph. D. en Nutrición. Instituto de Investigaciones en Nutrición «Dr. Eleazar Lara Pantin». Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud.

† Licenciada en Bioanálisis. Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud.

Universidad de Carabobo, Valencia. Venezuela.

Correspondencia:
Edgar Acosta-García
E-mail: ejag1357@gmail.com

Recibido:
05/02/2018
Aceptado:
22/02/2018

RESUMEN

Introducción: La velocidad de sedimentación globular (VSG) constituye la velocidad con la que sedimentan los hematíes o glóbulos rojos de la sangre anticoagulada en un periodo. **Objetivo:** Comparar el método de Wintrobe y el micrométodo (Mmétodo) para la determinación de la VSG en niños y adolescentes, y determinar el punto de corte o valor de referencia de la VSG en niños y adolescentes obtenida por el Mmétodo. **Material y métodos:** El estudio fue descriptivo, correlacional, de campo y transversal. Se emplearon las pruebas estadísticas Kolmogorov-Smirnov, t de Student, correlación de Pearson, gráficos de Bland-Altman, coeficiente de concordancia de Lin y curvas ROC. **Resultados:** Los coeficientes de Lin fueron entre 0.79 y 0.93, y los valores de referencia (mm/h) con mejor sensibilidad y especificidad encontrados para la VSG por el Mmétodo fueron 8.5 (todos); 9.5 (masculino) y 10.5 (femenino). **Conclusión:** La concordancia entre los métodos evaluados fue entre pobre y moderada. Además, la transferencia del valor de referencia del método de Wintrobe al del Mmétodo produce una disminución en la sensibilidad diagnóstica de este último.

ABSTRACT

Introduction: The erythrocyte sedimentation rate (ESR) is the speed with which anticoagulated red blood cells sediment in a period. **Objective:** To compare the Wintrobe method and the micromethod (Mmethod) for the determination of ESR in children and adolescents, to determine the cutoff point or reference value of ESR in children and adolescents obtained by the Mmethod. **Material and methods:** The study was descriptive, correlational, field and cross-sectional. The statistical tests used were Kolmogorov-Smirnov, Student's t test, Pearson correlation, Bland-Altman plots, Lin's concordance coefficient and COR curves. **Results:** Lin's coefficients were between 0.79 and 0.93, and the reference values (mm/h) with the best sensitivity and specificity found for the ESR by the Mmethod were 8.5 (all); 9.5 (male) and 10.5 (female). **Conclusion:** The agreement between the methods evaluated was between poor and moderate. In addition, the transfer of the reference value of the Wintrobe method to that of the Mmethod produces a decrease in the diagnostic sensitivity of the Mmethod.

INTRODUCCIÓN

La velocidad de sedimentación globular (VSG) constituye la velocidad con la que sedimentan los hematíes o glóbulos rojos de la sangre anticoagulada en un periodo, y su aceleración se asocia a problemas infecciosos, inflamatorios o neoplasias, mientras que su retraso se relaciona a policitemias, alteraciones congénitas eritrocitarias e insuficiencia cardiaca.¹

Fue en 1918 cuando Fahraeus observó una elevada sedimentación de los hematíes en el plasma de una mujer embarazada, hecho que no ocurría en otra mujer sin embarazo,² y más tarde, en 1941, MacLeod la describió como un reactante de fase aguda.³ Para su evaluación

existen diversos métodos estandarizados como el Westergren y el Wintrobe. Sin embargo, otros métodos sin estandarización ni valores de referencia son empleados con mucha frecuencia en el laboratorio clínico; entre ellos se encuentra el denominado micrométodo (Mmétodo), ya que para su realización se utilizan capilares para microhematocrito.

El Mmétodo es usado con mucha frecuencia debido a que para su realización se utiliza un volumen de sangre muy inferior al utilizado por los métodos arriba referidos, además de ser un procedimiento sencillo y útil en el diagnóstico. Esta técnica se emplea desde 1930 y para llevarla a cabo se toma una muestra de sangre y se colecta en un capilar con heparina para

microhematocrito de 75 mm de longitud y 1.1 mm de diámetro interno; luego, se coloca en posición vertical durante una hora y su resultado se reporta en milímetros por hora (mm/h).⁴

A menudo se emplea el Mmétodo con capilares heparinizados para la medición de la VSG; sin embargo, ese coagulante es diferente al utilizado por el método de Wintrobe, el cual usa EDTA. A pesar de eso, normalmente se transfieren los valores de referencia del método de Wintrobe al del Mmétodo, lo cual aún no se ha verificado. Por otro lado, y a pesar de que existen algunos trabajos en los que se han comparado los métodos de Wintrobe con el Mmétodo empleando capilares de microhematocrito sin anticoagulante y muestra sanguínea anticoagulada con EDTA, el parecer de los autores del presente trabajo es que el enfoque de dichos trabajos es insuficiente o inadecuado. Por ejemplo, en un trabajo publicado en el 2009 se comparó el método de Wintrobe con el Mmétodo empleando el teorema de Bayes para la obtención de la sensibilidad y especificidad diagnóstica, así como también el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del Mmétodo utilizando como referencia el método de Wintrobe.⁵ Para eso, los autores convirtieron las variables continuas de la VSG del Mmétodo en variables categóricas (normal/anormal), pero para dicha conversión no dicen qué valor de referencia usaron, y al no existir dichos valores, se asume que fueron los del método de Wintrobe. En otro trabajo publicado en el 2016⁶ también compararon los métodos antes mencionados, pero sólo se limitaron a realizar un análisis de correlación lineal, con lo cual los autores concluyeron que el Mmétodo puede contribuir al análisis clínico de los pacientes a quienes se les solicitó la prueba con fines diagnósticos, control y seguimiento de diferentes patologías, cuando es conocido que sólo un análisis de correlación no es suficiente para la comparación de métodos y, por ello, se recomienda hacer pruebas de concordancia.^{7,8}

En adición a lo anteriormente referido, los trabajos antes mencionados sólo evaluaron los métodos en adultos, por lo que los objetivos de la presente investigación fueron: 1) comparar el método de Wintrobe y el Mmétodo para la determinación de la VSG en niños y adolescentes empleando microhematocritos sin anticoagulante y muestra sanguínea con EDTA, y 2) determinar el punto de corte o valor de referencia de la VSG en niños y adolescentes obtenida por el Mmétodo empleando como referencia el método de Wintrobe.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue descriptivo, correlacional, de campo y corte transversal, y se realizó según los principios éticos para

las investigaciones médicas en seres humanos.⁹ Se llevó a cabo en 110 niños y adolescentes que acudieron al ambulatorio durante el mes de enero de 2017 por problemas infecciosos y no infecciosos, a quienes se les solicitó la VSG por el método de Wintrobe. Las muestras sanguíneas se colocaron en tubos con EDTA como anticoagulante; de forma simultánea, se procedió a determinar la VSG por el método de Wintrobe y por el Mmétodo, tal como se describe a continuación.

Método de Wintrobe

Se transfirió un mililitro (mL) de la muestra anticoagulada a cada tubo de Wintrobe y se mantuvo en posición vertical a 90° durante una hora. La cuantificación de la VSG se efectuó de manera visual y el resultado se corrigió de acuerdo con el hematocrito del paciente mediante el nomograma.¹⁰ Todas las mediciones estuvieron a cargo de un solo investigador. El valor de referencia empleado fue < 13.0 mm/h. Este valor se utilizó para transformar los resultados de la VSG de variable continua a categórica (normal/anormal), lo cual es necesario para la evaluación de la sensibilidad diagnóstica mediante la curva ROC.

Mmétodo

De manera simultánea a la colocación de cada muestra en los tubos de Wintrobe, se tomó una pequeña muestra de la misma sangre con capilares de 75 mm de longitud y diámetro interno de 1.1 mm (Propper®, Long Island, EUA) sin heparina. Se selló el tubo en su borde inferior con plastilina y se colocó en posición vertical a 90° sobre un soporte. La medición de la VSG se llevó a cabo con una regla milimétrica desde el borde superior del plasma hasta el inicio de la columna de eritrocitos. Los resultados se expresaron como mm/hora y no se corrigieron de acuerdo con el hematocrito.⁵

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron en términos de medidas de tendencia central y de dispersión. La distribución estadística de los resultados de las variables se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones de medias se realizaron con la prueba t de Student para muestras independientes y muestras pareadas, mientras que la correlación entre las variables se llevó a cabo a través de la prueba de Pearson. Para el análisis de concordancia se utilizaron las gráficas de Bland-Altman y el coeficiente de concordancia de Lin. Para la determinación de la sensibilidad y especificidad diagnóstica se empleó

el cálculo del área bajo la curva ROC. Los programas estadísticos usados fueron el SPSS versión 20 y MedCalc versión 17.11.5. El nivel de significancia empleado fue 0.05 ($\alpha = 0.05$).

RESULTADOS

Se evaluaron 110 sujetos con edades de 8.2 ± 5.0 años; de ellos, 56 (50.9%) fueron del sexo masculino y 54 (49.1%) del femenino. No hubo diferencias significativas entre las edades de los sujetos de ambos sexos (masculino: 7.6 ± 5.0 años versus femenino: 8.8 ± 5.3 años; $p = 0.202$).

Los estadísticos descriptivos de las VSG por ambos métodos entre todos los sujetos evaluados y según el sexo se muestran en el cuadro I. En éste se observa que en el sexo femenino los resultados de la VSG evaluados por los métodos de Wintrobe y Mmétodo fueron superiores a los mostrados por el sexo masculino.

Por otro lado, al comparar los resultados de la VSG de todos los sujetos ($n = 110$), obtenidos por ambos métodos, la VSG por el método de Wintrobe fue significativamente superior a la del Mmétodo ($p = 0.011$). De igual forma, la comparación de los resultados de la VSG de ambos métodos en el sexo femenino ($n = 54$) evidenció que los del método de Wintrobe también superaron a los obtenidos por el Mmétodo ($p = 0.042$). Sin embargo, al comparar las VSG de los sujetos del sexo masculino ($n = 56$) obtenidas por los dos métodos evaluados, estos no mostraron diferencias significativas entre sus resultados ($p = 0.120$).

El análisis de correlación de los resultados de la VSG obtenidos por los métodos de Wintrobe y Mmétodo se muestra en el cuadro II. El mismo revela que, aunque en

todos los grupos las correlaciones fueron significativas, las mejores correlaciones se obtuvieron en el sexo femenino, seguidas de las observadas en toda la muestra y en el sexo masculino.

El análisis gráfico de la concordancia de los resultados de ambos métodos se expone en la figura 1. Se observa que en todos los sujetos, así como también en el sexo masculino y en el femenino, el intervalo de confianza contiene al valor cero (0), por lo que se puede decir que existe concordancia entre los resultados de la VSG obtenidos por ambos métodos ensayados. Sin embargo, también se puede ver que a medida que aumentan los valores de la VSG, los puntos dejan de oscilar aleatoriamente entre la línea cero o línea de concordancia, lo cual indica que la discordancia es mayor cuando los valores de VSG se incrementan.

De manera adicional, el coeficiente de concordancia de Lin obtenido en todos los sujetos estudiados, en el sexo femenino y en el masculino reveló que la concordancia entre los resultados de los métodos ensayados fue moderada en los dos primeros grupos mencionados y pobre en el último (cuadro III).

Por otro lado, la sensibilidad diagnóstica del Mmétodo empleando como referencia el método de Wintrobe se evaluó por medio del área bajo la curva ROC (cuadro IV). Se evidencia que el Mmétodo muestra capacidad de predicción o sensibilidad diagnóstica en todos los grupos evaluados. Sin embargo, la mayor capacidad de predicción se observa en el sexo masculino, seguido de todos los sujetos y del sexo femenino.

El punto de corte o referencia de la VSG obtenida por el Mmétodo usando como referencia el método de Wintrobe con mejor combinación de sensibilidad y especificidad diagnóstica se muestra en el cuadro V. En este se contrasta la sensibilidad y especificidad diagnóstica de los puntos de corte obtenidos por el Mmétodo en cada grupo evaluado y se evidencia que si se utiliza el mismo valor de referencia del método de Wintrobe (13.0 mm/h) para

Cuadro I. Estadísticos descriptivos de la VSG en todos los sujetos y según el sexo.

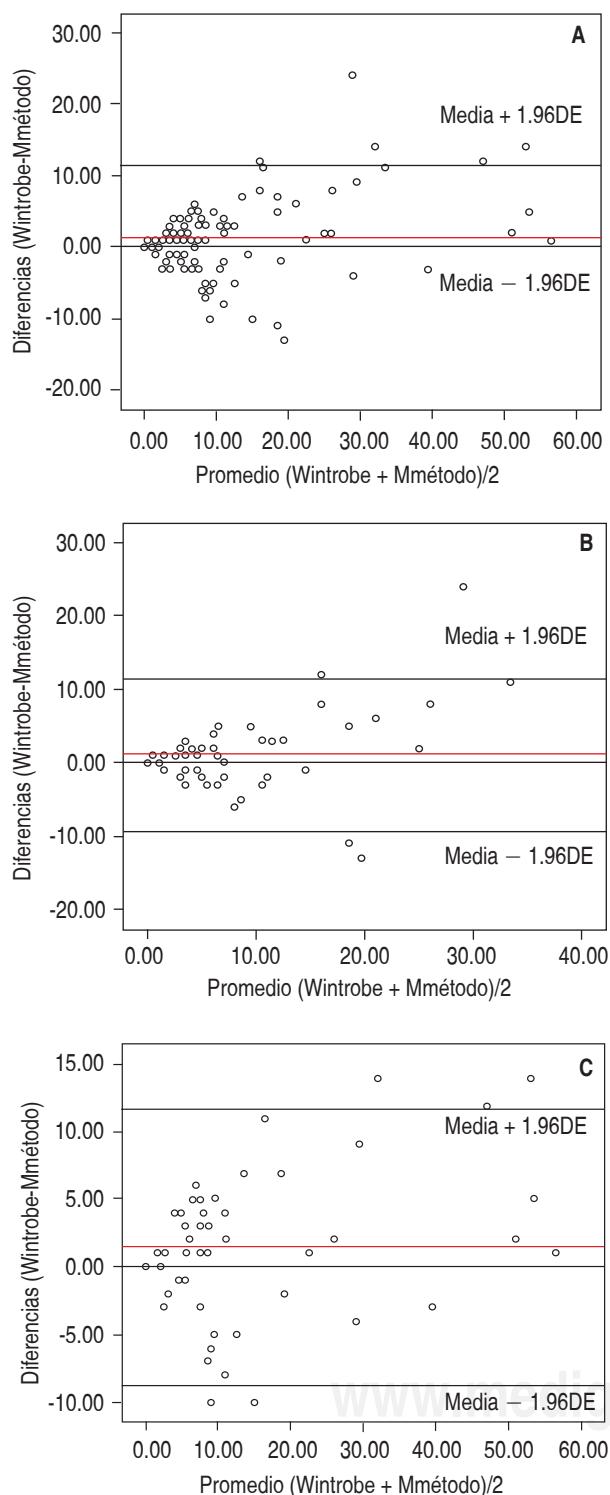
Método	Sexo			p
	Todos (n = 110)	Masculino (n = 56)	Femenino (n = 54)	
Wintrobe (mm/h)	11.9 ± 13.3	8.6 ± 9.3	15.4 ± 15.8	0.008*
Mmétodo (mm/h)	10.6 ± 11.5	7.5 ± 7.1	13.9 ± 14.1	0.004*

* $p < 0.01$.

Cuadro II. Análisis de correlación entre los resultados de la VSG obtenidos por los métodos de Wintrobe y Mmétodo.

Muestra	r	p
Todos (n = 110)	0.921	0.000*
Masculino (n = 56)	0.827	0.000*
Femenino (n = 54)	0.946	0.000*

* $p < 0.01$.



A = Todos los sujetos ($n = 110$); **B** = Masculino ($n = 56$); **C** = Femenino ($n = 54$).

Figura 1. Análisis de concordancia gráfico de Bland-Altman entre los métodos de Wintrobe y Mmétodo.

el Mmétodo, disminuye la sensibilidad diagnóstica del Mmétodo en comparación con la sensibilidad diagnóstica de los valores de referencia encontrados para todos los sujetos (8.5 mm/h), para el sexo masculino (9.5 mm/h) y para el femenino (10.5 mm/h).

DISCUSIÓN

La VSG constituye una prueba de uso común en el laboratorio clínico para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de diversas patologías. Su realización se lleva a cabo a través de varios métodos que han sido estandarizados y cuyos respectivos valores de referencia han sido establecidos; entre ellos, se tienen el método de Westergren y el de Wintrobe. En Venezuela, el Mmétodo se emplea desde hace mucho tiempo debido a que hacerlo implica un instrumental no costoso y por el poco volumen de muestra que se requiere, lo cual lo hace una buena opción en pacientes pediátricos o cuando no se cuenta con suficiente volumen de muestra. A pesar de que en el país existen recientes trabajos publicados en los que se comparan varios métodos para la determinación de la VSG, incluyendo el Mmétodo, como el publicado por Martínez y sus colaboradores¹² (2017), para los autores del presente trabajo, el enfoque usado es insuficiente e inadecuado. En el trabajo mencionado, a pesar de que se incluyó un análisis de concordancia, se convirtió la variable continua (VSG por el Mmétodo) en categórica para la aplicación del índice Kappa, y si bien es cierto que dicho enfoque es válido, para ello debieron emplear un valor de referencia de la VSG obtenida por el Mmétodo que permitiera clasificar los resultados en normales o elevados. La no existencia de dichos valores de referencia hace suponer que para lograr el objetivo transfirieron los valores de referencia del método de Wintrobe al del Mmétodo, lo cual, a pesar de ser de uso común en los laboratorios clínicos, constituye una práctica errónea.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo indican que a pesar de que existe concordancia entre los resultados obtenidos de la VSG por el método de Wintrobe y el Mmétodo, cuando se utilizó el coeficiente de concordancia de Lin, aquella osciló entre pobre y moderada dependiendo del grupo evaluado. Además, el análisis de concordancia por medio de las gráficas de Bland-Altman mostró que dicha concordancia entre los métodos evaluados se pierde a medida que los resultados aumentan, lo cual ocurre en todos los grupos estudiados.

Los análisis de concordancia realizados en la presente investigación revelan que la misma no es perfecta

Cuadro III. Coeficiente de concordancia de Lin entre los métodos evaluados en todos los sujetos estudiados y según el sexo.

Muestra	CC Lin	IC 95%		Fuerza de la concordancia ¹¹
		Lím. inferior	Lím. superior	
Todos (n = 110)	0.91	0.87	0.93	Moderada
Masculino (n = 56)	0.79	0.68	0.87	Pobre
Femenino (n = 54)	0.93	0.89	0.96	Moderada

CC = Coeficiente de concordancia.

Cuadro IV. Área bajo la curva ROC.

Muestra	ABC	EE	p	Intervalo de confianza 95%	
				Lím. inferior	Lím. superior
Todos (n = 110)	0.934	0.021	0.000*	0.892	0.977
Masculino (n = 56)	0.942	0.031	0.000*	0.879	1.000
Femenino (n = 54)	0.974	0.020	0.000*	0.000	1.000

ABC = Área bajo la curva, EE = Error estándar. *p < 0.01.

Cuadro V. Sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Muestra	VSG (mm/h)	Parámetros de desempeño	
		Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Todos (n = 110)	8.5	95.0	83.3
	13.0	60.5	94.4
Masculino (n = 56)	9.5	100.0	82.6
	13.0	73.0	95.0
Femenino (n = 54)	10.5	93.8	81.6
	13.0	87.5	89.5

y que transferir los valores de referencia del método de Wintrobe al Mmétodo no es correcto. Más aún, en este trabajo los resultados de la VSG obtenidos por el método de Wintrobe en todos los sujetos estudiados, así como también en el sexo femenino, fueron significativamente superiores a los del Mmétodo. Esto reafirma lo inconveniente de trasferir los valores de referencia de un método a otro.

Por otro lado, el ABC Roc reveló que el Mmétodo presenta capacidad de predecir procesos infecciosos o inflamatorios cuando se emplea como referencia el método de Wintrobe (p = 0.000). Así mismo, los valores de referencia de la VSG por el Mmétodo encontrados en la presente investigación y en la muestra estudiada reflejan que de forma respectiva, 8.5 mm/h, 9.5 mm/h y 10.5 mm/h en todos los sujetos evaluados, en el sexo

masculino y en el femenino, constituyen los mejores puntos que permiten clasificar como normal o elevada la VSG de los sujetos estudiados, ya que presentan la mejor combinación de sensibilidad y especificidad diagnóstica. Además, en la presente investigación se mostró que transferir el valor de referencia del método de Wintrobe (13.0 mm/h) al Mmétodo implica una disminución en la sensibilidad diagnóstica del Mmétodo, la cual pasa de 95.0% a 60.5% en todos los sujetos, así como también de 100% a 73.0% y de 93.8% a 87.5% en el sexo masculino y en el femenino, de forma respectiva.

CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en la muestra estudiada reflejan lo inconveniente de emplear los valores de referencia del método de Wintrobe para la determinación de la VSG con el Mmétodo debido a la concordancia entre pobre y moderada obtenida y a la pérdida de sensibilidad diagnóstica cuando se transfiere el valor de referencia del primero de los métodos mencionados al Mmétodo.

Conflicto de intereses

Los autores de la presente investigación declaran no tener ningún conflicto de intereses financiero o de otra índole.

REFERENCIAS

1. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015; 100 (1): 30-36.
2. Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 40 (1): 53-72.
3. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology*. 2007; 12 (4): 353-357.
4. Diwakar KK, Rosul G. Revised look at micro-erythrocyte sedimentation rate in neonates. *Indian Pediatr*. 1999; 36 (7): 703-705.
5. Lemus-Varela M, Villaseñor SA. Determinación de la velocidad de sedimentación globular mediante micrométodo comparado con el método Wintrobe. *Enf Inf Microbiol*. 2009; 29 (2): 66-69.
6. Márquez MC, Chacón-Cardona JA. Determinación de VSG: comparación de los métodos de Wintrobe y Microhematocrito. *Rev Salud Pública*. 2016; 18 (6): 946-952.
7. Bland JM, Altman DG. Comparing two methods of clinical measurement: a personal history. *Int J Epidemiol*. 1995; 24 (Suppl 1): S7-14.
8. Bates BT, Zhang S, Dufek JS, Chen FC. The effects of sample size and variability on the correlation coefficient. *Med Sci Sports Exerc*. 1996; 28 (3): 386-391.
9. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres vivos. Fortaleza, Brasil: Asamblea Médica Mundial; 2013.
10. Turgeon ML. Hematología clínica. Teoría y procedimientos. México: Editorial Manual moderno; 2006. p. 465.
11. McBride GB. A proposal for strength-of-agreement criteria for Lin's concordance correlation coefficient. National Institution of Water & Atmospheric Research Ltd; 2005. HAM2005-062.
12. Martínez, A, Albarrán F, Henríquez D, Alcántara E, García M, D'Errico M et al. Comparación de cinco métodos para la determinación de la velocidad de sedimentación globular en estudiantes de la Universidad de Carabobo, Sede Aragua. *Saber*. 2017; 29: 76-82.



Evaluación de la actividad de la colinesterasa, medio ambiente y geolocalización de trabajadores expuestos en una comunidad agraria de la Colonia Tovar, Venezuela

Marrero Sharim,^{*,‡} Guevara Harold,^{*} Eblen-Zajjur Antonio,^{§,||} Sequera Mónica[¶]

Palabras clave:
Plaguicidas
organofosforados,
carbamatos,
colinesterasa,
salud ocupacional,
geolocalización.

Key words:
*Organophosphorus
pesticides,
carbamates,
cholinesterase,
occupational health,
geolocation.*

* Unidad de Toxicología Molecular (UTM). Escuela de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Venezuela.
† Doctorado Individualizado, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

‡ Centro de Biofísica y Neurociencias, CBN-UC, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Venezuela.
|| Instituto de Ingeniería Biológica y Médica, Pontificia Universidad Católica de Chile. Chile.

Recibido:
18/04/2018
Aceptado:
03/05/2018

RESUMEN

El cambio climático genera una frecuencia de fenómenos extremos, lo que conduce a la reducción de la producción agrícola y el incremento del uso de plaguicidas. Los organofosforados (OF) y carbamatos causan una inhibición de la acetilcolinesterasa, lo que lleva a un síndrome colinérgico. En el presente estudio, se evaluó la exposición a OF y carbamatos en 20 trabajadores agrícolas del caserío Capachal de Palmarito, Colonia Tovar, mediante determinación de la actividad de la colinesterasa plasmática (CP), uso y manejo de plaguicidas. Como resultado, la media de la actividad de la CP se encontró dentro de los parámetros normales (4,970-13,977 U/L) para los grupos expuesto y control; tres trabajadores expuestos se ubicaron por debajo del rango de normalidad, siendo esto estadísticamente significativo ($p = 0.005$). En los pozos de manantiales no se detectó la presencia de plaguicidas inhibidores de la colinesterasa. 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; se sugiere que esta área tiene una actividad agrícola intensa y, por ende, mayor uso de plaguicidas inhibidores de la colinesterasa que otras áreas en el mapa.

ABSTRACT

Climate change generates a frequency of extreme events, which leads to the reduction of agricultural production and an increase in the use of pesticides. Organophosphates (OP) and carbamates cause an inhibition of acetylcholinesterase, leading to a cholinergic syndrome. In the present study, exposure to OP and carbamates was evaluated in 20 agricultural workers of the Capachal de Palmarito farmhouse, Colonia Tovar, by determination of the activity of plasma cholinesterase (PC), use and management of pesticides. As a result, the mean activity of the cholinesterase was found within the normal parameters (4,970-13,977 U/L) for both groups (exposed and not exposed); three exposed workers were below the normal range, this being statistically significant ($p = 0.005$). In the spring wells, the presence of PC inhibitor pesticides was not detected. The geolocation methodology described in this study allowed to detect the predominance of subjects with low cholinesterase activity in the southwest quadrant of the farmhouse, it is suggested that this area has an intense agricultural activity and therefore greater use of cholinesterase inhibitor pesticides than other areas on the map.

INTRODUCCIÓN

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), durante la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático (COP23), llevada a cabo en la ciudad de Bonn en Alemania en 2017, indicó que la población mundial crecerá en dos mil 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, a razón de su impacto adverso sobre la agricultura.

Dicha transformación debe lograrse sin agotar la base de los recursos naturales.^{1,2} Coincidiendo con la Cumbre de Bonn y el Día de Acción en la Agricultura, se publicó un manual sobre la agricultura climáticamente inteligente (CSA), el cual se creó para abordar de forma conjunta la seguridad alimentaria y los retos climáticos.^{1,2}

El cambio climático genera una mayor frecuencia de fenómenos extremos y predictibilidad de los patrones meteorológicos, lo que conduce a la reducción de la producción y el encarecimiento de las mercancías agrícolas, situación que afecta en mayor proporción a

*Departamento de Microbiología de la Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas de la Universidad de Carabobo. Venezuela.

Correspondencia:
Prof. Sharim Marrero
Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Bioanálisis. Unidad de Toxicología Molecular (UTM). Tel. +58 416 6482689
E-mail: smarrero@uc.edu.ve
sharimmarrerob@hotmail.com

los productores de pequeña escala, ya que estos a menudo carecen de conocimientos, tecnologías y recursos;¹ aunado a lo expuesto, el uso de los plaguicidas se incrementa como alternativa viable para mejorar el rendimiento, eliminar o reducir la competencia o el ataque de plagas, y así proteger y preservar los productos vegetales.³

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 de la Salud (OMS) pretenden reducir los daños causados por los plaguicidas, los cuales representan un riesgo tóxico para la salud y el medio ambiente.^{3,4}

La OMS, a través del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), ha relacionado de manera no constante el uso de plaguicidas con una serie de efectos a largo plazo, clasificados como cancerígenos, neurotóxicos y teratógenos; este proceso de clasificación, denominado «identificación de los peligros», es el primer paso en la «evaluación de los riesgos».^{4,5}

Según el Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático de México, en el contexto ambiental, el empleo de plaguicidas es considerado una de las principales causas de contaminación del agua subterránea por lixiviación; lo expuesto está determinado por las propiedades del suelo en áreas de producción agrícola.^{6,7} Sin embargo, durante años se ha promovido la venta de plaguicidas sin informar de forma adecuada el riesgo inherente a su uso; además, algunos de ellos son considerados compuestos orgánicos persistentes (COP). El Convenio de Estocolmo⁸ fue el primer gran paso necesario para empezar a mitigar, vigilar, controlar y analizar los efectos de los COP y eliminar sus fuentes; a este convenio le siguieron otros, también internacionales, como el de Rotterdam, Basilea y, más recientemente, 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.^{3,8,9}

La FAO, en su informe 2015-2030, indica que «el uso de plaguicidas se ha incrementado de manera considerable a lo largo de los últimos 35 años, alcanzando tasas de crecimiento del cuatro al 5.4% en algunas regiones». En los países desarrollados, su uso se restringe cada vez más mediante leyes e impuestos y por la creciente demanda de cultivos orgánicos, producidos sin la adición de productos químicos. 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), que tienen por objetivo final reducir la dependencia de plaguicidas.^{4,9,10}

Los principales plaguicidas utilizados hoy día en los países desarrollados pertenecen al grupo de los carbamatos, organofosforados (OF), tiocarbamatos y piretroides. A estos se unen nuevos compuestos desarrollados en la industria química de síntesis, la cual se encuentra comprometida con el desarrollo sostenible en la producción agrícola. 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, lo que da como resultado un síndrome colinérgico. Los inhibidores de colinesterasas se diferencian en que los OF inhiben la enzima de modo irreversible, mientras que los carbamatos lo hacen de forma reversible, reactivándose espontáneamente a las 24-48 horas; esta puede ser la razón por la cual los carbamatos no alcanzan a producir algunas manifestaciones clínicas que se presentan con relativa frecuencia en la intoxicación por organofosforados.^{9,11,12}

Toro-Osorio y sus colaboradores (2017), en su estudio realizado en caficultores manejadores de plaguicidas agrícolas, observaron que 94.2% de los participantes del estudio arrojaron determinaciones analíticas de colinesterasa dentro de los valores de referencia (4,659-14,443 U/L) y un porcentaje pequeño (3.83%) estuvo por debajo de 4,659 U/L al momento de las pruebas durante la exposición

a OF/carbamatos. Esto puede ser debido a las buenas prácticas de seguridad, que permiten disminuir los riesgos de exposición.¹³

Resulta oportuno comentar que el número de trabajadores activos a nivel mundial relacionados con la producción agrícola mundial es de 1,300 millones, lo cual corresponde al 50% de la mano de obra en el mundo. «La mayoría de los trabajadores agrícolas se encuentra en los países en desarrollo». Según las estimaciones de la Oficina Internacional del Trabajo (OIT), un mínimo de 170,000 trabajadores agrícolas muere cada año, víctima de lesiones graves causadas por accidentes con maquinaria o por envenenamiento con pesticidas u otros agroquímicos; por ello, «la salud ocupacional en la agricultura debería aplicarse con una estrategia bien definida, integrándola en una política de desarrollo rural».^{9,14}

Los países en 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, aunque firmó el Convenio de Estocolmo el 23 de mayo de 2001 y lo ratificó el 03 de enero de 2005, según la 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»^{9,15} y en los artículos 127 y 129 del Capítulo IX de los Derechos Ambientales, Ley núm. 55 sobre sustancias, materiales y desechos peligrosos en su artículo 7, además de la Norma COVENIN 2709 de 2002.^{9,15,16}

En cuanto a los eventos de notificación obligatoria en Venezuela, el *Boletín Epidemiológico* de la semana 32 de 2014 señala entre las principales causas de consulta a las intoxicaciones por plaguicidas, que ocupan 0.01%; además, existen 463 casos de intoxicaciones por plaguicidas acumulados hasta el mes de agosto del respectivo año.^{9,17} Cabe destacar que la Asociación de Fabricantes de Productos Químicos Agropecuarios (AFAQUIMA) hace seguimiento de los casos de intoxicaciones por el uso de plaguicidas y otros químicos utilizados en las actividades agrícolas, reportando cualquier cambio.¹⁵

Conociendo las secuelas de los plaguicidas, así como sus efectos en el ser humano, 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 funcionamiento renal y hepático, la geolocalización de los trabajadores, y se llevaron a cabo mediciones de los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa en tres

depósitos de agua localizados en la comunidad agraria objeto de estudio.

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 funcionamiento renal y hepático. La investigación se hizo 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 unos 160 km al oeste de Caracas. En los dos grupos se trabajó con personas de cualquier género, con edades comprendidas entre los 21 y 58 años, que aceptaran 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); respecto al grupo control, se tomó en cuenta la zona residencial y actividad laboral del sujeto, alejado del 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, incluyéndose la carta de consentimiento informado, en la que cada sujeto debió plasmar su firma, de acuerdo con lo establecido en los principios éticos para la investigación médica en seres humanos de la Declaración de Helsinki.

El instrumento aplicado tanto a los trabajadores expuestos como al grupo control fue una entrevista, la cual se elaboró considerando lo referido por la literatura internacional y las observaciones empíricas.

Las determinaciones laboratoriales realizadas fueron los niveles de colinesterasa plasmática medidos en U/L por el método automatizado, y los valores de referencia considerados fueron 4,970-13,977 U/L; parámetros hematimétricos, cuyos valores de referencia de hemoglobina fueron 12.0-16.0 g/dL; actividad enzimática de las transaminasas, creatinina y urea por el método colorimétrico, con valores de referencia para TGO 0-40.0 U/L, para TGP 0.0-38.0 U/L, creatinina 0.5-1.4 mg/dL y urea 15.0-45.0 mg/dL.

Se consideró como variable independiente la exposición, tomando como indicadores el área de trabajo, antigüedad laboral, jornada laboral, tiempo adicional de trabajo, uso del equipo de protección y exposiciones previas a plaguicidas. Las variables dependientes valoradas fueron la evaluación de los efectos en la salud a partir de la sintomatología, los niveles de colinesterasa plasmática, el perfil hematológico, hepático y renal. Se incluyeron los síntomas muscarínicos relacionados con alteraciones de los niveles de colinesterasa.

Se tomaron tres muestras de agua de tres reservorios o depósitos de uso para toda la comunidad, las cuales fueron analizadas en concordancia con lo establecido en las normas EPA, *Standard Methods*, ASTM y Norma COVENIN internacional ISO/IEC 17.025:2005, analizándose al menos 10% de las muestras por duplicado para los analitos organofosforado y carbamato. En cada corrida analítica fueron utilizados materiales de referencia o patrones certificados con trazabilidad.¹⁸

Se analizaron muestras de aguas provenientes de los pozos de manantiales del caserío evaluado, con un equipo HPLC (Agilent Serie 1200 Infinity) con detector de arreglo de diodos para la identificación de organofosforados y carbamatos.

Durante la entrevista con las personas evaluadas del grupo expuesto realizado en su casa de habitación, se realizó 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 fueron analizados a través del programa estadístico PAST versión 3.19.¹⁹ Se corroboró el ajuste de las variables cuantitativas a la distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-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 compararon 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 llevó a cabo 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 pixeles 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 el valor más alto y tono azul como el valor más bajo. Esta metodología permite detectar en la geografía del área estudiada, sectores de mayor o menor actividad de colinesterasa de las personas evaluadas.

RESULTADOS

En el presente estudio fueron evaluados 30 individuos adultos de ambos sexos, aparentemente sanos, conformando dos grupos: uno expuesto (GE) y uno control (GC); el GE estuvo integrado 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 ± 10.37 años (rango: de 21 a 58); el GC tuvo una edad promedio de 42.20 ± 8.01 años (rango: de 31 a 54), sin antecedentes de exposición a plaguicidas; no hubo 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 ± 12.98 años, con un límite inferior de dos años y uno superior de 50 (*cuadro I*).

En relación con las actividades que ejecutaban los trabajadores que componían el GE, 75% mezclaban y fumigaban, sobre otras actividades asociadas ($Z = 2.85$; $p = 0.002$).

Es importante resaltar que los 20 trabajadores expuestos manipulaban de forma directa los plaguicidas y laboraban alrededor de 4.15 ± 2.32 horas diarias, con un valor

Cuadro I. Estadísticas descriptivas de la edad.

Edad (años)	N	X	DE \pm	Mín.	Máx.	p
Grupo expuesto	20	40.45	10.37	21	58	0.644
Grupo control	10	42.20	8.01	31	54	(> 0.05)

n = Frecuencia, X = Media, DE \pm = Desviación estándar, p = t de Student. Fuente propia.

promedio de antigüedad aplicando plaguicidas de 19.20 ± 12.98 años. Además, se pudo establecer que dichos trabajadores tenían un tiempo promedio por cada ciclo de fumigación de 6.20 ± 2.04 días al mes, y realizaban dichos ciclos de fumigación 12 veces en el año, lo que daría un estimado de 74 días de fumigación en un año calendario.

En cuanto al nivel de instrucción de la muestra en estudio, en el grupo de trabajadores expuestos, el mayor número culminó la primaria (60%) y seis trabajadores eran bachilleres (30%); por el contrario, en el grupo control, 60% eran universitarios.

En el cuadro II 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 ± 1.2465 U/L, y para el GC, un valor promedio de colinesterasa sérica de 8.2000 ± 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 normales, 15% de los valores de colinesterasa obtenidos en el GE (tres trabajadores) se ubican por debajo del rango de normalidad; además, 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 (cuadro III). 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 que utilizan.

Cuadro II. Actividad de la colinesterasa en el grupo expuesto a plaguicidas y grupo control.

Colines- terasa	N	X	DE \pm	Mín.	Máx.	p
Grupo expuesto	20	6.4350	1.2465	4.20	8.50	0.005
Grupo control	10	8.2000	1.8749	6.00	12.40	

n = Frecuencia, X = Media, DE \pm = Desviación estándar, p = t de Student.
Fuente propia.

Del total del GE, 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 (solo un trabajador refirió utilizar piretroide de forma ocasional). Respecto a quien suministró la información sobre el uso de plaguicidas, la mayoría refirió que fueron los compañeros de labores (55%); 15%, un agrotécnico; 15%, 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 ($Z = 2.21$; $p = 0.01$).

Cuadro III. Tipos de insecticidas que usan los trabajadores expuestos a plaguicidas.

Insecticida/grado de toxicidad	Número de trabajadores con respuesta afirmativa	%
Karate (fungicida/Ib)	11	55.0
Mercamil (carbamato/Ia)	11	55.0
Bravo 500 (fungicida/Ib)	10	50.0
Folpán (fungicida/IV)	7	35.0
Pyrine (OF/II)	5	25.0
Curacrón (OF/II)	5	25.0
Captán (fungicida/Ib)	4	20.0
Curazín (fungicida/III)	4	20.0
Paratión (OF/Ia)	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/Ia)	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/Ib)	1	5.0
Glifosán (herbicida/IV)	1	5.0
Sumo (insecticida/IV)	1	5.0
Clorfluoazuro (insecticida/IV)	1	5.0
Drago (piretroide/II)	1	5.0

n = Frecuencia, % = Porcentaje.
Fuente propia.

Tanto en el GE como en el GC se observó que ningún trabajador consumía tabaco ni alcohol.

Cuadro IV. Equipos de protección utilizados por el grupo expuesto a plaguicidas.

Equipo de protección	n	%
Gorra/sombrero, chaqueta, botas de goma y paño de boca	11	55.0
Botas de goma, paño de boca y gorra/sombrero	4	20.0
Gorra/sombrero y botas de goma	1	5.0
Gorra/sombrero y paño de boca	1	5.0
Gorra/sombrero, paño de boca/braga, botas de goma	1	5.0
Gorra/sombrero, chaqueta, paño de boca	1	5.0
Botas de goma, tapaboca con filtro, braga	1	5.0
Total	20	100.0

n = Frecuencia, % = Porcentaje.

Fuente propia.

En cuanto a las medidas de protección empleadas por los trabajadores expuestos, 100% de ellos las utilizan (*cuadro IV*).

De los trabajadores del grupo expuesto, 100% lavan la ropa de trabajo aparte de la ropa normal, no ingieren alimentos en la zona de fumigación, se cambian la ropa después de la jornada, usan el uniforme lavado después de la fumigación, cambian los equipos de protección personal cuando están dañados, se lavan las manos antes de comer y no se bañan en ríos cercanos a su vivienda; 95% se lavan las manos inmediatamente después de la jornada, 70% toman agua durante la jornada, 70% se bañan justo después de fumigar y 30% lo hacen algunas horas después de fumigar.

Los datos suministrados por los trabajadores demuestran que 70% guardan los plaguicidas en un depósito aislado, 30% lo hacen en el domicilio; respecto al material ya usado, nadie reutiliza el envase eliminado ni lo entierra sin lavado previo, 5% queman el envase usado sin lavado previo, 40% lo entierran con lavado previo y 40% lo queman y entierran con lavado previo; 10% acumulan los envases en un vertedero de basura, 5% lo acumulan en el almacén y en el vertedero de basura.

Cuadro V. Parámetros hematimétricos y bioquímicos de ambos grupos en estudio.

Parámetros hematimétricos y bioquímicos	Grupo expuesto			Grupo control			p	Valores de referencia
	N	X	DE ±	N	32X	DE ±		
Hemoglobina g/dL	20	15.5	1.0973	10	14.02	1.1669	0.002	12.0-16.0 g/dL
Hematocrito %	20	46.95	3.9204	10	42.5	2.9097	0.004	40.0-50.0%
Hematíes $10^6/\mu\text{L}$	20	5.12	0.3319	10	5.102	0.5016	0.874	$4.0-5.50 \times 10^6/\text{mm}^3$
Leucocitos $10^3/\mu\text{L}$	20	6.99	1.8123	10	6.00	1.3646	0.138	$4.0-10.0 \times 10^3/\text{mm}^3$
VCM (fL)	20	91.62	4.9629	10	83.83	7.5761	0.02	82-95 fL
CHCM (g/dL)	20	33.05	0.8204	10	32.97	1.0499	0.809	31.5-35.5 g/dL
HCM (pg)	20	30.28	1.6897	10	27.67	3.0313	0.005	27-32 pg
Linfocitos %	20	33.05	6.2532	10	35.9	4.8408	0.218	17.0-48.0%
Monocitos %	20	3.2	2.0672	10	6.1	2.6012	0.002	0-8%
Eosinófilos %	20	2.9	2.2918	10	2.7	1.0593	0.746	0-6%
Neutrófilos %	20	59.85	7.4358	10	55.3	5.4782	0.098	43.0-76.0%
Plaquetas $10^3/\text{UI}$	20	220.95	36.5894	10	235.8	38.9638	0.314	$150-450 \times 10^3/\text{mm}^3$
Urea (mg/dL)	20	27.14	9.9538	10	32.78	23.0632	0.353	15.0-45.0 mg/dL
Creatinina (mg/dL)	20	0.75	0.1496	10	0.86	0.1574	0.076	0.5-1.4 mg/dL
TGO/AST (U/I)	20	28.8	9.0588	10	31.00	8.3133	0.525	0-40.0 U/L
TGP/ALT (U/I)	20	28.87	12.8328	10	37.3	11.5185	0.091	0-38.0 U/L

n = Frecuencia, X = Media, DE ± = Desviación estándar, p = t de Student.

Fuente propia.

Todos los parámetros que se presentan en el cuadro V se encuentran dentro de los valores normales; 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.

Al realizar la matriz de correlación de Pearson de los parámetros hematimétricos y bioquímicos con la colinesterasa en el GE, se evidenció que existía 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 ($R = 0.455$; $p = 0.044$).

Se analizaron tres muestras de aguas provenientes de tres pozos de manantiales del caserío agrícola Capachal de Palmarito con el equipo HPLC con detector de arreglo de diodos; no se detectó la presencia de organofosforados y carbamatos en las muestras analizadas.

El mapa de geolocalización de los pacientes expuestos y sus valores de actividad de colinesterasa (figura 1) evidencia el predominio de baja actividad de la enzima (áreas de predominio de color azul oscuro) en el sector suroeste del caserío.

DISCUSIÓN

En el presente estudio fueron evaluados 30 individuos adultos de ambos sexos, aparentemente sanos, conformando dos grupos: uno expuesto (GE) y uno control

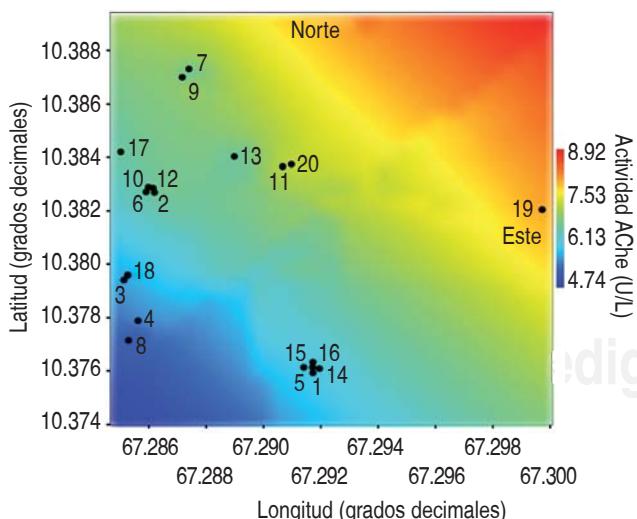


Figura 1. Localización geográfica de los expuestos ocupacionalmente a plaguicidas versus actividad de la colinesterasa.

(GC); el GE estuvo integrado por 20 trabajadores con domicilio en el sector Capachal de la Colonia Tovar del estado Aragua y el GC por 10 trabajadores del área administrativa. Una situación similar en la media del grupo expuesto presentaron Cárdenas y su grupo (2010) en su estudio realizado en Colombia; del total de trabajadores participantes, 78.9% eran hombres y 21.1% eran mujeres, con rango de edad entre 18 y 40 años, todos expuestos a plaguicidas.²⁰ Para 2015, se llevó a cabo otro trabajo, con una edad media para individuos del grupo expuesto de 39.6 ± 10.8 , similar a los valores reportados por esta investigación.²¹

La antigüedad en años de trabajo de los pacientes expuestos tuvo un límite inferior de dos años y uno superior de 50; el promedio de horas diarias laborando fue de 4.15 ± 2.32 ; su valor promedio de antigüedad aplicando plaguicidas fue de 19.20 ± 12.98 años; 75% de los encuestados ejecutaban actividades de mezcla y fumigación, con un promedio de tiempo de fumigación de 6.20 ± 2.04 días al mes. Estos datos coinciden con los resultados encontrados por Gómez y sus colegas (2010)²² y por Toro-Osorio y su equipo (2017).¹³

En relación con el estudio, 60% de los encuestados tenían un nivel de primaria completo y 30% eran bachilleres. Por el contrario, en el estudio de Castiblanco, en 2014, 72.1% había alcanzado la secundaria y tan sólo 5% era profesional y contaba con maestría.²³

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, de $8,2000 \pm 1,8749$ U/L; se detectó diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre las medias para el biomarcador de efecto en estudio. Similares resultados se obtuvieron de los trabajos de Castiblanco (2014) y Matheus y sus colaboradores (2017), reportándose diferencias significativas, con una $p < 0.01$ y $p < 0.000$, respectivamente,^{23,24} lo que permite inferir que, al mantenerse unas condiciones hostiles o de estrés en los individuos, se está 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 reportada por García y su grupo (2015), quienes pudieron establecer que, ante una exposición crónica a plaguicidas, el sistema metabólico responde con un incremento de la actividad enzimática, con el fin de restablecer el equilibrio del sistema;^{24,25} en cambio, para el estudio de Toro-Osorio y su grupo (2017), no existió diferencia significativa en los niveles de exposición a plaguicidas entre los agricultores estudiados.¹³

Los plaguicidas más utilizados por los trabajadores de este estudio fueron del tipo organofosforados y

carbamatos; dentro del grupo de los organofosforados, predominaron 25% Pyrine, 25% Curacron, 15% Paratón, 10% Danol, de categorías II y la (moderadamente tóxico y extremadamente tóxico, respectivamente); en el caso de los carbamatos, los más empleados fueron 55% Mercamil, 15% Fulgor, 5% Kuik, de categorías Ia, III y Ib, extremadamente, moderadamente y altamente tóxicos, respectivamente. Estos datos tienen concordancia con los aportados por estudios de Gómez y sus colegas en el 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; estos, junto con los carbamatos, son los frecuentes involucrados en intoxicaciones en todo el mundo.^{13,22} Sin embargo, según la información suministrada por el grupo estudiado de Capachal de Palmarito, 70% conoce los efectos nocivos para la salud causados por los plaguicidas que utilizan.

Para este estudio, 95% de los trabajadores recibió instrucciones para el manejo de los plaguicidas, 55% conocía el significado del rótulo de los envases en los que se expende el plaguicida y 5% usaba plaguicidas en su hogar. Respecto a quién suministró la información sobre el uso de plaguicidas, la mayoría refirió que fueron los compañeros de labores (55%); 15%, un agrotécnico; 15%, un vecino, y 15% a través de lectura del folleto, situación similar a la presentada por Durán y sus colaboradores (2017), quienes reportaron un porcentaje significativo de agricultores que emplean plaguicidas sin ninguna capacitación formal previa, lo cual representa un enorme riesgo, ya que éste es un tema muy amplio y de alta complejidad.²⁶

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. Estos planteamientos hacen considerar, junto a otros, a la agricultura como una de las actividades más peligrosas según la OIT, generando trabajo físico excesivo, estrés psicológico, desequilibrios en el ritmo de trabajo y, por consiguiente, mayores riesgos de accidentes y enfermedades por exposición sin control al uso excesivo de plaguicidas, sin períodos de carencia, lo que se traduce como explotación laboral, considerada por la OIT como la nueva forma de esclavitud del siglo XXI.²⁷

Siguiendo con el punto relacionado con el manejo adecuado de la información para el uso correcto de plaguicidas, en este estudio solo 70% de los trabajadores toman agua durante la jornada y 30% lo hace horas después de culminar la fumigación, resultados comparables con el estudio de Toro y su equipo (2017),¹³ al igual que

los reportados por Cárdenas y su colegas.²⁰ El incumplimiento de estas medidas higiénicas favorece la presencia de síntomas asociados a la exposición a plaguicidas, mezclas de solventes orgánicos y metales pesados; por ello, resulta interesante plantear la aplicación de una batería de tests neuroconductuales para detectar precozmente los posibles efectos neurocomportamentales de los plaguicidas en los sujetos estudiados.^{28,29} El estudio llevado a cabo por Muñoz (2011) refirió la prevalencia en toda la muestra del síndrome muscarínico.³⁰

Los datos suministrados por los trabajadores señalan que 70% guardan los plaguicidas en un depósito aislado, 40% de los agricultores del estudio queman y entierran el envase usado con lavado previo, y 40% solo lo entierran sin tratamiento; similares porcentajes refleja el trabajo de Varona y sus colaboradores de 2016; en cambio, García y su equipo (2006) refieren que la mayoría del grupo expuesto almacena de forma correcta los plaguicidas.^{25,31}

Respecto a los resultados de los exámenes de laboratorio practicados, todos los parámetros se encontraron dentro de los valores normales; se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los valores de hemoglobina, hematocrito, VCM, 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 sus colegas (2018), los resultados fueron contrarios a los expuestos en este trabajo, pudiendo asociar estos hallazgos con daños oxidativos y presencia de citoquinas inflamatorias inducidas por xenobióticos.³²

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 en potencia genotóxicas, lo que incrementa, por tanto, el riesgo de daño genético y enfermedades asociadas al mismo. Sin embargo, estudios llevados a cabo por Lebov y sus colaboradores (2016) indican que se requiere de estudios epidemiológicos adicionales para confirmar el efecto nefrotóxico y desarrollo de posteriores patologías renales por exposición.³³

Es importante resaltar que la diferencia significativa entre los dos grupos para los valores de TGP puede estar relacionada con el hecho de que los plaguicidas se metabolizan en el hígado y dicha enzima es específica en este órgano, lo que facilita la identificación de hepatopatías y 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 lipo-peroxidación membranal de los hepatocitos, disminución de la síntesis de ATP, daño estructural y necrosis celular, el incremento en el depósito de lípidos y disminución de glucógeno.³⁴ Sería de gran utilidad, entonces, intensificar las medidas de protección de estos trabajadores para evitar consecuencias mayores en el futuro y establecer terapias racionales que prevengan ese daño; es por ello que se plantea la utilidad de introducir biomarcadores de efecto, de susceptibilidad y de estrés oxidativo en los protocolos de determinaciones realizadas rutinariamente en los laboratorios.

En relación con la presencia de plaguicidas inhibidores de la colinesterasa en los tres pozos de manantiales, la no detección de estas sustancias es un resultado que puede compararse con los llevados a cabo en Mérida-Venezuela en 2011, donde la presencia de plaguicidas del tipo organofosforados y carbamatos medidos por HPLC con detector de arreglo de diodos no superó los valores máximos permitidos por la legislación venezolana (< 100 ug/L); sin embargo, sí fue superior a los establecidos por la Unión Europea y la Agencia de Protección Ambiental EPA-USA.³⁵

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, por ende, mayor uso de plaguicidas inhibidores de la colinesterasa en comparación con las restantes áreas en el mapa. Cabe destacar que los datos de geolocalización corresponden a los lugares de cumplimiento de labores de los agricultores, los cuales coinciden con su residencia.

REFERENCIAS

- 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>
- FAO. Boletín Informativo. 2017. Disponible en: <http://www.fao.org/news/story/es/item/1062432/icode/>
- Correa A. Manual de registro de plaguicidas para Centroamérica. FAO 2.011. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/019/as399s/as399s.pdf>
- 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/>
- Androuloupolous V, Kanavouras K, Tsatsakis K. Role of paraoxonase 1 (PON1) in organophosphate metabolism: Implications in neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011; 256 (3): 418-424.
- Dalpiaz M, Andriulo A. Contaminación del suelo y calidad del medio ambiente. Comparación de índice de riesgo de lixiviación de plaguicidas. *Ciencia del Suelo* 2017; 35 (2): 365-376.
- Andriulo A, Dalpiaz M. Contaminación del suelo y calidad del medio ambiente. *Terra Latinoam* 2017; 35 (2).
- PNUA. Los convenios sobre productos químicos y desechos peligrosos. 2004. Disponible en: <http://archive.basel.int/pub/threeConventions-s.pdf>
- 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.
- 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>
- Repetto M, Repetto G. Toxicología fundamental. Ediciones Díaz Santos. Cuarta edición. 2009.
- Baconi DL, Bárca M, Manda G, Ciobanu AM, Bălălău C. Investigation of the toxicity of some organophosphorus pesticides in a repeated dose study in rats. *Rom J Morphol Embryol.* 2013; 54 (2): 349-356.
- Toro-Osorio BM, Rojas-Rodríguez AE, Díaz-Zapata JA. Niveles de colinesterasa sérica en caficultores del Departamento de Caldas, Colombia. *Rev Salud Pública.* 2017; 19 (3): 318-324.
- 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
- 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>
- Comisión Venezolana de Normas Industriales (Ministerio de Fomento). Norma Venezolana. Caracas: FONDONORMA; 2002. COVENIN: 2709.
- Boletín epidemiológico, semana 32. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). REVEP; 2013. Disponible desde: http://www.bvs.gob.ve/boletin_epidemiologico/2013/Boletin_32_2014.pdf
- Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 21.^a edición. 2005.
- Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontología Electronica.* 2001; 4 (1): 9. http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm
- Cárdenas 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).
- Rosales J. Uso de marcadores genotoxicológicos para la evaluación de agricultores expuestos a plaguicidas organofosforados. *Analés de la Facultad de Medicina.* 2015; 76 (3): 247-252.
- Gómez M, Cáceres J. Toxicidad por insecticidas organofosforados en fumigadores de Campaña contra el Dengue, estado Aragua, Venezuela 2008. *Bol Mal Salud Amb. [Revista en Internet]* 2010; 50 (1): 119-125. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/bmsa/v50n1/art12.pdf>
- Castiblanco RA. 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 del Magíster en Toxicología. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia, Instituto de Biotecnología, Departamento de Toxicología, Facultad de Medicina; 2014.
- 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 Trab (Maracay)*. 2017; 25 (1): 23-26.
- 25. 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 Sci*. 2015; 145: 274-283.
 - 26. 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.
 - 27. 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 desde: http://www.ilo.org/buenosaires/publicaciones/WCMS_BAI_PUB_118/lang--es/index.htm
 - 28. 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.
 - 29. 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.
 - 30. Muñoz M. Aspectos bioéticos en el control y aplicación de plaguicidas en Chile. *Acta Bioeth [Revista en internet]*. 2011; 17 (1): 95-104. Disponible desde: www.revistas.uchile.cl/index.php/AB/article/download/15683/16154
 - 31. 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 Pública*. 2016; 18 (4): 617-629.
 - 32. Ahmadi N, Mandegary A, Jamshidzadeh A, Mohammadi-Sardoo M, Mohammadi-Sardo M, Salari E et al. Hematological abnormality, oxidative stress, and genotoxicity induction in the greenhouse pesticide sprayers; investigating the role of NQO1 gene polymorphism. *Toxics*. 2018; 6 (1). pii: E13.
 - 33. 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.
 - 34. Fuentes V, Quezada C, Martínez M, Jaramillo F, Rodríguez L, Jaramillo F et al. Hepatotoxicidad subaguda y crónica producida por el plaguicida Paration-metilico en la rata. *Rev Mex Cienc Farm*. 2011; 42 (3): 50-59.
 - 35. Flores M, Molina Y, Balsa A, Benítez P, Miranda L. Residuos de plaguicidas en aguas para consumo humano en una comunidad agrícola del estado Mérida-Venezuela. *Invest Clin*. 2011; 52 (4): 295-311. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332011000400002



Evaluación del dolor torácico y copeptina + troponina T como biomarcador de exclusión en el síndrome coronario isquémico agudo del tipo IAM sin elevación del segmento ST (IAM SESST)/angina inestable

Ledesma Martínez Verónica Michelle,* Ascencio Tene Ricardo Gabriel,‡
Pérez Medina Carmen Adriana,§ Camacho Cortés Rafael,|| Sígala Arellano Ramón,¶
Ascencio Tene Claudia Margarita,** Pérez Gómez Héctor Raúl††

Palabras clave:

Dolor torácico,
síndrome coronario
isquémico agudo,
prueba de copeptina
+ troponina, infarto
agudo al miocardio y
angina inestable.

Key words:

*Chest pain, ischemic
acute coronary
syndrome, test
copeptin + troponin,
acute myocardial
infarction and
unstable angina*

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico de infarto agudo al miocardio (IAM) en pacientes que presentan dolor torácico resulta difícil en ocasiones. Los marcadores séricos desempeñan un papel importante en el diagnóstico de IAM cuando otros indicadores pudieran ser negativos o cuestionables. Los marcadores utilizados en el diagnóstico del infarto son: creatina-cinasa (CK), isoenzima MB de la creatina-cinasa (CK-MB), mioglobina y troponinas. La copeptina es la porción C-terminal de la provasopresina, un glucopeptido de 39 aminoácidos y un novedoso marcador que permite la exclusión rápida y confiable de IAM. **Objetivo:** Conocer la determinación de los niveles de copeptina + troponina T en el paciente con dolor torácico y sospecha de IAM, valorado en el Servicio de Urgencias Adultos en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde». **Material y métodos:** Diseño del estudio: prospectivo, transversal y analítico. Se incluyó para su estudio una muestra de 50 pacientes en dos grupos: con elevación de troponina T > 0.05 ng/mL + EKG SE-SST y sin elevación de troponina < 0.05 ng/mL + EKG SE-SST; en ambos grupos se tomaron muestras para medir la copeptina al ingreso del paciente al servicio de urgencias. **Resultados:** El análisis multivariado (ANOVA) correlacionó la dislipidemia $p = (0.009)$ y el tabaquismo $p = (0.0001)$ como factores de causalidad relacionados con IAM. Cuando la copeptina presenta valores por debajo de 10 pmol/L, tiene un mejor desempeño diagnóstico mostrando una sensibilidad de 23.7% (95% IC 10-37), una especificidad de 100%, un valor predictivo positivo de 29% (95% IC 15-43), un valor predictivo negativo de 100%, una razón de verosimilitud positiva de 1.31 (95% IC 1.1-1.56) y una razón de verosimilitud negativa de 0 con una AUC de 0.925 (95% de IC). Si el punto de corte se modificara a 13 pmol/L, la sensibilidad disminuiría a 91.7% y la especificidad a 52.6%.

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) in patients presenting with chest pain is difficult at times. Serum markers play an important role in the diagnosis of AMI when other indicators could be negative or questionable. The markers used in the diagnosis of stroke are: creatine kinase (CK), MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), myoglobin and troponin. Copeptin: is the C-terminal pro-vasopressin, a glycopeptide of 39 amino acids, and a novel marker that permits fast and reliable exclusion of AMI portion. **Objective:** To determine levels copeptin + troponin T in patients with chest pain and suspected AMI, valued at the Emergency Adults in the Old Civil Hospital of Guadalajara «Fray Antonio Alcalde». **Material and methods:** Study design: Prospective, Traversal, Analytical. For study they included a sample of 50 patients in 2 groups: 1) those with elevated troponin T > 0.05 ng/mL + EKG SE-SST and 2) those without elevated troponin < 0.05 ng/mL + EKG SE-SST in both groups of samples for measurement copeptin patient admission to the emergency department they were taken. **Results:** Multivariate analysis (ANOVA) correlated to dyslipidemia $p = (0.009)$ and smoking $p = (0.0001)$ as causal factors related to AMI. When copeptin meets values below 10 pmol/L has a better diagnostic performance, showing a sensitivity 23.7% (95% CI 10-37), a specificity of 100%, a positive predictive value of 29% (95% CI 15-43), a negative predictive value of 100% a positive likelihood ratio of 1.31 (95% CI 1.1-1.56) and a negative likelihood ratio of 0. With an AUC of 0.925 (95% CI). If the cutoff to 13 pmol/L was modified to decrease sensitivity and specificity 91.7% to 52.6%. **Conclusions:** Ischemic heart rate Acute Infarction occupies one of the first places of death in the world. In this study, copeptin < 10 pmol/L achieved its best diagnostic performance shown in (NPV) of 100% and

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

† Profesor-Investigador Especialista en Medicina de Urgencias en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara.

§ Médico residente de 2º año de la Especialidad Medicina de Urgencias.

|| Médico Internista. Jefe de Servicio de Urgencias Adultos.

Recibido:
14/03/2017
Aceptado:
24/08/2017

† Patólogo Clínico
Jefe de Servicio de Patología Clínica.
** Oftalmóloga Subespecialista en Trasplantes de Córnea y Subdirectora de Enseñanza e Investigación.
‡ Infectólogo Director del OPD Hospitales Civiles de Guadalajara.

Antiguo Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde».

Correspondencia:
Verónica Michelle Ledesma Martínez
Hospital Núm. 278
Col. El Retiro,
Guadalajara, Jalisco
Tel: 39 42 44 00
E-mail: michelle.ledesma@upc.com.mx ,
urgencologo1973@gmail.com

Conclusiones: La cardiopatía isquémica del tipo infarto agudo al miocardio ocupa uno de los primeros lugares de mortalidad en el mundo. En este estudio, la copeptina < 10 pmol/L logró su mejor desempeño diagnóstico mostrado en un VPN de 100% y una especificidad de 100% en la población estudiada, a diferencia del punto de corte que se ha considerado de 6.6 pmol/L por parte del proveedor BRAHMS KRYPTOR. La prueba troponina T + copeptina, realizada a la cabecera del paciente, puede ser una herramienta decisiva en el escenario de la toma de decisiones del paciente con alta sospecha de cardiopatía isquémica que descarte SICA (IAM SE-SST/AI) en sus etapas iniciales.

a specificity of 100%, in the study population, unlike the cutoff point that has been considered 6.6 pmol/L by the supplier BRAHMS KRYPTOR. Troponin T + copeptin test performed at the bedside can be an important tool in the stage of decision-making of patients with a high suspicion of ischemic heart disease, which rules SICA (IAM SE-SST/AI) in its initial stages.

INTRODUCCIÓN

El dolor precordial es uno de los motivos de consulta en urgencias. Cada año en Estados Unidos se hospitalizan 3 millones de personas para su evaluación; de 2 a 8% de los enfermos con infarto agudo al miocardio (IAM) es dado de alta sin diagnosticar, estos pacientes presentan el doble de riesgo en cuanto a morbilidad se refiere, que los ingresados y tratados correctamente; sin embargo, entre 40 y 60% de los pacientes ingresados en los hospitales no presentan cardiopatía isquémica.¹

El diagnóstico de IAM debe contener dos de los tres criterios señalados por la Organización Mundial de la Salud para la distinción entre el dolor torácico asociado a IAM y el dolor torácico debido a motivos no cardíacos: 1) anamnesis del paciente y exploración física, 2) datos electrocardiográficos y 3) cambios en los marcadores asociados a IAM; para su diagnóstico, deben cumplirse al menos dos de tres criterios.² Los marcadores desempeñan un papel importante en el diagnóstico diferencial de IAM cuando otros puedan ser negativos o cuestionables. Los marcadores utilizados en el diagnóstico de IAM son: creatina-cinasa (CK), isoenzima MB de la creatina-cinasa (CK-MB), mioglobina y las proteínas estructurales del complejo troponina, es decir troponina T y troponina I.³ La troponina como biomarcador de elección en IAM fue impulsada en el año 2007 por la *World Heart Federation Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction*.^{4,5} Recientemente se ha presentado un novedoso biomarcador de estrés endógeno llamado copeptina, esta molécula es también conocida como un glucopéptido asociado al

sistema arginina-vasopresina (AVP), descrito por Holwerda en 1972.⁶ La copeptina es una estructura de 39 aminoácidos que se encuentran glucosilados y que contienen un segmento rico en leucina. Junto con el sistema AVP la copeptina es derivada de un precursor de 164 aminoácidos llamado pre-pro-vasopresina, el cual consiste en un péptido de señal inicial, arginina vasopresina, neurofisina II y copeptina.⁷

Los ensayos recientes sobre la medición de la copeptina la describen como la parte terminal en la secuencia de aminoácidos 132-164 de la preprovasopresina de la región C-terminal del precursor (*Figura 1*). Un anticuerpo es depositado en tubos de poliestireno y otro es etiquetado con éster de acridina para la detección por quimioluminiscencia, confiriéndole gran precisión y dinamismo. Este ensayo ofrece ventajas considerables en la medición de la forma madura de la arginina-vasopresina (AVP) (*Figura 2*).

La copeptina como biomarcador es una hormona de estrés de importancia pronóstica y discriminadora de diagnóstico. Es fácilmente medible y refleja la situación de estrés a la que está sometido el organismo.^{8,9} Es de gran utilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica la exactitud pronóstica de la copeptina, es más elevada en pacientes que fallecieron o que tuvieron un cuadro de descompensación de insuficiencia cardiaca crónica después de un infarto agudo al miocardio, que en pacientes supervivientes al evento, por lo tanto la copeptina es un predictor independiente de muerte en la insuficiencia cardiaca.¹⁰

La indicación concomitante troponina I-copeptina en el diagnóstico de IAM resulta en alta precisión diagnóstica y bajo este razonamiento

esta combinación descarta IAM con una sensibilidad de 98.8% y VPN de 99.7%.¹¹ Asimismo, la determinación de la copeptina en los enfermos que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico y sospecha de síndrome coronario agudo (SICA) es de utilidad discriminativa porque la copeptina, como hormona de estrés, se eleva en casos de isquemia cardiaca y no en otras afecciones, lo que la hace un excelente biomarcador para la toma de decisiones en los enfermos con sospecha de síndrome coronario agudo.¹² La copeptina parece ser el biomarcador ideal junto con la troponina para hacer la exclusión rápida de IAM versus troponina sola.¹³

El dolor torácico continúa siendo un reto diagnóstico para el médico de urgencias. Esto confirma que la copeptina representa una nueva estrategia en pacientes que se presentan con dolor torácico de cualquier origen para ser evaluados en el *triage* de urgencias.¹⁴ Por esta razón la Academia Nacional de Química Clínica ha incluido recientemente la copeptina entre los biomarcadores cardíacos.¹⁵

CHOPIN (*Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction*) es un estudio multicéntrico que incluyó 1,967 pacientes y cuyo objetivo fue demostrar que los niveles de copeptina < 14 pmol/L permitirían una rápida exclusión de IAM cuando

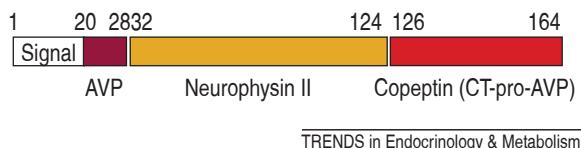


Figura 1. Copeptina es la parte C-terminal de la pro-AVP (CT-pro-AVP).

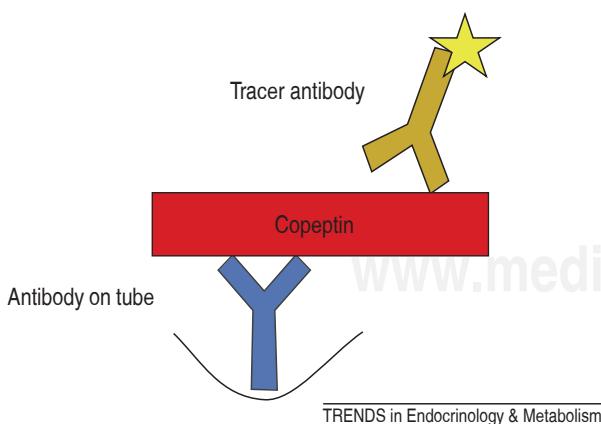


Figura 2. Sándwich inmunoluminométrico en el cual se utilizan dos anticuerpos policlonales.

se combinaba troponina (cTnI) + EKG no diagnóstico, determinó que IAM (CE-SST y SE-SST) como diagnóstico final se presentó en 7.9% de los pacientes estudiados (156 de 1,967), mientras que > 60% tuvieron dolor torácico de origen no cardíaco. En contraste con las actuales guías de manejo para SICA del tipo (IAM SE-ST/ AI), según las cuales los pacientes con dolor torácico + EKG no diagnóstico deben permanecer en observación un mínimo de seis horas y/o ser admitidos en el servicio de urgencias del hospital para estudio del dolor torácico y descartar o confirmar un IAM, CHOPIN demostró que valores negativos de copeptina (< 14 pmol/L) + cTnI negativos descartaban hasta en 58% un IAM/SE-ST y que los pacientes podrían ser egresados con la seguridad de que no estaban infartados, ya que sólo 0.2% (n = 32 de 156) tenía probabilidad de error en el diagnóstico. Esto ocasionó que se redujera el tiempo de la toma de decisiones de 3 a 1.8 horas en promedio (43% de reducción), asumiendo un retraso de tres horas en la segunda toma de muestras para análisis.

En este estudio también se observó que el mayor beneficio lo obtuvieron los pacientes con riesgo intermedio de IAM (SE-ST) al ser evaluados por el médico de urgencias, ya que un valor de copeptina < 14 pmol/L se comparó con un subgrupo de riesgo que tuvo un valor de probabilidad pre-test bajo de IAM. Así ambas pruebas se sinergizaron. Finalmente, CHOPIN fue el primer estudio de cohorte prospectivo diseñado con un punto de cohorte predeterminado específicamente para evaluar VPN en la exclusión de IAM (SE-SST), además permitió demostrar que un valor negativo de copeptina (< 14 pmol/L) y un valor negativo de troponina (cTnI) < 0.01 ng/UI podía descartar un IAM (SES-ST) con un VPN de 99%^{16,17} y permitió confirmar el valor de la copeptina sola como predictor de muerte a 180 días de seguimiento, lo cual había sido previamente reportado por Voors et al. y Kelly et al.^{16,17} Actualmente existen contribuciones originales cuyo objetivo fue evaluar la copeptina ultrasensible (us-copeptina) en combinación con la troponina ultrasensible (hs-cTnT) en estudios prospectivos que incluyeron pacientes que habían iniciado los síntomas durante 12 horas previas a su inclusión, concluyendo que de un total de 194 pacientes IAM se presentó en n = 52 (27%), incluidos los IAM SE-SST n = 25 (13%), los pacientes con IAM tuvieron niveles más elevados de hs-cTnT y de us-copeptina que aquellos sin IAM. Sin embargo, la combinación de ambos biomarcadores mejoró las curvas ROC (AUC) de 0.89 [0.85-0.92] a 0.93 en hs-cTnT sola [0.89-0.97]. De tal modo que la sensibilidad y el VPN aumentaron particularmente en IAM SE-SST (el reto diagnóstico en la sala de urgencias)

de 76% [54.9-90.6] a 96% [79.6%-99.9] y el VPN de 95% [90.4-98.3] a 98.9% [94.2 a 100]. Así, este estudio concluye que la evaluación de la copeptina ultrasensible (us-copeptina), combinada con la troponina de alta sensibilidad (hs-TnT) al momento de la presentación en urgencias y con un periodo de hasta 12 horas después de haber iniciado los síntomas, permite descartar de manera segura un IAM, sobre todo los SE-SST (sin elevación del segmento ST) cuando se presentan resultados negativos en ambos biomarcadores.¹⁸

Objetivo

Conocer la determinación de los niveles de copeptina + troponina T en el paciente con dolor torácico y con sospecha de IAM, valorado en el Servicio de Urgencias Adultos en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde».

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: prospectivo, trasversal y analítico. En este estudio se incluyó una muestra de 50 pacientes en dos grupos: 1) troponina T > 0.05 ng/mL + copeptina < 10 pmol/L + EKG SE-SST y 2) troponina T < 0.05 ng/mL + copeptina < 10 pmol/L + EKG SE-SST. Todos los pacientes fueron monitorizados y se tomaron muestras para su análisis al momento del ingreso.

El procesamiento de los datos recolectados en la investigación se realizó por medios electrónicos en el software del sistema operativo Mac (Apple) y el análisis de la información contenida en la base de datos se efectuó en el sistema IBM SPSS Statistics versión 21 en inglés para Apple. Para la presentación de los resultados se elaboraron tablas y gráficos correspondientes a cada uno de los resultados del análisis de las variables de estudio.

Procedimientos

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó historia clínica, examen físico y electrocardiograma para su evaluación; sin embargo, aquellos con alta sospecha de que el dolor torácico estuviera relacionado con isquemia miocárdica, fueron ingresados para observación de urgencias. Una vez ingresados se les realizó monitorización electrocardiográfica, oximetría de pulso, toma de presión sanguínea, así como: citometría hemática, química sanguínea y electrólitos séricos, triage cardiaco (troponina I, CPK-MB, mioglobina, BNP, DD) + copeptina al inicio, además de controles seriados a las tres, seis y nueve horas de su ingreso a urgencias. Todos los

pacientes firmaron consentimiento informado para su inclusión en el estudio.

Las muestras sanguíneas se procesaron en un Thermo Scientific™ B.R.A.H.M.S.™ Copeptin KRYPTOR™, en el cual se procesan ensayos inmunofluorescentes automatizados para la determinación de C-terminal proarginina vasopresina (CT-proAVP copeptina) en suero humano en tubos con heparina o con EDTA plasma.

Las pruebas de determinación cuantitativa rápida de creatina-cinasa MB (CK-MB) mioglobina, troponina I, BNP, y dímero D se realizaron con un Panel Triage® Profiler SOB™ Prospecto.

Universo: Se incluyeron todos los pacientes mayores de 16 años, los cuales tuvieran como síntoma principal dolor torácico, no hubo distinción de género ni de horario para su atención.

Técnica de muestreo: Aleatorio simple, la recolección de la muestra se realizó a través de muestreo no probabilístico por conveniencia.

Criterios de inclusión: Pacientes que tuvieran como síntoma principal dolor torácico, el cual hubiese iniciado en las seis horas previas a su presentación en urgencias.

- Pacientes con elevación de troponina cardíaca > 0.05 ng/mL (percentil 99 de la población normal de referencia (referencia de límite superior), utilizando un análisis con un grado de imprecisión (coeficiente de variación) ≤ 10% del límite de referencia superior).
- Pacientes sin elevación de troponina < 0.05 ng/mL.
- Pacientes con EKG de inicio sin elevación del segmento ST y EKG no diagnóstico.
- Mayores de 16 años.
- Sin distinción de género y horario.
- Pacientes a quienes fuera posible dar seguimiento en la UCIC (Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios) o en piso de cardiología.
- Pacientes candidatos a una angiografía coronaria.
- Pacientes que firmaron su consentimiento bajo información de procedimientos y hospitalización en el Servicio de Urgencias Adultos.

Criterios de exclusión: – Se excluyeron pacientes con enfermedad renal aguda o crónica con y sin tratamiento de terapia de sustitución renal.

- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva aguda y crónica descontrolada.
- Pacientes en estado de choque hipovolémico.
- Pacientes con taquiarritmias y/o bradiarritmias graves.
- Pacientes con crisis hipertensivas (urgencia y/o emergencia hipertensiva) sin control.
- Pacientes con traumatismos múltiples.

Criterios de no-inclusión: – Pacientes que presentaron SICA con elevación del segmento ST en el electrocardiograma.

- Pacientes con dolor torácico cuyas características clínicas no tuvieran relación con una probable isquemia cardíaca.
- Pacientes que no desearon participar en el estudio y/o que no firmaron su consentimiento bajo información.
- Aunque estos pacientes serán registrados

en los resultados del estudio para su análisis. – Pacientes que no cumplen con los requerimientos mínimos de información para su análisis en el estudio.

Criterios de eliminación: – Pacientes en quienes no se logró recabar la información mínima requerida para su inclusión y análisis en el estudio. – Pacientes con complicaciones mecánicas y/o eléctricas graves postinfarto.

RESULTADOS

La muestra se compone de 50 observaciones validadas, la cual se distribuye normalmente mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, 0.626 con 20 grados de libertad, misma que reveló 99% de significancia estadística.

El cuadro I muestra los resultados obtenidos del análisis del conjunto de variables estudiadas y que presentaron alguna significancia estadística.

Los resultados de la angiografía coronaria fueron recabados de los pacientes ingresados a la UCIC (Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios) 24 horas después de haberse efectuado el procedimiento. Se realizó un análisis de fiabilidad estadística y se obtuvo una Alfa de Cronbach de 0.20, la matriz de correlación interelementos mostró a la dislipidemia con 0.306 y al tabaquismo con 0.418 en relación con la presentación del infarto agudo al miocardio. El análisis multivariado (ANOVA) obtuvo 49 grados de libertad y 99% de significancia estadística. Por lo tanto, existe una correlación positiva entre la dislipidemia y el tabaquismo de desarrollar un infarto agudo al miocardio. Finalmente, se utilizó el razonamiento de la confrontación de variables de riesgo versus angiografía coronaria percutánea, ya que ésta continúa siendo hasta este momento el estándar de oro que sirve para el diagnóstico de cardiopatía isquémica del tipo IAM.

El punto de corte menor de 10 pmol/L de copeptina tiene un desempeño diagnóstico con una sensibilidad 23.7% (95% IC 10-37) y una especificidad de 100% con un valor predictivo positivo de 29% (95% IC 15-43), un valor predictivo negativo de 100%, una razón de verosimilitud positiva de 1.31 (95% IC 1.1-1.56) y una razón de verosimilitud negativa de 0. Si se modificara el punto de corte a 13 pmol/L, la sensibilidad disminuiría a 91.7% y la especificidad a 52.6%.

DISCUSIÓN

La cardiopatía isquémica continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en México y en todo el mundo. La cardiopatía isquémica engloba un espectro de enfermedades, incluidos los síndromes coronario agudos con y sin elevación del segmento ST y las anginas inesta-

bles.¹⁹ El diagnóstico de SICA (síndrome coronario agudo) se realizó conforme a los criterios marcados por la OMS, además de las actuales guías de manejo de ESC (*Guía de Práctica Clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Grupo de trabajo para el manejo del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes sin elevación persistente del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) Revista Española Cardiología 2012*).

Las muestras sanguíneas para determinación de copeptina se procesaron en un Thermo Scientific™ B.R.A.H.M.S.™ Copeptin KRYPTOR™, en el cual se procesan ensayos inmunofluorescentes automatizados para la cuantificación de la C-terminal proarginina vasopresina (CT-proAVP copeptina) en suero humano, en tubos con heparina o con EDTA plasma. Las pruebas de determinación cuantitativa rápida de creatina-cinasa MB (CK-MB) mioglobina, troponina I, BNP y dímero D se realizaron con un Panel Triage® Profiler SOB™ Prospecto.

Se seleccionaron pacientes con dolor torácico que hubiesen iniciado los síntomas seis horas previas a su presentación en urgencias, a todos se les tomó un EKG al inicio, una muestra sanguínea para cuantificar troponina T y copeptina, y aquellos con sospecha de SICA se les monitorizó en cama.

La angiografía coronaria mostró una relación hombre/mujer de 2.1/1.7 casos respectivamente, lo que resulta compatible con lo reportado por De'gano Elosua R, Marrugat J.²⁰ El análisis multivariado evidenció diferencias estadísticas en relación con la dislipidemia y el tabaquismo, correlacionó a ambos como factores que podrían predisponer al infarto agudo al miocardio. El desenlace a las 24 horas de seguimiento reveló que los pacientes con angiografía positiva para IAM habían sido ingresados a la UCIC versus los no infartados, tal como se describe en la literatura.²¹ Uno de los principales hallazgos en este estudio fue que los pacientes con resultados de copeptina < 10 pmol/L y troponina T < 0.05 ng/mL fueron egresados del servicio de urgencias en un tiempo menor

Cuadro I. Rangos de referencia.

Individuos sanos	Todos	Masculinos	Femeninos
Media	< 5 pmol/L	< 6.6 pmol/L	< 4.8 pmol/L
97.5%	17.4 pmol/L	19.1 pmol/L	12.9 pmol/L
percentila			

de seis horas de observación, lo cual habla de que la sinergia en la combinación de troponina-copeptina (biomarcador específico de daño miocárdico-biomarcador de estrés endógeno), respectivamente pueda resultar conveniente en el contexto de la exclusión de IAM de una forma segura, rápida y confiable (*Cuadro II*). Además

de manera secundaria podría suponerse que este hallazgo contribuiría a reducir costos, insumos y, sobre todo, tiempo valioso de observación para los pacientes que acuden con la angustia de ser valorados por dolor torácico probablemente relacionado con IAM. La principal fortaleza de este estudio radica en que se encontró un

Cuadro II. Resultado de la angiografía de infarto agudo al miocardio.

	Negativo	p	Positivo	p
Hombre	21	0.516	8	0.248
Mujer	17		4	
Diabetes tipo 2				
Sí	73.9 (17)	0.78	26.1 (6)	0.75
No	77.8 (21)		22.2 (6)	
Dislipidemia				
No	86.7 (26)	0.009	13.3 (4)	0.248
Sí	60 (12)		40 (8)	
Tabaquismo				
Sí	50 (8)	0.0001	50 (8)	0.248
No	88.2 (30)		11.8 (4)	
Edad	59.1 ± 15.8		56.1 ± 8.7	0.538
Horas en urgencias	5.9 ± 2		5.9 ± 2	0.99
Desenlace 24 horas de seguimiento				
UCIC	3		12	< 0.001
Piso Cardiología	8		0	< 0.001
Alta de urgencias	27		0	< 0.001
Alcoholismo				
Sí	100 (6)	0.0001	0 (0)	-
No	72.7 (32)		27.3 (12)	
IMC				
Normal < 18.5-24.99	76.9 (10)	0.014	23.1 (3)	0.779
Sobrepeso > 25-29.99	80.8 (21)		19.2 (5)	
Obesidad > 30	63.6 (7)		36.4 (4)	

Cuadro III. Valor absoluto de copeptina.

Área bajo la curva (ROC).

Variables resultado de contraste: valor absoluto de la copeptina para punto de corte menor de 10.

Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.776	0.076	0.004	0.628	0.925

valor de corte significativo (punto de inflexión en la curva ROC) que logró una sensibilidad por arriba de 95% y una especificidad cercana a 100% (*Cuadro III*). Al ajustarse a este punto de inflexión, se logró un VPN de 100%. Actualmente no existen reportes de estudios realizados en nuestra población que hayan logrado este resultado, lo que nos parece de gran relevancia clínica, lo anterior sólo figura en lo descrito previamente por Maisel y Muller¹⁵ y Camille Chenevier-Gobeaux.¹⁴ Quizá, el siguiente paso sea encontrar el mejor punto de desempeño diagnóstico de esta prueba (troponina-copeptina) como predictor de muerte a 180 días, como lo reportado por el grupo de estudio CHOPIN,¹⁷ Voors et al. y Kelly et al.^{16,17}

CONCLUSIONES

La cardiopatía isquémica del tipo infarto agudo al miocardio ocupa uno de los primeros lugares de mortalidad en el mundo.

En este estudio se encontró el punto de corte donde el biomarcador de estrés endógeno copeptina (< 10 pmol/L) tiene el mejor desempeño diagnóstico, aunado a este hallazgo se logró obtener un valor predictivo negativo (VPN) de 100%. Lo anterior nos obliga a descartar de manera confiable y precisa un infarto agudo al miocardio en sus etapas iniciales. Bajo este argumento podemos inferir que la prueba de troponina T-copeptina, realizada a la cabecera del paciente, puede ser una importante herramienta diagnóstica cuyo objetivo es descartar IAM en sus etapas iniciales, es decir, desde el momento en que el paciente comienza con los síntomas hasta que se presenta para ser evaluado en el servicio de urgencias (seis horas para este estudio), lo que conlleva a tomar mejores decisiones más oportunas en los servicios de urgencias.

Limitaciones: Se requieren más estudios con una muestra más amplia para poder confirmar estos resultados.

REFERENCIAS

1. Suasnávar P, Soto MG. Dolor precordial asociado a cardiopatía isquémica en el servicio de urgencias de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. *Rev Guatem Cardiol*. 2013; 23 (2): 47-49.
2. World Health Organization Expert Committee. Hypertension and coronary heart disease: classification and criteria for epidemiological studies. Technical report series number 168. Geneva: World Health Organization; 1959, p. 28.
3. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies specific for troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem*. 1992; 38 (11): 2203-2214.
4. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of sub-sequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation*. 1996; 93 (9): 1651-1657.
5. Troponin T and myocardial damage. *Lancet*. 1991; 338 (8758): 23-24.
6. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem*. 1972; 28 (3): 334-339.
7. Land H, Schütz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature*. 1982; 295: 299-303.
8. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006; 52 (1): 112-119.
9. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2010; 14 (1): 203-211.
10. Khan S, Dhillon O, O'Brien R, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation*. 2007; 115: 2103-2110.
11. 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.
12. Carillo-Esper R, De la Torre-León T. Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico. *Med Int Mex*. 2013; 29 (4): 380-387.
13. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (1): 60-68.
14. Chenevier-Gobeaux C, Freund Y, Claessens YE, Guérin S, Bonnet P, Doumenc B et al. Copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction in emergency department. *Int J Cardiol*. 2013; 166 (1): 198-204.
15. Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction. primary results of the CHOPIN Trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INFarction). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (2): 150-160.
16. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Hartmann O et al. C-terminal provaso- pressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTI- MAAL study. *Eur Heart J*. 2009; 30 (10): 1187-1194.
17. Kelly D, Squire IB, Khan SQ, Quinn P, Struck J, Morgenthaler NG et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail*. 2008; 14 (9): 739-745.
18. Sebbane M, Lefebvre S, Kuster N, Jreige R, Jacques E, Badiou S et al. Early rule out of acute myocardial infarction in ED patients: value of combined high-sensitivity cardiac troponin T and ultrasensitive copeptin assays at admission. *Am J Emerg Med*. 2013; 31 (9): 1302-1308.
19. Martínez-Sánchez C, Martínez Reding J, Arias Mendoza A y cols. Epidemiología de los SICA en México Intersistemas 2004, 2008, RENASICA 2005.
20. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66: 472-481.
21. García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Martínez-Bermúdez P, Azpiri-López JR, Autrey-Caballero A, Martínez-Sánchez C y cols. Treviño RENASICA II Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos. *Arch Cardiol Mex*. 2005; 75 (Supl. 1): S6-S19.



Competencias y desempeño de laboratorios clínicos en la determinación de ácido úrico

Acosta-García Edgar J,*,† Peñate Eloina,‡,§,|| Ruiz-Alfonzo Ornela M,‡,§
Rojas-Figueredo Eliagnis D,‡,§ Berrueta-Ávila Alina‡,§

Palabras clave:

Precisión, intralaboratorio, interlaboratorio, sesgo, error total.

Key words:

Accuracy, intralaboratory, interlaboratory, bias, total error.

* Ph. D. en Nutrición. Instituto de Investigaciones en Nutrición de la Universidad de Carabobo (INVESNUT).

† Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Bioanálisis, Departamento de Ciencias Básicas.

‡ Licenciada en Bioanálisis.

|| Unidad Bioanalítica de Investigaciones Hematológicas (UBIH), Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo.

Correspondencia:
Edgar J Acosta García
Urb. El Remanso, lote 23D, casa 44.
San Diego, estado Carabobo, Venezuela.
Teléfono: 0241-8915640; 0412-0445423.
E-mail:
edgaracosta1357@hotmail.com

Recibido:
19/01/2018
Aceptado:
08/02/2018

RESUMEN

Introducción: Los programas de evaluación externa de la calidad son indispensables para la comparación del desempeño en las determinaciones de analitos entre diferentes laboratorios clínicos. **Objetivos:** Evaluar las competencias y el desempeño de laboratorios clínicos de los municipios Valencia, Naguanagua y San Diego del estado Carabobo, Venezuela, en la determinación de ácido úrico. **Material y métodos:** El trabajo fue no experimental, descriptivo y transversal en 19 laboratorios. La evaluación fue sobre dos sueros controles de nivel I y II (SCNI y SCNII). La competencia se evaluó con el error total (%ET) y el desempeño mediante el sigma métrico (SM). **Resultados:** La mayor imprecisión interlaboratorio se observó en la determinación de ácido úrico en el SCNI (CV = 30.4%). Sólo tres laboratorios (15.8%) mostraron competencia en la determinación de ácido úrico en los SCNI y SCNII. El mejor desempeño se observó en la determinación de ácido úrico en el SCNI, el cual fue alcanzado por un solo laboratorio, que logró un SM = 9.5 (excelente). **Conclusión:** Se observó un bajo porcentaje de laboratorios clínicos con competencia en la determinación de ácido úrico; entre estos, el mejor desempeño se logró en la determinación de ese analito en el SCNI.

ABSTRACT

Introduction: External quality assessment programs are indispensable for comparing performance in the determination of analytes between different clinical laboratories. **Objectives:** To evaluate the competence and performance of clinical laboratories of the municipalities Valencia, Naguanagua and San Diego of Carabobo state, Venezuela, in determining uric acid. **Material and methods:** The study was not experimental, descriptive and transversal in 19 laboratories. The evaluation was on two control sera, level I and II (CSI and CSII). The competence was assessed with the total error (% TE) and performance by metric sigma (MS). **Results:** The greatest interlaboratory imprecision was observed in the determination of uric acid in the CSI (CV = 30.4%). Only three laboratories (15.8%) showed competence in the determination of uric acid in CSI and CSII. The best performance was observed in the determination of uric acid in the CSI, which was reached by a single laboratory that achieved a SM = 9.5 (excellent). **Conclusion:** We observed a low percentage of clinical laboratories with competence in the determination of uric acid; among these, the best performance was obtained in the determination of that analyte in the SCI.

INTRODUCCIÓN

Los programas de evaluación externa de la calidad (PEEC) se encargan de calificar objetivamente la precisión y exactitud de los resultados obtenidos por los laboratorios clínicos (LC) participantes por medio de un organismo exterior e independiente, a través del cual son estudiados los métodos analíticos utilizados y se definen los parámetros de precisión y exactitud para asegurar el mantenimiento y mejoramiento de la calidad, así como la transferibilidad de los resultados obtenidos en los distintos LC, conociendo de esta forma la competencia de los mismos.¹⁻³ De igual manera, existen estrategias de gerencia como el Seis Sigma, el cual busca

mejorar la calidad de los resultados de procesos al identificar y remover las causas de error minimizando la variabilidad en su manejo. Seis Sigma es considerado un estándar de excelencia para la cuantificación de calidad intralaboratorio.⁴

En el Continente Americano, desde 1947 se han realizado estudios en evaluación externa de la calidad.^{1,5,6} Al respecto, desde finales del siglo pasado y principios del presente, en Venezuela se han desarrollado algunas investigaciones aisladas.^{1,7,8}

Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue evaluar el desempeño de 19 laboratorios clínicos con respecto al ácido úrico en los municipios Valencia, Naguanagua y San Diego del estado Carabobo, Venezuela.

MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación fue de tipo no experimental, descriptiva, de campo y corte transversal. En la evaluación de la determinación de ácido úrico participaron 19 LC privados de los municipios Naguanagua, San Diego y Valencia del estado Carabobo, a los cuales se envió una carta de invitación y aceptación para el PEEC; aquellos que aceptaron fueron codificados con letras del alfabeto, desde la A hasta la S, con el objetivo de mantener la confidencialidad de sus resultados. Del grupo participante en la evaluación, 15 (78.9%) procesaron los SC de forma manual (C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, P, Q, R, S) y cuatro (21.1%) de forma automatizada (A, B, I, O).

Se emplearon sueros controles (SC) comerciales de la casa comercial Wiener Lab; Standatrol S-E de dos niveles. El lote de control empleado fue 1404137860 (Exp.: 2016/04), nivel I: 137860 (Exp.: 2016/04) y nivel II: 137860 (Exp.: 2016/04). Estos controles refirieron las concentraciones del analito estudiado normal (nivel I) y anormal (nivel II). Los SC se reconstituyeron de acuerdo al inserto provisto por la casa comercial y se distribuyeron en alícuotas en tubos de microcentrifugación. De manera inmediata, cada vial se codificó con una letra del alfabeto y un número arábigo desde el uno hasta el tres.

Manteniendo la cadena de frío, se procedió a entregar a cada laboratorio tres SC nivel I (NI) y tres nivel II (NII), en los cuales se determinaron diariamente durante tres días las concentraciones del analito evaluado. De forma adicional, se les entregó un instructivo con las indicaciones para la manipulación de los SC y una planilla de registro de resultados, en la cual también se solicitó el nombre de los equipos y los métodos empleados para la determinación de las concentraciones del analito estudiado.

Análisis estadístico: Se determinaron las medidas de tendencia central, de dispersión y frecuencias. La media consenso (\bar{X}_c) del analito se obtuvo a partir de todas las concentraciones reportadas por los laboratorios participantes, exceptuando aquellas que excedían los límites establecidos por ± 3 DE.⁹ Para el procesamiento estadístico de los resultados obtenidos, se emplearon los programas SPSS 17.0. Las ecuaciones empleadas fueron las siguientes:^{10,11}

$$\begin{aligned} \text{Interlaboratorio} \quad \%CV_{\text{interlab}} &= \left(\frac{DE_{\text{tl}}}{\bar{X}_{\text{tl}}} \right) 100 \\ (\text{IMP}_{\text{interlab}}) \\ \text{IMP} \\ \text{Intralaboratorio} \quad \%CV_{\text{intralab}} &= \left(\frac{DE_{\text{cl}}}{\bar{X}_{\text{tl}}} \right) 100 \\ (\text{IMP}_{\text{intralab}}) \\ \text{Sesgo} \quad \%Sesgo &= \left(\frac{\bar{X}_{\text{cl}} - \bar{X}_c}{\bar{X}_c} \right) 100 \end{aligned}$$

ET

$$\%ET = \%Sesgo + (1.65)\%CV_{\text{intralab}}$$

Donde:

\bar{X}_c : media consenso.

\bar{X}_{tl} : media de la concentración del analito determinada con los resultados de todos los laboratorios participantes.

\bar{X}_{cl} : media de la concentración del analito determinada con los resultados de cada laboratorio participante.

DE_{tl} : desviación estándar determinada con los resultados de todos los laboratorios participantes.

DE_{cl} : desviación estándar determinada con los resultados de cada laboratorio participante.

En la presente investigación, los laboratorios participantes fueron definidos como competentes para la determinación del analito evaluado cuando su ET fue menor o igual a 12.8%; de igual forma, se analizó $\%Imprecisión$ y $\%Sesgo$, los cuales se asumieron como aceptables cuando estuvieron por debajo o igual a 3.7 y 5.5%, respectivamente, de acuerdo con lo establecido por las especificaciones de calidad de la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA).¹²

De forma adicional, a los laboratorios identificados como competentes en la determinación del analito evaluado, se les analizó el desempeño por medio del cálculo del sigma métrico (SM),¹³ a través de la siguiente ecuación:

$$SM = \frac{ET_a - \%Sesgo}{\%CV_{\text{intralab}}}$$

La clasificación del desempeño fue a través de la siguiente escala de valoración:¹³

Valor de SM	Desempeño
≥ 6.0	Excelente
≥ 5.0 y < 6.0	Bueno
≥ 4.0 y < 5.0	Marginal
< 4.0	Pobre

RESULTADOS

De acuerdo con la distribución geográfica, los 19 LC participantes estuvieron delimitados de la siguiente manera: 10 (52.6%) fueron del municipio San Diego, cinco (26.3%) pertenecían al municipio Naguanagua y cuatro (21.1%) al municipio Valencia. Se pudo observar que el $\%CV_{\text{interlab}}$ obtenido para la determinación del analito ácido úrico presente en el cuadro 1 fue más elevado en

el NI, ya que se logró apreciar una mayor variabilidad en comparación con el NII.

El cuadro II muestra la precisión, el sesgo y el error total pertenecientes a cada uno de los laboratorios. Se demostró que para el NI, cinco (26.3%) de los participantes

obtuvieron una **IMP_{intralab}** inferior a los límites estipulados y seis (31.6%) para el sesgo, mientras que para el error total, solo cuatro (21.1%) exhibieron un resultado menor al límite establecido. En cuanto al NII, siete (36.8%) de los laboratorios presentaron resultados aceptables para la **IMP_{intralab}** y seis (31.6%) para el sesgo, en tanto que en el error total, solo tres (15.8%) fueron inferiores a las metas analíticas señaladas. Adicionalmente, sólo tres (15.8%) de los laboratorios evidenciaron competencia en la determinación de los SC en ambos niveles.

El cuadro III muestra un resumen de los laboratorios competentes en cada evaluación según el nivel; se observó que hubo un mayor número de laboratorios con imprecisión aceptable en el NII, pero un mayor número de laboratorios con ET aceptable en el NI. Entre los que obtuvieron una imprecisión aceptable para ambos niveles se encuentran dos laboratorios automatizados (A e I) y dos manuales (L y Q); para el sesgo se observó que dos laboratorios alcanzaron los niveles aceptables en ambos niveles (uno automatizado y uno de procesamiento manual), y en el error total,

Cuadro I. Estadísticos descriptivos de las concentraciones séricas de ácido úrico de todos los laboratorios participantes.

Analito	Nivel	\bar{X}_{tl} (mgdL ⁻¹)	DE_{tl} (mgdL ⁻¹)	Promedio
				%CV interlab
Ácido úrico	I	5.0	1.5	30.4
	II	8.0	2.1	24.8

\bar{X}_{tl} : media de la concentración del analito, determinada con los resultados de todos los laboratorios participantes / DE_{tl} : desviación estándar de la concentración del analito, determinada con los resultados de todos los laboratorios participantes / %CV_{interlab}: %CV interlaboratorio.

Cuadro II. Imprecisión, sesgo y error total de los laboratorios participantes en la determinación de ácido úrico según los niveles ensayados.

Cod	Nivel I			Nivel II		
	IMP _{intralab} < 3.7%	%Sesgo < 5.5%	%ET < 12.8%	IMP _{intralab} < 3.7%	%Sesgo < 5.5%	%ET < 12.8%
A*	2.3⁺	-10.3	14.0	2.1⁺	-14.4	18.0
B*	5.7	15.6	24.9	3.9	23.4	29.8
C	4.6	11.5	19.1	2.7⁺	29.3	33.7
D	5.2	62.5	71.1	4.5	59.2	66.6
E	2.9⁺	8.8	13.5	8.2	1.5⁺	14.9
F	32.9	-32.0	86.3	11.8	-43.9	63.4
G	4.9	4.7⁺	12.8	5.2	-13.3	21.8
H	10.5	25.1	42.4	3.7	13.8	19.9
I*	1.2 ⁺	-1.4 ⁺	3.4 ⁺	3.1 ⁺	-1.7 ⁺	6.7 ⁺
J	37.4	20.3	82.0	15.0	-0.9⁺	25.7
K	4.8	12.2	20.1	3.8	14.6	20.8
L	2.3 ⁺	1.3 ⁺	5.1 ⁺	2.0 ⁺	1.5 ⁺	4.8 ⁺
M	29.9	-74.2	123.5	6.5	-53.8	64.6
N	9.5	-3.5⁺	19.2	6.8	5.8	17.1
O*	7.1	-7.6	19.3	7.1	2.7⁺	14.3
P	5.2	4.0⁺	12.6⁺	2.9⁺	7.4	12.3⁺
Q	3.3⁺	-6.9	12.4⁺	3.6⁺	-16.8	22.8
R	44.8	-0.8⁺	74.6	2.8⁺	-10.9	15.5
S	45.5	-34.7	109.9	8.8	-4.1⁺	18.7

⁺Aceptable según AEFA (2005).⁹ *Procesamiento automatizado.

alcanzaron la meta en ambos niveles uno automatizado y dos manuales.

En el cuadro IV se expone el nivel de desempeño que alcanzaron los laboratorios competentes; se observó que sólo un laboratorio obtuvo un desempeño excelente y únicamente para el NI, mientras que los demás laboratorios competentes alcanzaron niveles entre buenos y pobres.

DISCUSIÓN

En general, se observó una elevada dispersión interlaboratorio en la determinación de ácido úrico en ambos niveles ensayados. La mayor imprecisión interlaboratorio se evidenció en el SC NI. Los resultados obtenidos guardan relación con los reportados por Rodríguez y sus colaboradores (2006), donde también se observó una mayor precisión para la determinación en NII que en NI.³ De acuerdo con la imprecisión total obtenida en el presente estudio, se propone que la transferibilidad de resultados entre los laboratorios de la región no es posible, ya que la variabilidad de los mismos es muy amplia para ser confiable. Esto se repite en la imprecisión intralaboratorio, donde poco más de un tercio de los LC participantes

presentaron precisión dentro de los valores establecidos en el NII y un cuarto refirió resultados aceptables para el NI, por lo que en total sólo una quinta parte logró la meta analítica en ambos niveles.

Con respecto al sesgo, una proporción muy baja (15.8%) de los LC participantes obtuvieron resultados dentro de los valores establecidos en los SC de ambos niveles. Este hallazgo, en conjunto con la imprecisión intralaboratorio, puede ser indicativo de problemas en el control de calidad interno (CCI), lo cual provoca una disminución en la confiabilidad de los resultados. Al comparar estas evidencias con Rodríguez, se observa una marcada diferencia, ya que en su investigación más de dos quintas partes (42.9%) de los LC participantes alcanzaron las metas analíticas trazadas para precisión y exactitud intralaboratorial.³

Cabe considerar que dentro de los errores inherentes al CCI se encuentran problemas en la calibración de los equipos, pipeteo por parte de los analizadores y manejo inadecuado del paciente en la toma de muestra, motivos por los cuales se recomienda evaluar e investigar los factores que pueden producir desviaciones en los análisis en los niveles preanalíticos, analíticos, e inclusive, posta-

Cuadro III. Laboratorios con %IMP_{intralab}, %Sesgo y %ET adecuados según las especificaciones de calidad establecidas para el ácido úrico, de acuerdo con los niveles ensayados.

Analito	Nivel	%IMP _{intralab}	%Sesgo	%ET
Ácido úrico	I	A*, E, I*, L, Q	G, I*, L, N, P, R	I*, L, P, Q
	II	A*, C, I*, L, P, Q, R	E, I*, J, L, O*, S	I*, L, P
	I y II	A*, I*, L, Q	I*, L	I*, L, P

*Procesamiento automatizado.

Cuadro IV. Desempeño de los laboratorios clínicos competentes en la determinación de ácido úrico según los niveles ensayados.

Analito	Nivel	Laboratorio competente	Sigma métrico	Desempeño
Ácido úrico	I	I*	9.5	Excelente
		L	5.0	Bueno
		Q	1.8	Pobre
	II	P	1.7	Pobre
		L	5.6	Bueno
		I*	3.6	Pobre
		P	1.8	Pobre

*Procesamiento automatizado.

nalíticos, e implementar acciones correctivas para mejorar la calidad de la producción analítica.¹

Es importante destacar que la determinación de cualquier analito o marcador biológico requiere de métodos o sistemas que rijan su calidad, para asegurar la confiabilidad de los resultados, ya que los mismos serán de gran utilidad en la interpretación de los procesos metabólicos y moleculares del cuerpo humano.^{1,5} El ácido úrico, analito empleado como marcador en la investigación, es contemplado como parámetro de análisis en el área de diagnóstico y tratamiento de diversas patologías.^{14,15}

De la misma manera, al analizar los laboratorios realmente competentes (21.0%), que reunieron metas analíticas logradas para ambos niveles en sesgo, ET e imprecisión, y evaluando su desempeño a través del parámetro de SM, destaca que sólo uno (5.3%) de este grupo de competentes fue excelente, y sólo para el NI, mientras que en el NII reseñó un desempeño pobre. A pesar de que una quinta parte de los participantes alcanzó el SM, se evidencia que la mayoría tuvo niveles pobres en el mismo y sólo un laboratorio logró un desempeño clasificado como bueno para ambos niveles, por lo que sería considerado como un laboratorio confiable por la constancia en la calidad de los resultados que emite y el único constante para SM en esta investigación. Estos resultados superan a los hallados en la India.¹⁶

El empleo de SM en este tipo de investigación es un concepto innovador en el país, pero necesario para que las exigencias de calidad se adapten a las que están empezando a ser aplicadas a nivel mundial.^{4,16}

La garantía de calidad en los laboratorios de análisis clínicos modernos constituye un componente del servicio prestado que se logrará a través de un sistema de CCI complementado por un PEEC. Este último es de gran importancia para el mejoramiento continuo de la calidad en las determinaciones analíticas realizadas a nivel de los LC de toda la región y aumenta la confiabilidad de los resultados recibidos por el consumidor final.¹⁷

De acuerdo al planteamiento de evaluación a través del SM, se puede constatar que dentro del grupo de laboratorios competentes, la mayoría alcanzó un desempeño deficiente. Se sugiere reevaluar los métodos analíticos aplicados en cada laboratorio en sus determinaciones, ya que a pesar de ser competentes, no todos se desempeñan de forma óptima. En conclusión, no es posible la transferibilidad de los resultados entre los laboratorios clínicos de la entidad carabobeña en cuanto a ácido úrico se refiere, por lo que se recomienda establecer un programa de evaluación externa de la calidad en la región, así como la vigilancia constante y aplicación de mejores metodologías de control de calidad interno.

REFERENCIAS

1. Cruz S, Bozo M, Molero T, Gómez M, Zambrano M, Panunzio A. Desempeño analítico en la determinación de colesterol y triglicéridos en los laboratorios clínicos de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. *Saber*. 2014; 26 (2): 127-135.
2. Sandoval-Vegas MH, Barrón-Pastor HJ, Loli-Ponce RA, Salazar-Criado YV. Precisión en la determinación de glucosa, colesterol y triglicéridos séricos, en laboratorios clínicos de Lima, Perú. *An Fac Med*. 2012; 73 (3): 233-238.
3. Rodríguez E, Ramírez C, Molina L, Rodríguez N, Buela L. Evaluación externa de la calidad en la determinación de ácido úrico en un grupo de laboratorios clínicos de Mérida-Venezuela. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2006; 4 (1): 28-33.
4. Adiga US, Preethika A, Swathi K. Sigma metrics in clinical chemistry laboratory –A guide to quality control. Karnataka, India. *Al Ameen J Med Sci*. 2015; 8 (4): 281-287.
5. Cabutti N. Acreditación de laboratorios clínicos en América Latina. En: Gestión de calidad en el laboratorio clínico. Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005. pp. 251-272.
6. Stull TM, Hearn TL, Hancock JS, Handsfield JH, Collins CL. Variation in proficiency testing performance by testing site. *JAMA*. 1998; 279 (6): 463-467.
7. Guarache H, Rodríguez N. Evaluación externa de la calidad en Bioquímica Clínica en laboratorios clínicos de Cumaná-Sucre. *Rev Fac Farm*. 2003; 45 (1): 30-35.
8. Tellería L. Preparación de una muestra control para la implementación de un programa integral de control de calidad en los laboratorios clínicos del Estado Carabobo; 2007 [Internet]. [Consultado 9 Jul 2015]. Disponible en: http://www.uc.edu.ve/uc_empresas/lotti_ver_detalles.php?cod_proyecto=250&cod_area
9. Terrés-Speziale AM. SIX SIGMA: determinación de metas analíticas con base en la variabilidad biológica y la evolución tecnológica. *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2007; 54 (1): 28-39.
10. Westgard JO, Hunt MR. Use and interpretation of common statistical tests in method-comparison studies. *Clin Chem*. 1973; 19 (1): 49-57.
11. González L, Capriotti C. Validación de métodos en el laboratorio bioquímico. Parte I. *Rev Bioanal*. 2006; 20 (2): 14-18.
12. Calafell-Clar R, Barceló-Martín B, Fernández-Pardo E, García-Collia M, Martínez del Olmo S, Moráncho-Zaragoza J et al. Especificaciones de calidad analítica AEFA 2005. *An Clin*. 2005; 30 (3): 99-104.
13. Westgard JO. Quality control. How labs can apply six sigma principles to quality control planning. *Clin Lab News*. 2006; 32: 10-12.
14. Chaudhary NG, Patani SS, Sharma H, Maheshwari A, Jadhav PM, Maniar MA. Application of six sigma for the quality assurance in clinical biochemistry laboratory –a retrospective study. *Int J Res Med*. 2013; 2 (3): 17-20.
15. MedlinePlus [Internet]. Bethesda: U.S National Library of Medicine; 1998 [actualizada 15 Jun 2015, citado 17 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003476.htm>
16. Odden MC, Amadu AR, Smit E, Lo L, Peralta CA. Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64 (4): 550-557.
17. Ug-Guevara G, Rodríguez-Socarrás IP, León-Ramentol CC, Gregorio-Caballero A. Evaluación externa de la calidad mediante la veracidad en las investigaciones de laboratorio clínico. *AMC*. 2014; 18 (4): 359-370.

Error en medicina de laboratorio

García Solís Eduardo*

Palabras clave:
Error, medicina,
laboratorio.

Key words:
Medicine, error,
laboratory

RESUMEN

El error en medicina de laboratorio se presenta por diversas causas, ya sea por omisión, pero nunca por dolo. No obstante, puede ser significativo en la atención médica del paciente y, en ocasiones, puede tener consecuencias catastróficas: un grupo sanguíneo realizado en forma incorrecta al transfundir sangre, una determinación de potasio en una insuficiencia renal para decidir una diálisis, la inadecuada identificación de un parásito o una bacteria para establecer un tratamiento, y una gran cantidad de errores que se pueden presentar en el laboratorio. El médico es humano, y como tal, es fallible; puede tener errores, ya sea por deficiencia en su formación como alumno o como profesional, en su educación continua o en su formación humanista. El médico debe contar con una buena formación científica, técnica y ética. Cuando cometa un error, debe aceptarlo, y de ello quizás obtenga la enseñanza de no volver a repetirlo y darlo a conocer (tal vez esto sea lo más difícil) para que sus colegas no lo repitan.

ABSTRACT

When an error occurs in laboratory medicine, it may be due to omission, but never with intent. However, it may be significant in a patient's care, and sometimes it may have catastrophic consequences: an incorrectly determined blood group when transfusing blood; a determination of potassium in a renal failure, to decide a dialysis; the inadequate identification of a parasite or a bacterium to establish a treatment. A lot of errors can present in the laboratory. Physicians are human, and as such, fallible. A physician may have errors, either due to deficiency in his training as a student, or as a professional in his continuing education or in his humanistic training. The physician must have a good scientific, technical, and ethical training. When an error is made, he should accept it and learn from it in order not to repeat it; he should also make it known (perhaps this is the most difficult), so that his colleagues do not commit it.

* Director ejecutivo,
Comisión de
Bioética del Estado
de Campeche,
Excomisionado de
Arbitraje Médico del
Estado de Campeche.

Correspondencia:
Calle 49 s/n, Altos
del Hospital «Dr.
Manuel Campos»,
Barrio de
Guadalupe, 24010,
San Francisco
de Campeche,
Campeche.
Teléfono:
9818299647
E-mail: egarciasolis@
hotmail.com

Recibido:
16/04/2018
Aceptado:
26/04/2018

El error en medicina de laboratorio se presenta por diversas causas, ya sea por omisión, pero nunca por dolo. No obstante, puede ser significativo en la atención médica del paciente y, en ocasiones, puede tener consecuencias catastróficas: un grupo sanguíneo realizado en forma incorrecta al transfundir sangre, una determinación de potasio en una insuficiencia renal para decidir una diálisis, la inadecuada identificación de un parásito o una bacteria para establecer un tratamiento. Hay una gran cantidad de errores que se pueden presentar en el laboratorio día con día, de ahí la importancia de la capacitación continua y la integración de los sistemas de calidad en el trabajo diario del laboratorio. El médico especialista en medicina del laboratorio, cuando se prepara en las aulas, está enfocado principalmente al conocimiento del organismo humano, ya sea anatómico, bioquímico, fisiológico, embriológico, histológico, farmacológico, clínico o terapéutico, es decir, 95% de su currículo es para prevenir o curar al ser humano. Sólo 5% o menos contempla el

aspecto ético de la medicina; poco se habla del error o equivocarse en medicina.

Cuando se produce un error, éste debe ser dado a conocer y discutido con los profesionales de laboratorio, colegas médicos y autoridades médicas, procurando obtener una enseñanza y no repetirlo más. Para aquellos que piensan que no se puede discutir con los colegas o las autoridades, se deberá establecer una conversación tranquila y veraz, en donde los principios y valores éticos prevalezcan.

Las prácticas de laboratorio se pueden dividir en tres fases: preanalítica, analítica y postanalítica. Las tres fases del proceso total de evaluación pueden ser dirigidas de forma individual para mejorar la calidad. Se sabe que la mayoría de los errores se producen en las fases pre- y postanalítica. En el campo de la medicina de laboratorio, el proceso total de pruebas de tasa de error varía ampliamente de 0.1 a 3.0%.¹ Otros estudios refieren que las tasas de error de laboratorio se han reducido.² Una tendencia similar, en declive, se ha visto,

sobre todo en los errores analíticos. La variabilidad analítica tiene ahora una frecuencia menor a 1/20 de lo que era hace 40 años; los errores analíticos ahora son < 10% de todos los errores.³

La fase preanalítica del proceso de laboratorio es donde la mayoría de los errores se producen. En esta fase pueden ocurrir equivocaciones en solicitudes de laboratorio sin correlación con la sospecha diagnóstica; solicitudes mal llenadas, con datos incompletos, uso de siglas y mala letra, sin correlación clínica; solicitudes sin instrucciones al paciente sobre la dieta previa al análisis; solicitudes sin indicaciones del consumo de medicamentos de uso rutinario, de medicamentos especiales u otros datos importantes; laboratorios que no cuentan con patólogos clínicos para discusiones clínicas, respecto a la medicina de laboratorio y la relevancia médica. El error puede ser cometido por los flebotomistas: un tiempo prolongado de aplicación del torniquete, mal uso del vacutainer o jeringa, homogeneización incorrecta de muestras, errores por confusión de muestras, personal técnico sin conocimientos y habilidad para la toma de muestras. En la fase analítica, puede ocurrir un mal funcionamiento del equipo, muestra con interferencias, fallo no detectado en el control de calidad, procedimiento no seguido, calibradores caducados, falta de mantenimiento de los equipos, mal manejo del equipo. En la fase postanalítica, se puede presentar una validación errónea de los datos analíticos, defectos de transcripción de nombres y análisis solicitados, personal secretarial sin entrenamiento previo, desconocimiento del lenguaje médico y del laboratorio, manejo inadecuado de la solicitud del laboratorio, defectos de comunicación con el paciente, indicaciones de forma incorrecta.

El profesional del laboratorio, cuando ingresa a la universidad, lo hace motivado por ayudar al paciente; sin embargo, con el paso del tiempo, algunos compañeros olvidan esa primicia que tenían de ayudar, y ésta se transforma en comercio. ¿Qué le pasó al joven estudiante, idealista, bien intencionado, que se convierte en un comerciante de laboratorio, además de prepotente y déspota? Ha cambiado, convirtiéndose ahora en la sombra del doctor Jekyll y el señor Hyde, en quienes se han perdido valores y principios por la falta de una cultura bioética, en la que fundamentalmente se busca el bien por el bien. Por ejemplo, cuando llega el profesional del laboratorio a tomar una muestra de sangre, el paciente lo ve llegar con jeringas y tubos, y explicar por qué se le va a extraer sangre; el profesional del laboratorio sólo se limita a pedir que extienda su brazo, y si no es diestro, le hace una venopunción que falla; entonces, sólo pide que extienda el otro brazo, causando con ello angustia, temor.

Esto no debe ser: se le debe explicar al paciente que se le tomará sangre para realizar unos análisis de laboratorio que son importantes para que su médico efectúe un diagnóstico adecuado. Y si falla en la toma de muestra, lo tranquilizará, le explicará que su vena es difícil y procederá a solicitar el apoyo de otro profesional con mayor pericia. En el laboratorio clínico, al no contar con un control de calidad validado, se puede reportar un valor de un resultado falso y causar daño. De ahí la importancia de que el personal de laboratorio esté actualizado en forma constante y sea profesional. El paciente desconoce si un laboratorio cumple con los requisitos que exige un control de calidad, si el citómetro de flujo está bien calibrado para el conteo de los linfocitos CD4/CD8, y de ese resultado depende la terapia antirretroviral que recibirá, o si el laboratorio clínico no está inscrito en un programa externo de control de calidad que valide las pruebas y cumpla con lo establecido, un programa interno de control de calidad que abarque todo el proceso analítico, desde la indicación de las pruebas hasta la interpretación de los resultados, incluyendo el cumplimiento de los requisitos de relevancia médica, trazabilidad metrológica, ética y confidencialidad.

El ser solidarios con el paciente debe ser una obligación, al ofrecer lo mejor de los recursos del laboratorio; esto es, si se encuentra un análisis patológico que tenga que ser validado o propicie otro análisis, que éste se realice sin costo para el paciente. El respeto por el paciente, el médico y el equipo de salud debe estar presente, sin olvidar el respeto por nosotros mismos, piedra fundamental, y la empatía, que en otras palabras, es ponerse en los zapatos del otro. Así como quiero que me traten, debo tratar a los demás. Todos deseamos que nos atienda el mejor profesional del laboratorio, el mejor médico, la mejor enfermera; por ello, nosotros debemos procurar ser siempre los mejores. El profesional en el laboratorio es docente, por lo que exigirá a sus alumnos y colegas, que estén actualizados en conocimiento y habilidades.

En 1990 se publicó el libro *Human error*,⁴ en donde se reconoce de manera explícita que los errores son mucho más frecuentes de lo que podría haberse pensado, y que incluso llegan a producir muertes evitables. Que alguien se puede equivocar es cierto: los médicos son humanos, no son infalibles; pero eso sí, siempre darán lo mejor de ellos mismos. El ser y el deber ser, de acuerdo con lo aprendido, sus deberes y comportamiento se han establecido desde los tiempos de Hipócrates hasta la actualidad, como está plasmado en la Declaración de la Asociación Médica Mundial, que establece el cuidado del ser humano, el no hacer daño, pero poco se habla

del error o equivocarse en medicina. El médico es un ser humano y, como tal, puede tener errores, pero nunca por dolo, ya que siempre busca lo mejor para su paciente. La medicina no es una ciencia exacta, ya lo decía el Dr. Pellegrino,⁵ «la medicina es la más humana de las artes, la más artística de las ciencias y la más científica de las humanidades». Todo acto médico tiene riesgos, desde una aspirina (sangrado) hasta una cirugía compleja como los trasplantes (huésped contra injerto); el deber del médico es minimizar los riesgos, controlarlos hasta donde sea posible y, sobre todo, establecer una comunicación directa con el paciente, que comprenda y consienta lo que se va a realizar en su persona. También, desterrar la idea del paciente de que «la medicina todo lo resuelve y la muerte es un fracaso médico».

El bien jurídico de mayor importancia es la vida humana, así como la salud pública; de ahí se desprende que los médicos tengamos un papel de suprema relevancia para el derecho punitivo, de suerte tal que el Estado presta especial interés en regular la forma en que los médicos desarrollan su actividad profesional, exigiendo del médico una actuación profesional, ética, honesta.

El deber no es nada distinto a la norma, el deber es la norma en relación con el sujeto a quien se prescribe la conducta.

RESPONSABILIDAD PROFESIONAL⁶

La responsabilidad de los médicos se define en la Ley de Profesiones, que establece que los delitos que cometan durante su ejercicio serán castigados por las autoridades competentes bajo los preceptos del código penal (artículo 288).

El Código Penal establece en el artículo 9 «que obra culposamente el que produce el resultado típico, que no previó, siendo previsible, o previó confiando en que no se produciría, en virtud de la violación a un deber de cuidado, que debía y podía observar según las circunstancias y condiciones personales».

La Suprema Corte de Justicia de la Nación⁷ estableció jurisprudencia.

«La responsabilidad penal derivada de culpa o imprudencia debe probarse, pues por cuanto a ella la Ley no consigna ninguna presunción *iuris tantum*, como sucede tratándose de delitos intencionales»

RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL⁸

Falta de normatividad. Si la institución permite que se desarrollen procesos diagnósticos y terapéuticos no establecidos en sus guías diagnósticas, es corresponsable.

Equipos e insumos de mala calidad, con un mínimo de calidad o equipo obsoleto. Responsabilidad institucional.

No cubrir con personal suficiente y capacitado las áreas del laboratorio u hospital, improvisar personal no capacitado. Responsabilidad institucional.

La Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED)⁹ recomienda los siguientes puntos para evitar el error médico:

1. Actualizar continuamente al personal médico; no basta con la formación universitaria o de una residencia médica, pues la ciencia y la tecnología son evolutivas.
2. Mantener una buena relación médico-paciente, informando de los procedimientos, posibles riesgos y accidentes tanto al enfermo como a sus familiares. Es importante tomar en cuenta las opiniones, saberes e inquietudes del paciente y sus familiares para que el médico mejore la toma de decisiones.
3. Participación de los médicos mediante los organismos correspondientes en la creación de leyes y procedimientos aplicables a las demandas por negligencia médica.
4. Ser prudente teniendo un criterio adecuado y una conducta médica que surja del razonamiento y la información, aplicando una medicina asertiva.
5. Reconocer hasta dónde se puede actuar y en qué momento referir al paciente a otro especialista.
6. Ser diligente, cuidadoso y estar verdaderamente al servicio del enfermo considerándolo un todo.
7. Contar con adecuadas condiciones de trabajo, para que los médicos tengan elementos necesarios y otorguen adecuados servicios a los pacientes.
8. Verificar que el expediente clínico cuente con toda la información que fundamente la toma de decisiones médicas, pues en la justicia, lo que no está escrito no existe.

Siguiendo estas recomendaciones, se podrá disminuir el error médico.

La medicina es una ciencia en constante evolución y, sobre todo, porque aun cuando se conozcan las causas de las enfermedades, siempre existirá el factor de reacción individual de cada enfermo.

Recordando al Dr. Ignacio Chávez,¹⁰ «es la confrontación de una confianza, del enfermo, con una conciencia, del médico. No hace falta más, cuidemos de nuestra conciencia y ofrezcamos lo mejor de nosotros para ayudar al enfermo. Un día podemos ser nosotros mismos el enfermo».

REFERENCIAS

1. Gallagher TH, Waterman AD, Garbutt JM, Kapp JM, Chan DK, Dunagan WC et al. US and Canadian physicians' attitudes and experiences regarding disclosing errors to patients. *Arch Intern Med.* 2006; 166 (15): 1605-1611.
2. Garbutt J, Brownstein DR, Klein EJ, Waterman A, Krauss MJ, Marcuse EK et al. Reporting and disclosing medical errors: pediatricians' attitudes and behaviors. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161 (2): 179-185.
3. Gallagher TH, Waterman AD, Ebers AG, Fraser VJ, Levinson W. Patients' and physicians' attitudes regarding the disclosure of medical errors. *JAMA.* 2003; 289 (8): 1001-1007.
4. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds; Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. *To err is human: building a safer health system.* Washington, DC: National Academy Press; 2000.
5. Pellegrino ED. La relación entre la autonomía y la integridad en la ética médica. *Bol Of Sanit Panam.* 1990; 108 (5-6): 379-390.
6. Vázquez R. *Bioética y derecho, fundamentos y problemas actuales.* México: Ed. Fontamara; 2012. p. 95.
7. Jurisprudencia 887 de la Suprema Corte de Justicia de la Nación, publicada en el Apéndice al Seminario Judicial de la Federación, 1917-1995, t. II, materia penal, p. 565.
8. Tena-Tamayo C, Sánchez-González JM, Rivera-Cisneros A, Hernández-Gamboa LE. La práctica de la medicina y la responsabilidad médica. Algunas reflexiones en torno. *Rev Med IMSS.* 2003; 41 (5): 407-413.
9. Revista CONAMED. 2011; 16 (4).
10. Chávez I. *Ideario.* México: Colegio Nacional; 1997.



La idoneidad del Consejo Mexicano de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio (COMPAC)

Santoscoy Tovar Guillermo José*

Por este medio nos es grato informar a la comunidad de los patólogos clínicos y otros profesionales de la medicina de laboratorio que el día 16 de febrero de 2018 se nos entregó el reconocimiento de idoneidad con vigencia 2018-2023 en la XXIII Asamblea General Anual del Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas (CONACEM). Lo anterior representa más de 45 años ininterrumpidos en que nuestro Consejo certifica a los médicos con la especialidad de Patología Clínica.

El Consejo Mexicano de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio (COMPAC) es una asociación integrante del CONACEM que ha cubierto los requisitos necesarios para que este comité le otorgue el aval de idoneidad para los objetivos de certificación y recertificación de médicos especialistas en Patología Clínica. Se fundó en 1973 gracias al trabajo y visión de la Federación Mexicana de Patología Clínica, con el reconocimiento de la Academia Nacional de Medicina.

En 1995 se fundó el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas (CONACEM) con el objetivo de vigilar y regular el correcto funcionamiento de los consejos de especialidad, reconocer la idoneidad de éstos de acuerdo al cumplimiento del estatuto y dictaminar sobre la creación de otros; está formado por representantes de la Academia Nacional de Medicina, la Academia Mexicana de Cirugía y los consejos de certificación de médicos especialistas. Existen 47 consejos que cubren todas las especialidades de la medicina que se practican en México, y a la fecha más de 90,000 médicos de todo el país han sido certificados.

En el año 2011 se publicó en el *Diario Oficial de la Federación* un decreto que reformó

y adicionó diversas disposiciones de la Ley General de Salud; entre ellas, al artículo 81, que se refiere a la certificación de médicos especialistas:

Artículo 81. La emisión de los diplomas de especialidades médicas corresponde a las instituciones de educación superior y de salud oficialmente reconocidas ante las autoridades correspondientes. Para la realización de los procedimientos médicos quirúrgicos de especialidad, se requiere que el especialista haya sido entrenado para llevar a cabo los mismos en instituciones de salud oficialmente reconocidas ante las autoridades correspondientes.

El CONACEM tendrá la naturaleza de organismo auxiliar de la Administración Pública Federal a efecto de supervisar el entrenamiento, habilidades, destrezas y calificación de la pericia que se requiere para la certificación y recertificación de la misma en las diferentes especialidades de la medicina reconocidas por el Comité y en las instituciones de salud oficialmente reconocidas ante las autoridades correspondientes. Los consejos de especialidades médicas que tengan la declaratoria de idoneidad y que estén reconocidos por el CONACEM, están facultados para expedir certificados de su respectiva especialidad médica. Para la expedición de la cédula de médico especialista, las autoridades educativas competentes solicitarán la opinión del CONACEM.

El COMPAC es una agrupación autónoma en la conformación de su estructura y estatutos, que se sujeta a lo que indica el estatuto del CONACEM en lo relativo a los Consejos de Certificación de Médicos Especialistas. Actual-

* Presidente del Consejo Mexicano de Patología Clínica (COMPAC).



Figura 1.



Figura 3.



Figura 2.

mente certifica a más de 90% de los nuevos patólogos clínicos y renueva la vigencia de la certificación cada cinco años a los patólogos clínicos ya certificados por medio de las siguientes actividades:

- Establecer los estándares para la evaluación de la certificación.
- Establecer los procedimientos para la revalidación de la certificación.
- Establecer los parámetros para la calificación de la educación continua.
- Establecer comunicación continua con las unidades médicas formadoras de especialistas.
- Colaborar con las universidades y unidades médicas formadoras de especialistas en la elaboración y/o

modificación de los programas académicos de la especialidad.

- Mantener un registro actualizado de los especialistas certificados y revalidados en patología clínica.
- Colaborar con la autoridad a través del CONACEM.

Los principios éticos del Consejo guiarán la conducta de sus miembros, quienes deberán:

- Asumir el compromiso y la responsabilidad de dirigir nuestros esfuerzos para que, a través de la función de certificación, se mejore la calidad de la atención otorgada por los patólogos clínicos, en beneficio de los pacientes y la sociedad, mediante el cumplimiento de los estatutos del COMPAC, con calidad, eficiencia y respeto a los principios éticos.
- Proceder durante los procesos de certificación, dictámenes e inconformidades con imparcialidad, objetividad y libres de conflictos de intereses, con respeto a la equidad y evitando decisiones influidas por distinciones, privilegios y preferencias personales. Proteger la confidencialidad de los datos personales de los médicos que participen en los procesos de certificación y renovación de la vigencia.
- Respetar la confidencialidad en los procesos de evaluación para la certificación y de sus resultados.
- Actuar con honestidad en las actividades designadas, con apego a la verdad y transparencia en el manejo de los recursos materiales, tecnológicos y económicos.
- Respetar los procesos que el CONACEM realiza para otorgar los certificados de idoneidad.

- f. Actuar con responsabilidad en las actividades asignadas de manera individual o grupal con base en los conocimientos, experiencia y profesionalismo de los miembros del COMPAC.
- g. Propiciar el diálogo ante cualquier controversia que se presente, respetando la dignidad profesional y el apego a la justicia.
- h. Evitar compromisos o acuerdos de índole personal en el manejo y desahogo de asuntos materia del COMPAC.
- i. Conservar la autonomía en el desempeño, manteniendo la independencia, la libertad, y evitando los conflictos de intereses en las decisiones de los miembros, excluyendo cualquier sesgo político, doctrinario, económico o de grupo.

Lo anterior significa el reconocimiento por parte del Congreso General de los Estados Unidos Mexicanos (Poder Legislativo, que incluye las Cámaras de Diputados y Senadores) y del Poder Ejecutivo (depositado en el presidente de la República) de la trascendente e importante tarea que realizan, el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas y los Consejos de Especialidad miembros de este comité y la obligación legal que tienen los médicos especialistas de certificarse y mantener la vigencia de su certificación.

Si usted requiere de mayor información puede consultar la página web del COMPAC:
<http://www.compac.org.mx/>



Consejo Mexicano de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio, AC. Certificación de Médicos Especialistas 2018

Santoscoy Tovar Guillermo José*

El sábado 10 y domingo 11 de febrero de 2018 se realizó el examen de certificación a los médicos que finalizaron el programa de residencia en Patología Clínica en instituciones reconocidas por la Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud (CIFRHS), de acuerdo con la convocatoria publicada en la página <http://www.compac.org.mx>, en la ciudad de Guadalajara, Jalisco, en las instalaciones de la Unidad de Patología Clínica, en concordancia con la Norma Oficial Mexicana NOM-090SSA1-1994 *Para la organización y funcionamiento de residencias médicas*.

En esta ocasión se inscribieron 23 médicos que terminaron su periodo de adiestramiento

en las diferentes sedes del programa; dos que sobrepasaron el periodo máximo de siete años para renovar la vigencia de la certificación por educación continua y otros dos para certificación con más de 15 años de haber egresado de la residencia, como parte del programa de facilitación de la recertificación por examen.

Esta vez, y de acuerdo con las recomendaciones emitidas por la asamblea anual de CONACEM en el año 2016, se realizó un examen especial para médicos especialistas con más de 15 años de haber obtenido su diploma de especialidad y que perdieron la vigencia; esto con la finalidad de que tengan su certificación vigente, de conformidad con la convocatoria aprobada por el pleno del Consejo.

Cuadro I. Número de sustentantes de acuerdo con la sede.

Sede	Ciudad	Sustentantes
Centro Médico «La Raza», IMSS	México	4
Centro Médico «Siglo XXI», IMSS	México	4
Hospital Central Militar	México	3
Hospital Civil «Fray Antonio Alcalde»	Guadalajara	2
Laboratorios Clínicos de Puebla	Puebla	2
Hospital Muguerza	Monterrey	2
Hospital Universitario, UANL	Monterrey	2
Centro Médico ABC	México	1
Hospital Ángeles	México	1
Médica Sur	México	1
Combinada (ABC-Hospital Civil Guadalajara)		1
Recertificación por examen		2
Facilitación de la recertificación por examen		2
	Total	27

* Presidente del Consejo Mexicano de Patología Clínica (COMPAC).

Recibido:
24/04/2018
Aceptado:
03/05/2018

El examen constó de dos partes. La práctica exploró destrezas y habilidades en las áreas de hematología, medicina transfusional, química clínica y microbiología. En esta sección del examen, los profesores examinadores fueron la Dra. Rosa María García Escamilla (hematología), Dr. Pedro Álvarez (medicina transfusional), Dr. José Ramírez

Barragán (química clínica) y Dr. Gilberto Aguilar Orozco (microbiología). El examen se basó en casos clínicos reales para valorar los conocimientos y destrezas de los médicos sustentantes desde la obtención de la muestra, la realización de los estudios necesarios y el reporte de los resultados. Todos los consejeros asistieron a los profe-

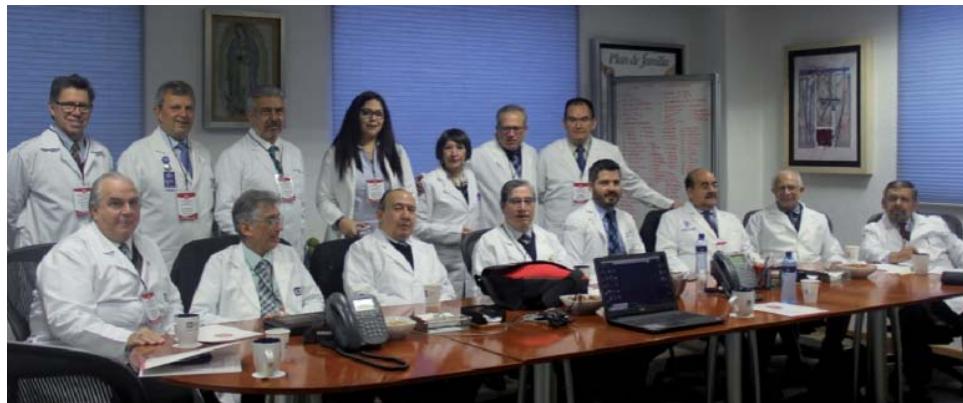


Figura 1.

Miembros del Consejo Mexicano de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio.

Figura 2.

El Dr. Luis Alberto Santoscoy Tovar, coordinador del Comité de Certificación del COMPAC y ML, dando la bienvenida y presentando a los integrantes del consejo, profesores examinadores y sustentantes.



Figura 3.

El Dr. Guillermo Santoscoy Tovar, presidente del COMPAC y ML, dio la bienvenida y agradeció a los profesores la disponibilidad a colaborar, y deseó éxito a todos los sustentantes.



Figura 4.

Los médicos que presentaron el examen de certificación del COMPAC y ML.



Figura 5. Examen práctico de Química clínica.



Figura 6. Examen práctico de Hematología.

sores examinadores en la realización del examen y fueron observadores del proceso.

La segunda parte, la teórica, fue un examen de alrededor de 400 preguntas, en su mayoría, casos clínicos a desarrollar y reactivos de las diferentes áreas que se exploran.

A partir del año 2011, se desarrolló un programa informático que contiene el banco de preguntas por cada

área que se explora; por medio de un sistema aleatorio, se seleccionan las preguntas. Con este programa se puede monitorear en tiempo real el avance de cada sustentante y los resultados finales se tienen al momento. Posteriormente, en asamblea ordinaria, el pleno del consejo recibe un dictamen del Dr. Luis Santoscoy Tovar con los resultados por sustentante y por área, el cual es puesto a consideración para su aprobación.

Instrucciones para los autores

La **Revista Latinoamericana 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 Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio** acepta, en términos generales, las indicaciones establecidas por el *International Committe 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. 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

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 Latinoamericana 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 Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio**, a la dirección electrónica: navarrete.enrique@gmail.com

Los requisitos se muestran a continuación en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en 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

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 contiene 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: _____

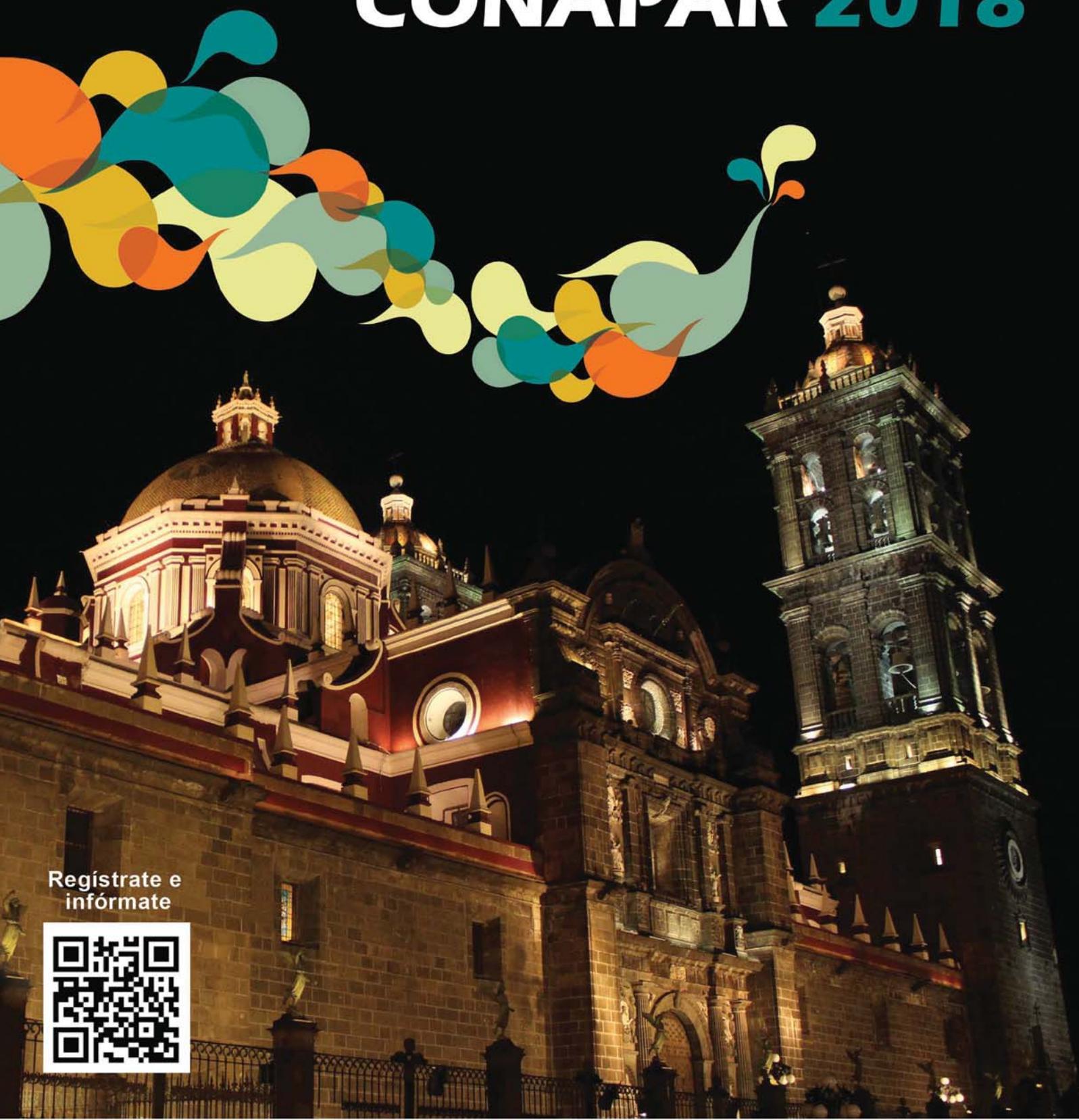
Autor (es): _____

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 Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio**, los derechos de autor serán propiedad de esta revista.

Nombre y firma de todos los autores

Lugar y fecha: _____

XXII Congreso Nacional de Parasitología **CONAPAR 2018**



Regístrate e
infórmate



Sociedad
Mexicana de
Parasitología

**PUEBLA, PUE.
SEPTIEMBRE
26,27,28, Y 29**



Facultad de
Medicina
BUAP

PROGRAMA DEL XXII CONGRESO NACIONAL DE PARASITOLOGÍA 2018

Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
(Calle 13 Sur 2702, Los Volcanes, 72420 Puebla, Puebla)

septiembre 26-29

Miércoles 26 septiembre 2018	Horario	Jueves 27 de septiembre 2018	Viernes 28 de septiembre 2018	Sábado 29 septiembre 2018
CURSOS PRECONGRESO 9:00 a 18:00	8:30 - 15:00	REGISTRO SESIÓN 1 <i>Leishmania</i> Auditorio 1	REGISTRO SESIÓN 2 <i>Helminitos</i> Auditorio 2	REGISTRO SESIÓN 3 <i>Entamoeba</i> Auditorio 3
1) Parasitología Clínica (Curso teórico / Sin límite de cupo / Costo \$300.00) Dr. Raúl Romero Cabelló	9:00 - 11:00			SESIÓN 7 <i>Trichinella</i> Auditorio 1
2) Morfología de parásitos de perros y gatos M. A. C. Pablo Martínez Labat MVZ. Ma. Lilia Lara Rocha (Curso teórico-Práctico / Cupo límite de 20 participantes / Costo \$500.00)	11:00 - 12:00			SESIÓN 8 <i>Plasmodium</i> Auditorio 2
3) Introducción a las herramientas computacionales y su aplicación en la parasitología Dra. Teresa I. Martínez Cuevas M. en C. Alberto Antonio Campos (Curso teórico-Práctico / Cupo límite de 15 participantes / Costo \$500.00)	12:00 - 12:30			SESIÓN 9 Enfermedad de Chagas en Méjico Auditorio 3
REGISTRO 17:00 - 19:00	12:30 - 14:30			
BIEVENIDA 19:00 - 19:30		SESIÓN 1 SESIÓN 2	SESIÓN 3	SESIÓN 13 Arribas de vida libre Auditorio 1
	14:30 - 16:00			SESIÓN 14 Vacunas Auditorio 2
CONFERENCIA	16:00 - 17:30			SESIÓN 15 Fasciola Auditorio 3
PLENARIA INAUGURAL		SESIÓN 4 Nematodos	SESIÓN 5 <i>Trypanosoma</i>	
	17:30 - 19:30			SESIÓN 6 Retos en el Diagnóstico de las Parasitosis en el Laboratorio Químico Clínico Auditorio 3
COCTEL DE BIENVENIDA	19:30 - 20:30			SESIÓN 10 <i>Toxoplasma</i> Auditorio 1
	21:00 - 23:00			SESIÓN 11 Vectores Auditorio 2
				SESIÓN 12 Giardia, Trichomonas y Blastocystis Auditorio 3
				CLASURA Cena Clausura 20:00 horas (Costo adicional)
				CARTELES

<http://smp.cinvestav>

Programa científico y socio-cultural,
formato y registro de trabajos libres e inscripción.

Fechas Importantes

Fecha límite para el envío de resúmenes: 15 de junio

Cuotas de Inscripción

	Hasta el 15 de junio	A partir del 16 de junio
Profesionales socios	\$1,500.00	\$1,700.00
Profesionales no socios	\$2,000.00	\$2,200.00
Estudiantes socios	\$500.00	\$600.00
Estudiantes no socios	\$800.00	\$900.00

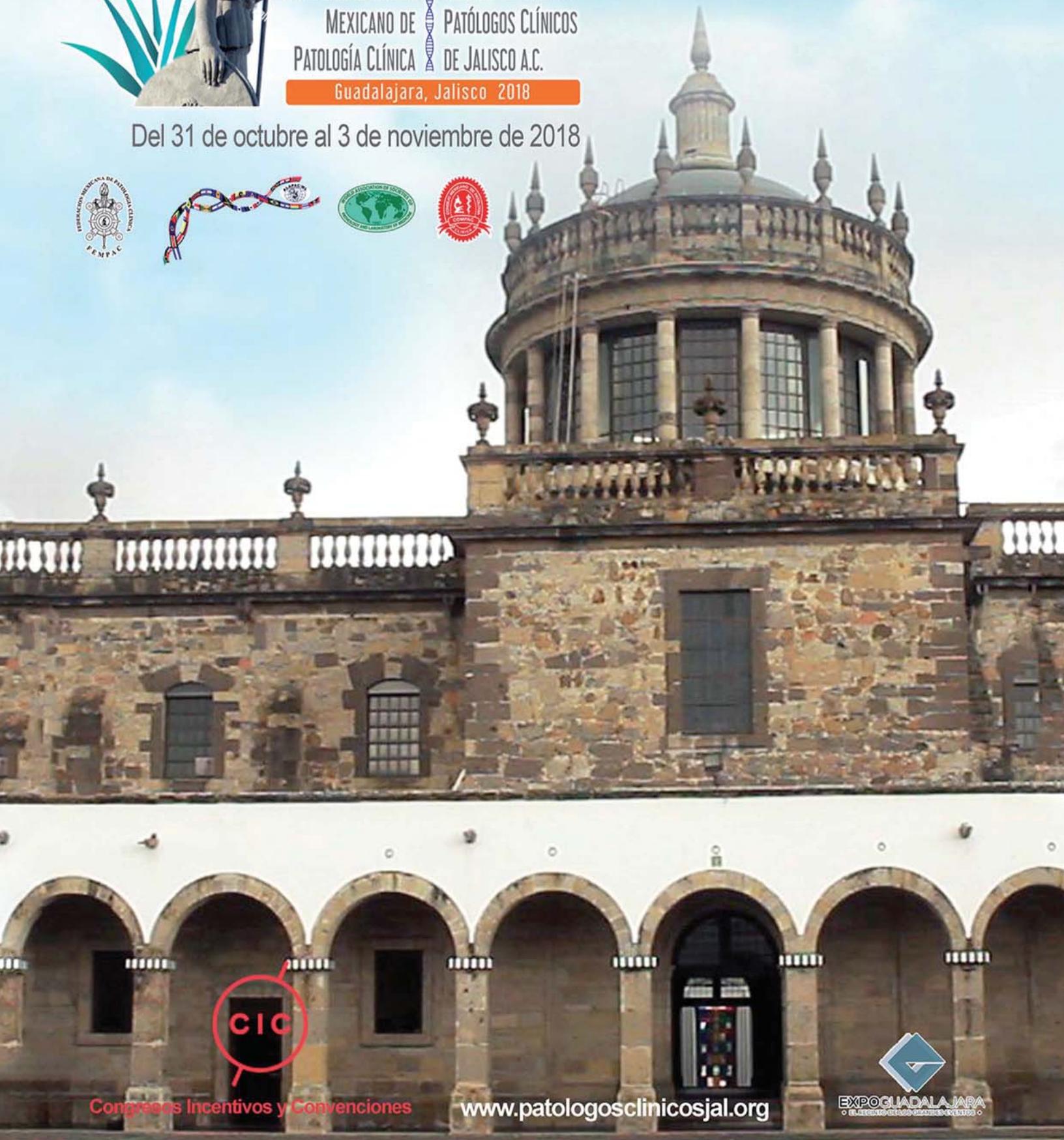


XLVIII

CONGRESO NACIONAL COLEGIO DE MÉDICOS
MEXICANO DE PATÓLOGOS CLÍNICOS
PATOLOGÍA CLÍNICA DE JALISCO A.C.

Guadalajara, Jalisco 2018

Del 31 de octubre al 3 de noviembre de 2018



Congresos Incentivos y Convenciones

www.patologosclinicosjal.org



EXPOGUADALAJARA
• EL FUTURO DE LOS GRANDES EVENTOS •

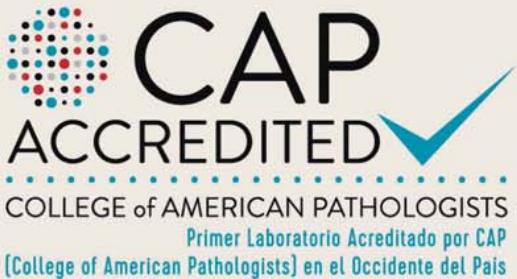


Unidad de
Patología
Clínica

El Laboratorio más confiable

Servicio de Referencia a Laboratorios de todo el País

Procesamiento de pruebas especiales por
la metodología más avanzada



¡COMPARE LA CALIDAD DE NUESTROS SERVICIOS!

Consulte en nuestra página web los resultados de sus pacientes en forma segura, confiable, confidencial y en tiempo real.



Esperamos su visita para que conozca nuestras instalaciones, equipos, sistemas y el departamento de Aseguramiento de Calidad

Laboratorios Centrales:

Av. México 2341 CP 44650, Guadalajara, Jal., México

Laboratorio: Tel. (33) 3669 0310 con 30 líneas

Imagenología: Tel. (33) 3669 0336

Servicio de Referencia: Tel. (33) 3669 0314

lab@upc.com.mx / imagenologia@upc.com.mx

- Agregometría Plaquetaria
- Anatomía Patológica
- Cargas Virales (RT-PCR en Tiempo Real)
- Citología Exfoliativa
- Citometría de Flujo Multiparamétrica
- Contrainmunoelectroforesis
- Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC)
- Electroforesis
- Electroquimioluminiscencia
- Ensayo Fluorescente Ligado a Enzimas (ELFA)
- Ensayo Inmunoenzimático Ligado a Enzimas (ELISA)
- Espectrometría de Absorción Atómica (AAS)
- Espectrometría de Masas en Tandem (MS/MS)
- Espectroscopía de Infrarrojo (IR)
- Genotipos de HIV y HCV
- Hibridación In Situ Fluorescente (FISH)
- Inmunodifusión Radial (RID)
- Inmunoensayo Enzimático (EIA)
- Inmunofijación
- Inmunofluorescencia (IIF)
- Nefelometría
- PCR-LCD Array
- PCR-RFLP
- Quimioluminiscencia
- Radioinmunoanálisis (RIA)
- Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Oligonucleótidos de Secuencia Específica (SSO). LABScan (Luminex)
- Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (PCR Tiempo Real) Cualitativo y Cuantitativo
- Técnica de Inmunoensayo Enzimático Multiplicado (EMIT)
- Turbidimetría
- Transcripción Reversa-Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR) Multiplex. Extensión de Iniciadores Objetivo Específico (TSPE) Multiplex. Luminex xMAP.
- Western Blot



www.upc.com.mx



XXIV

CONGRESO ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE PATOLOGÍA CLÍNICA / MEDICINA DE LABORATORIO

VI CONGRESO PERUANO DE PATOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA DE LABORATORIO

06 AL 08 DE SEPTIEMBRE DE 2018

“DELFINES HOTEL & CONVENTION CENTER” LIMA - PERÚ

EJES TEMÁTICOS:

- Hematología
- Hemostasia y Trombosis
- Inmunología
- Bioquímica
- Banco de Sangre / Medicina Transfusional
- Banco de Órganos
- Calidad
- Acreditación
- Microbiología
- Biología Molecular
- Sistema Informático
de Laboratorio



XXIV

CONGRESO ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE PATOLOGÍA CLÍNICA / MEDICINA DE LABORATORIO

VI CONGRESO PERUANO DE PATOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA DE LABORATORIO

06 AL 08 DE SEPTIEMBRE DE 2018

"DELFINES HOTEL & CONVENTION CENTER" LIMA - PERÚ

PROMOCIÓN 2x1

Costo: US\$ 200.00

VÁLIDO HASTA EL 15 DE MAYO

INFORMES E INSCRIPCIONES:

GRUPO MILENIUM

Telf.: (511) 422 - 4591

Whatsapp: (+51) 981502034

E-mail: informes3@grupomilenium.pe

Dé el primer paso
hacia la automatización
de su laboratorio de
uroanálisis.



Sysmex UC-1000



Disponible ahora el nuevo analizador
semiautomatizado de química de orina

- Versátil y ligero: resultados en menos de un minuto.
- Puede instalarse en cualquier lugar.
- Compacto y fácil de manejar.
- Dos tipos de tira química:
 - MEDITAPE 10S: 10 parámetros (pH, SG, GLU, PRO, BLD, URO, KET, BIL, NIT, LEU)
 - MEDITAPE 12S: 10 parámetros, mas CRE y ALB (relación ALB/CRE y relación PRO/CRE)

!Para más información, haga clic aquí!

*Algunos productos pueden no estar disponibles en su región.

