

ISSN 0185-6014

Revista Mexicana de

Patología Clínica

y medicina de laboratorio

Volumen 67, Número 2 | Abril-Junio 2020

2

Órgano Oficial:

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

Federación Mexicana de Patología Clínica (FEMPAC)





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

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

Nosotros podemos afirmarlo.

Y nuestro **SERVICIO** lo confirma:

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

En **CARPERMOR** podemos afirmarlo...

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



Contenido / Contents

- 68 Editorial. Lo que nos ha enseñado esta pandemia**
Editorial. What this pandemic has taught us
Zamora Palma Alberto
- 69 Uso de valores críticos como herramienta fundamental en la seguridad del paciente por el laboratorio**
Use of critical values as a fundamental tool in the safety of the patient by the laboratory
Criado Gómez Laura, Villanueva Curto Santiago, Olmos Sánchez Isabel Clara, Paniagua Arribas Esther, García García Carmen, Reig Del Moral Jorge, San Miguel Hernández Ángel
- 76 Marcadores serológicos de infección y exposición a la hepatitis B en donantes voluntarios de sangre**
Serological markers of infection and exposure to hepatitis B in voluntary blood participants
Sánchez Frenes Pedro, San José Fina Arelys, Simó Agüero Yoandra, Castillo Monzón Enrique, Sánchez María de Jesús, Nieves Armas Rodney Kidman
- 81 Plaquetoféresis terapéutica para el manejo de trombocitosis esencial, reporte de caso y revisión del método**
Therapeutic plateletapheresis for the management of essential thrombocytosis, case report and review of the method
Guevara-Montero Manuel Alejandro, Pérez-Ong Jade, Vera-Delgado Jorge, Saldierna-Jiménez Eréndira
- 85 Reguladores de la expresión génica en cáncer de tiroides**
Regulators of gene expression in thyroid cancer
Marrero Rodríguez María Teresa
- 89 Nuevo coronavirus: la urgente necesidad de realizar una selección adecuada del ensayo clínico**
Novel coronavirus: the urgent need to make an adequate selection of laboratory assay
Sierra García-de Quevedo Julio, Ramos Coronado Alfonso, Aguirre-Langle Eduardo
- 93 Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada?**
Tuberculosis. Is this pandemic being ignored?
Barba Evia José Roberto
- 113 Anemia aplásica idiopática en un niño de Otuzco, Perú: reporte de caso**
Idiopathic aplastic anemia in a child from Otuzco, Peru: case report
García-Lázaro Pedro, Barón-López Michael

Revista Mexicana de
Patología Clínica
y medicina de laboratorio

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

Directorio

Editor

Dr. Alberto Zamora Palma

Comité Editorial

Área de Bacteriología

Dra. Silvia Giono Cerezo

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

Área de Banco de Sangre y Medicina Transfusional

Dr. Héctor Rodríguez-Moyado

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

Área de Inmunología

Dr. Fernando Antonio Santoscoy Tovar

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

Área de Hematología

Dra. Blanca Stéffano de Perdomo

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

Área de Bioética y Normativa

Dr. Eduardo García Solís

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

Dr. Jorge Manuel Sánchez González.

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

Área de Genética Médica

Dr. Fabio Salamanca Gómez

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

Área de Infectología

Dr. Gustavo Barriga Angulo

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

Área de Micología Médica

Dr. Arturo Rubén López Martínez

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

Área de Parasitología Médica

Dr. Werner Apt Baruch

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

Dr. Raúl Romero Cabello

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

Área de Bioquímica Clínica

Dr. José Roberto Barba Evia

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

Agrupaciones de Patología Clínica



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

Mesa Directiva 2018-2020

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

Agrupaciones integrantes de FEMPAC

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

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



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

Directiva 2017-2019

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



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

Junta Directiva 2018-2020

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

Vicepresidencias

Actividades Gremiales y Coordinación:

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

Control de Calidad y Acreditación:

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

Relaciones Industriales:

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

Planes Futuros:

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

Actividades Científicas y Educación:

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

Relaciones Internacionales:

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

Editor de la Revista Mexicana de Patología

Clínica y Medicina de Laboratorio:

Dr. Alberto Zamora Palma (México)

Representante a la WASPaLM:

Dr. Nairo Massakazu Sumita (Brasil)

Miembros Adherentes

Representante de la Asociación Bioquímica Argentina:

Dra. Silvia Morilla (Argentina)

Representante de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas:

Dra. Yaniska Franquiz (Venezuela)

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

Se publica trimestralmente. Suscripción anual en México: \$600.00, para otros países: US\$100.00. Tiraje de 2.000 ejemplares. Derechos reservados conforme a la Ley. Certificado de Licitud de Título Núm. 3023, Certificado de Licitud de Contenido Núm. 1929. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2013-091711535400-102. Publicación periódica. Permiso de Correos PP09-0478.

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

Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa, impresión y acabado por **Graphimedic, SA de CV**,
Tels: 55 8589-8527 al 32. E-mail: emyc@medigraphic.com. Impresa en México.
Coordinación editorial: Dr. José Rosales Jiménez.



www.medigraphic.com/patologiaclinica



Editorial. Lo que nos ha enseñado esta pandemia

Editorial. What this pandemic has taught us

Zamora Palma Alberto*

Durante el transcurso de esta pandemia nos dimos cuenta de que a pesar de la buena o mala educación que hemos recibido en la vida, hacíamos nuestras actividades de manera irresponsable, nos aglomerábamos, tocábamos superficies sin lavarnos las manos, tosíamos y estornudábamos sin tener consideración de la persona que teníamos a un lado.

Aprendimos que no hemos aprendido, es decir, no hemos desarrollado la capacidad de tomar experiencia de las epidemias pasadas y recientes en otros países. Nos dimos cuenta de que no estábamos preparados para enfrentar a un virus que nos enseñara que éramos más ignorantes de lo que pensábamos, que nos tomó por asalto, tal como pasó en su momento con la tuberculosis, el VIH y otros virus respiratorios. De igual manera, nos hizo ver que no sabíamos emplear las herramientas diagnósticas moleculares, a tener miedo nuevamente de hacer necropsias y que no sabíamos usar los nuevos y viejos medicamentos para tratar al nuevo enemigo de la humanidad. Que las personas que trabajamos en el sector de la salud, no somos héroes, que también sentimos terror cuando nos dan el resultado de un examen positivo y que nos morimos más fácilmente que el resto de la población, sin importar el conocimiento acumulado que poseamos, los títulos universitarios, la buena voluntad y el amor que tengamos hacia los pacientes.

Nos enseñó que no basta la riqueza y el poder de los países en el mundo para estar protegido contra los nuevos patógenos, y que los malos ejemplos de los líderes pueden tener consecuencias graves sobre la población.

Aprendimos a valorar la interacción con la humanidad, ¿quién pensaría que sentiríamos tanta tristeza por ver morir a personas que no conocemos, de otras razas y países, cuando antes no los queríamos cerca de nosotros, no queríamos que cruzaran por nuestro país y menos queríamos estrechar su mano?

Aprendimos a extrañar las horas incansables de clases en la facultad y de horas de trabajo en el hospital, el laboratorio o la oficina, en pocas palabras, a extrañar nuestra rutina. A valorar a nuestros seres queridos cuando antes estábamos hartos de tantos abrazos y besos, y que en caso de que uno de ellos entrara a un hospital, era mejor despedirse a tiempo que no despedirse jamás. Comprendimos que deberíamos estar unidos, el personal de salud, de limpieza, el policía, el comerciante, los empresarios, para trabajar en conjunto contra el virus.

Estamos viviendo tiempos difíciles, inéditos y de gran incertidumbre general, no sabemos con exactitud cuándo esto se va a terminar, pero lo que sí sabemos es que inexorablemente lo debemos enfrentar con unión, fuerza e inteligencia por el bien de toda la humanidad.

* Editor de la Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio. Federación Mexicana de Patología Clínica.

Correspondencia:

Zamora Palma Alberto

E-mail:

alberto100@hotmail.com
alberto.zamora@medigraphic.com

Recibido:
15/08/2020
Aceptado:
04/09/2020



Citar como: Zamora PA. Editorial. Lo que nos ha enseñado esta pandemia. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020; 67 (2): 68. doi: 10.35366/95548



Uso de valores críticos como herramienta fundamental en la seguridad del paciente por el laboratorio

Use of critical values as a fundamental tool in the safety of the patient by the laboratory

Palabras clave:

Seguridad del paciente,
laboratorio clínico,
valores críticos

Keywords:

Patient safety, clinical
laboratory services,
critical values.

Criado Gómez Laura,* Villanueva Curto Santiago,*
Olmos Sánchez Isabel Clara,* Paniagua Arribas Esther,* García García Carmen,*
Reig Del Moral Jorge,* San Miguel Hernández Ángel[‡]

* Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid, España.

[‡] Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. Castilla y León, España, Profesor del Master de Seguridad Clínica del Paciente y de la Calidad Asistencial. UNIR.

Correspondencia:

Laura Criado Gómez
Farmacéutica
Especialista en Análisis Clínicos.
Calle Bustamante
Núm. 3, 4º B, 28045,
Madrid.
Tel: 626813975
E-mail: lcriadog@salud.madrid.org

Recibido:
20/04/2020

Aceptado:
15/06/2020

**RESUMEN**

Introducción: La seguridad del paciente es de vital importancia en el ámbito sanitario, en el que se incluye el laboratorio clínico. El aviso de valores críticos forma parte de los procesos postanalíticos, y aparece en los objetivos estratégicos de los Planes de Seguridad del Paciente en todas las comunidades autónomas. El objetivo de nuestro estudio fue mejorar la estrategia de aviso de valores críticos mediante la actualización del protocolo existente a través del consenso con los clínicos, a la vez que fomentar la cultura de seguridad del paciente en la organización. **Material y métodos:** Se difundieron encuestas vía email a los clínicos de atención especializada y atención primaria para realizar el protocolo consensuado con ellos. **Resultados:** Se obtuvieron 57 respuestas en general de todas las especialidades, se desconoce a cuántos clínicos llegó, pero consideramos que fue un bajo número de respuestas, lo que denota falta de implicación en la seguridad del paciente. **Conclusiones:** Se actualizó el protocolo con los nuevos valores, entre los que destacan cambios en los niveles de hiponatremia, hipocalcemia, creatinina, y creatinquinasa (CK). La implementación del nuevo protocolo supondrá mejoras en la seguridad del paciente en el laboratorio clínico.

ABSTRACT

Introduction: Patient safety is of vital importance in the health sector, which includes the clinical laboratory. Notice of critical values is part of the post analytical process and it appears within the strategic objectives of the Patient Safety Plans in all the Autonomous Communities. The aim of our study was to perform an update to our existing protocol by consensus with the clinicians. In addition promoting a culture of patient safety in the organization. **Material and methods:** For this, we carry out surveys for email to primary and specialized care clinicians with different analytes and values, and how and who warn whenever there are. **Results:** 57 responses were obtained in surveys, in general of the all specialties. We know how many people I get, but we consider low number of answers, that translates into lack of involvement in safety culture. **Conclusions:** Updated the protocol with the new values, including changes in the levels of hyponatremia and hypocalcemia, creatinine, and creatinquinase. The implementation of the new protocol will result improvements in the patient safety in the clinical laboratory.

INTRODUCCIÓN

El estudio ENEAS (Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos Ligados a la Hospitalización) estimó que 2.74% de los errores rela-

cionados con la seguridad del paciente tenían que ver con el diagnóstico, dentro de ellos se sitúan los relacionados con el laboratorio clínico, esto es algo que ponen de manifiesto muchas organizaciones internacionales.¹

Citar como: Criado GL, Villanueva CS, Olmos SIC, Paniagua AE, García GC, Reig MJ, San Miguel HA. Uso de valores críticos como herramienta fundamental en la seguridad del paciente por el laboratorio. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020; 67 (2): 69-75. doi: 10.35366/95549

Se estima que 70% de los errores del laboratorio ocurre en la fase preanalítica y 15% en la postanalítica^{2,3} dentro de la fase postanalítica, uno de los aspectos prioritarios, y muy susceptible a errores, es el aviso o la comunicación de los valores críticos.^{4,5}

La definición de valor crítico fue acuñada por Lundberg⁶ en 1972: son los resultados de pruebas diagnósticas que expresan una situación médica que puede poner en riesgo la vida del paciente si no se interviene adecuada y oportunamente, y de ahí la importancia de que sean comunicados al médico solicitante de la analítica de manera inmediata. Es muy importante no llegar a confundir valor crítico con valor de alarma.⁷ En el año 2015, *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) publicó la guía GP47 *Management of Critical-and Significant-Risk Results* donde recomienda usar los conceptos «resultado con riesgo crítico» y «resultado con riesgo significativo» respectivamente para valor crítico y de alarma.⁸ La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) (en el marco de la acreditación de los laboratorios clínicos estadounidenses) también hacen referencia a la importancia de la repercusión que los valores críticos tienen en la seguridad del paciente⁹ y lo valioso que es para ello contar con líderes dentro de la organización que la promuevan.

El aviso de valores críticos es de obligado cumplimiento para todos aquellos laboratorios acreditados por la norma UNE EN ISO 15189, dentro del subapartado 5.8.7 se indica que «el laboratorio debe tener procedimientos para avisar inmediatamente cuando los resultados de los análisis correspondientes a propiedades críticas se encuentren dentro de los intervalos de alarma establecidos» y dentro del subapartado 5.8.8 se indica que «el laboratorio debe definir las propiedades cuyos valores pueden ser alarmantes y los intervalos correspondientes de acuerdo con los médicos clínicos».¹⁰ En la actualidad los laboratorios, aunque no estén acreditados, suelen tener un protocolo de aviso de valores críticos dada la importancia y repercusión del tema.

Aunque el término «valor crítico» es antiguo, a diferencia del término «seguridad del paciente», continúa siendo emergente hoy en día. No existen recomendaciones nacionales ni internacionales sobre el adecuado procedimiento del aviso de valores críticos. Se ha escrito mucho al respecto y finalmente las directrices van todas en la misma dirección: cada laboratorio deberá realizar su propia estrategia, consensuando los valores con los clínicos¹¹ así como la persona a quien se avisa, el medio y el tiempo de aviso.^{4,7,12-14} Se han realizado muchos estudios a través de encuestas, de alguno de ellos se desprenden

directrices:¹³ los valores deben ser verdaderamente críticos (la vida del paciente está en juego y requiere la actuación inmediata por parte del clínico), deben referirse a edad y género, y deben tener efectos sustanciales en la seguridad del paciente. Este último punto es el más controvertido, puesto que no hay suficientes estudios que demuestren el efecto positivo o negativo que el aviso de los valores críticos tiene en los pacientes;^{12,13} pese a la escasa evidencia científica es algo que hoy en día no se pone en tela de juicio.

Es importante, y así lo recoge la norma UNE EN ISO 15189,¹⁰ fijar en el protocolo cómo y a quién se debe avisar. Hay estudios que demuestran que lo más rápido es el aviso telefónico;¹⁴ sin embargo, hay que asegurarse de que el interlocutor lo ha entendido (*read-back*), o en su defecto que conste también por escrito, evitando errores de información verbal,¹⁵⁻¹⁷ y que la persona a la que se comunique la información debe tener capacidad suficiente de discernir y tomar una decisión al respecto del paciente.

La formación y el liderazgo serán elementos imprescindibles para llevar a cabo la estrategia,³ y la cultura de seguridad del paciente mejorará dentro y extensiblemente fuera del laboratorio. Debemos resaltar que dentro de la estrategia de seguridad del paciente del Servicio Madrileño de Salud 2015-2020 aparece la comunicación de valores críticos como uno de sus objetivos.

Por todo ello establecemos los siguientes objetivos para nuestro trabajo:

Objetivo principal

Mejora de la estrategia de aviso de valores críticos mediante la actualización del protocolo del servicio de análisis clínicos del laboratorio programado a través de consenso con los clínicos.

Objetivos secundarios

- Establecer indicadores para monitorizar la estrategia de aviso de valores críticos implantada.
- Fomentar la cultura de la seguridad del paciente en el propio servicio de análisis clínicos y en la organización en clínicos de atención especializada y atención primaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro hospital es un centro público que da cobertura a una población de 150,000 habitantes. Alberga 300 camas de hospitalización, y presenta labores asistenciales, inves-

Tabla 1: Tabla de aviso de valores críticos previos y tras la instauración del nuevo protocolo.

	Valor crítico previo	Nuevo valor crítico
Ácido úrico	> 13 mg/dL	> 13 mg/dL
Aminotransferasas	> 1,000 U/L	> 1,000 U/L (adultos) > 100 U/L (menores 14 años)
Bilirrubina total	> 15 mg/dL (257 mmol/L)	> 15 mg/dL
Calcio, total	< 6.6 mg/dL (1.65 mmol/L)	< 6.5 mg/dL
	> 14 mg/dL (3.5 mmol/L)	> 13.5 mg/dL
Creatinina	> 7.4 mg/dl	> 5 mg/dL
Ck	> 1,000 U/L	> 1,500 U/L
Digoxina	> 2.0 ng/mL	> 2.0 ng/mL
Fósforo	< 1.0 mg/dL (0.32 mmol/L)	< 1.0 mg/dL
	> 9.0 mg/dL (2.9 mmol/L)	> 8.5 mg/dL
Glucosa	< 45 mg/dL	< 45 mg/dL
	> 500 mg/dL	> 400 mg/dL
LDH	> 1,000 U/L	> 1,000 U/L
Magnesio	< 1 mg/dL	< 1 mg/dL
	> 4.9 mg/dL	> 4.9 mg/dL
Potasio	< 2.8 mmol/L	< 2.8 mEq/L
	> 6.2 mmol/L	> 6.5 mEq/L
Sodio	< 120 mmol	< 125 mEq/L
	> 160 mmol/L	> 160 mEq/L
Troponina	> 0.1 mg/L	> 50 pg/mL
Urea	> 214 mg/dL	> 200 mg/dl
TSH		> 50 uUI/mL (adultos) > 10 uUI/mL (< 14 años)

tigadores y docentes. En la actualidad es un hospital de segundo nivel con una elevada carga asistencial. La atención especializada comprende actividades asistenciales, diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación y cuidados así como aquéllas de promoción de la salud, educación sanitaria y prevención de la enfermedad, cuya naturaleza aconseja que se realicen en este nivel.

El laboratorio de análisis clínicos consta de un laboratorio de urgencias (que no será objeto del presente trabajo) y un laboratorio de rutina programado, donde se reciben analíticas de pacientes ingresados y pacientes ambulatorios procedentes de las consultas de atención hospitalaria y de las de atención primaria, en las que se integran

siete centros de salud. El laboratorio programado recibe una media de 700 analíticas diarias entre las secciones de bioquímica básica, hormonas, marcadores tumorales, vitaminas, urianálisis y gastroenterología e inmunología, además de otras pruebas especiales. El laboratorio de hematología y el de microbiología se encuentran separados y tampoco serán objeto del presente estudio. Desde el año 2018 el laboratorio cuenta con certificado mediante la ISO 9001-2015, y se obtuvo un riesgo elevado en uno de los subprocesos: comunicación de valores críticos, la causa fue tener en vigencia un protocolo obsoleto (los valores críticos hasta ese momento se pueden consultar en la *Tabla 1*) y no consensuado con los clínicos. Al ser un riesgo clasificado como muy alto, la respuesta fue disminuir el riesgo mediante una actualización del protocolo en consenso con los clínicos.

Para ello:

Se realizó una encuesta (*Tabla 2*) por un equipo compuesto por facultativos del laboratorio. Se incluyeron datos del modo de aviso (teléfono, email, fax), de la persona a la que hay que avisar (médico, enfermera o administrativo), una pregunta para valorar la importancia que los clínicos le otorgan al aviso de valores críticos (cultura de seguridad), y se encuestaba por 25 magnitudes prefijadas, cada una con dos valores y una opción libre en el caso de que el clínico considerara otro valor fuera de las opciones que les presentábamos. Una vez confeccionada la encuesta se difundió a los médicos de atención especializada por email a través de la dirección médica, y a los de atención primaria a través de la dirección de continuidad asistencial. La encuesta se difundió vía *online*.

Una vez recibidos los resultados, se analizaron entre todos los facultativos del servicio de análisis clínicos. Se realizó una técnica de consenso Delphi para llegar a los resultados finales de aviso de valores críticos.

RESULTADOS

Encuesta sobre valores críticos

Se obtuvieron 57 respuestas a la encuesta. Se desconoce a cuántos clínicos llegó, pues al ser una encuesta *online* la difusión se realizó desde la dirección tanto de atención especializada como de atención primaria.

La muestra tiene una representación mayoritaria en medicina de familia con 35% (n:20) de las respuestas, el resto fue de especialidades médicas, dentro de las cuales aparecen pediatría, medicina intensiva, medicina interna, psiquiatría, urología, digestiva, oncología, etcétera.

Todos los profesionales que respondieron consideran importante el aviso de valores críticos, es decir 100%.

En cuanto a quién es la persona a la que se debería avisar, la gran mayoría, 77% indica que al propio clínico peticionario, y en el caso de no estar disponible 10% indica que al médico de guardia o a la enfermera del paciente, se destaca que 7% indica que debería comunicarse al administrativo del servicio o del centro de salud, el restante 6% no sabe o no contesta.

Si atendemos a cómo prefieren que se les notifique el valor crítico, 58% prefiere la vía telefónica, 23% el email, mientras que el restante 19% indica otras maneras de avisar, por ejemplo, el fax, a través del buscador, si está disponible, o a través de la propia historia electrónica).

En cuanto a los valores críticos *per se*, las respuestas obtenidas pueden observarse en la [Tabla 3](#).

Consenso Delphi entre los facultativos

Se realizó un consenso entre los facultativos del laboratorio, basándonos en nuestro protocolo anterior, y en la encuesta. Mediante el consenso Delphi fueron necesarias tres reuniones para realizar un consenso por unanimidad. Los valores finalmente consensuados fueron los recogidos en la [Tabla 1](#), junto con los valores críticos del protocolo previo. Además se acordó: el modo de proceder antes de avisar que no es objeto de este estudio (comprobación de la muestra, posibles interferencias preanalíticas y analíticas, comprobación del resultado por otro analizador, búsqueda de valores previos en el paciente, etcétera), el modo de aviso y a quién se avisa, todo ello se plasmó en un protocolo normalizado disponible también para los clínicos. Lo más relevante del protocolo se puede ver en la [Tabla 4](#).

Tabla 2: Encuesta a los clínicos.

Perfil del clínico encuestado				
¿A qué especialidad pertenece?				
¿Años de experiencia?	5	10	15	>20
Preguntas relacionadas con el aviso	Sí		No	
¿Considera importante el aviso de valores críticos?	Teléfono		E-mail	
¿Qué vía considera la mejor para el aviso de valores críticos?	Médico	Enfermero	Secretaria	Otro
¿A quién se debe avisar?				Otro
Pruebas a valorar y valor crítico				
Glucosa mg/dL: nivel bajo	40.0		45.0	Otro
Glucosa mg/dL: nivel alto	450.0		500.0	Otro
Sodio mEq/L: nivel bajo	120.0		125.0	Otro
Sodio mEq/L: nivel alto	160.0		165.0	Otro
Potasio mEq/L: nivel bajo	2.5		2.8	Otro
Potasio mEq/L: nivel alto	6.5		6.8	Otro
Creatinina mg/dL: nivel alto	7.0		7.4	Otro
Urea mg/dL: nivel alto	200.0		225.0	Otro
Calcio* mg/dL: nivel bajo	6.5		6.7	Otro
Calcio* mg/dL: nivel alto	13.5		14.0	Otro
Ácido úrico mg/dL: nivel alto	13.0		13.5	Otro
Aminotransferasas U/L: nivel alto	1000.0		1500.0	Otro
Bilirrubina mg/dL: nivel alto	15.0		16.0	Otro
Creatininkinasa U/L: nivel alto	1500.0		2000.0	Otro
Fósforo mg/dL: nivel bajo	0.9		1.0	Otro
Fósforo mg/dL: nivel alto	8.5		9.0	Otro
Digoxina ng/mL: nivel alto	2.0		2.2	Otro
Lactato deshidrogenasa U/L: nivel alto	1000.0		1200.0	Otro
Magnesio mg/dL: nivel bajo	0.9		1.0	Otro
Magnesio mg/dL: nivel alto	4.9		5.3	Otro
Troponina pg/mL: nivel alto	50.0		100.0	Otro
TSH UI/mL: nivel alto	50.0		80.0	Otro

Tabla 3: Respuestas a la encuesta: magnitud y valores.

Magnitud	Valor crítico	Porcentaje de respuestas
Hipoglucemia	< 40 mg/dL	19.6
	< 45 mg/dL	71.4
Hiperglucemia	> 450 mg/dL	68.4
	> 500 mg/dL	10.5
Hiponatremia	< 120 mEq/L	28.1
	< 125 mEq/L	71.9
Hipernatremia	> 160 mEq/L	78.6
	> 165 mEq/L	12.5
Hipopotasemia	< 2.5 mEq/L	42.1
	< 2.8 mEq/L	56.1
Hiperpotasemia	> 6.5 mEq/L	76.8
	> 6.8 mEq/L	16.9
Creatinina	> 5 mg/dL	67.9
	> 7 mg/dL	10.0
Urea	> 200 mg/dL	72.7
	> 225 mg/dL	14.5
Hipocalcemia	< 6.5 mg/dL	65.5
	< 6.7 mg/dL	34.5
Hipercalcemia	> 13.5 mg/dL	79.6
	> 14 mg/dL	18.5
Ácido úrico	> 13 mg/dL	54.9
	> 13.5 mg/dL	39.2
Transaminasas	> 1,000 U/l	71.0
	> 1,500 U/l	5.0
Bilirrubina	> 15 mg/dL	65.5
	> 16 mg/dL	3.0
Creatinquinasa	> 1,500 U/L	64.3
	> 2,000 U/L	16.1
	Otros: 1,000 U/L	19.6
Hipofosfatemia	< 0.9 mg/dL	28.6
	< 1 mg/dL	71.4
	> 8.5 mg/dL	76.4
Hiperfosfatemia	> 9 mg/dL	20.0
Hipomagnesemia	< 0.9 mg/dL	40.0
	< 1 mg/dL	60.0
Hiper magnesemia	> 4.9 mg/dL	75.5
	> 5.3 mg/dL	18.9
LDH	> 1,000 U/L	72.2
	> 1,200 U/L	20.4
Digoxina	> 2 ng/mL	50.9
	> 2.2 ng/mL	47.2
Troponina	> 50 pg/mL	82.7
	> 100 pg/mL	13.5
TSH	> 50 UI/mL	79.6
TSH	> 70 UI/mL	20.4

DISCUSIÓN

Desde el laboratorio estábamos conscientes de que el protocolo previo no tenía en cuenta la opinión de los clínicos, cosa que hoy en día difiere de lo descrito en la bibliografía.^{4,7,14,17}

La encuesta tiene un porcentaje de participación bajo pese a desconocer a cuántos clínicos llegó la encuesta, y pensamos que podría haber sido un punto mejorable en el estudio, si consideramos todos los clínicos de siete centros de salud de primaria y especializada, 57 respuestas son bastante escasas. Por todo esto hay que ir con especial cuidado con las respuestas. Si atendemos a la cultura de seguridad del paciente de la organización, pensamos que se podría medir con la pregunta: ¿Considera de utilidad el aviso de valores críticos? Ya que todos los clínicos que respondieron lo hicieron a esta pregunta con un sí, ¿podríamos afirmar que la cultura de seguridad es buena?, ¿qué están concientizados? Creemos que la baja participación en la encuesta (insistimos, sin saber el número real de los clínicos a los que les llega la encuesta) muestra todo lo contrario, no son conscientes de la importancia que tiene para la seguridad del paciente el correcto aviso de determinados valores críticos en ciertas magnitudes, conclusión concordante con lo publicado al respecto en la literatura.¹⁸ Debemos seguir trabajando para impregnar la cultura de la seguridad del paciente en la organización, pero se necesita un liderazgo que nos acompañe, pues sin él es del todo imposible.

La gran mayoría de las respuestas va a favor del aviso telefónico, coincidente con lo descrito en la literatura;^{15,16} es más rápido e inmediato, pero hay que asegurarse de hacer un adecuado *read-back*,¹⁷ es importante saber lo que entiende la otra persona al otro lado del teléfono. Por el contrario, el aviso por email puede tener la ventaja de que queda escrito y tenemos pruebas de haber realizado el aviso, pero por otro lado nunca tenemos la seguridad de que llega al clínico peticionario en el momento adecuado. Sin embargo, dejamos esta opción cuando no es fácil localizar al clínico a criterio del facultativo y el valor se acerca más a un valor de alerta que a un valor crítico.

En cuanto a los valores consensuados, pocos difieren de los del protocolo previo; sin embargo, el consenso añade credibilidad a esos valores a la vez que los respalda. Lo que se percibe de las respuestas de los clínicos es que siempre se señalan los valores más conservadores, por lo que podríamos pensar que se hace por medicina defensiva, una lacra en el mundo actual de la asistencia sanitaria. Como cambios más destacables en los valores se observan cambios creatinina, hiponatremia, CK, y glucosa.

La bibliografía recomienda que los valores críticos deben quedar reflejados en función de la edad y del sexo,¹³

Tabla 4: Aspectos más relevantes del protocolo final.

Antes de proceder al aviso desde el laboratorio se comprobarán las condiciones idóneas de la muestra por posibles interferencias, y del aparato en el que ha sido procesado, comprobándolo si es necesario. Se valorará además la existencia de valores previos similares en el paciente, valorando a criterio del facultativo si procede el aviso

- ¿Quién informa?

El facultativo responsable de la sección, o en su defecto el facultativo suplente o residente de la sección

- ¿A quién se informa y cómo?

Se informará al clínico peticionario de la analítica, o en su defecto a un médico de la misma especialidad vía telefónica o vía email. Si se realiza vía telefónica siempre se preguntará la identificación de la persona que toma el aviso y nos aseguraremos de que ha recibido correctamente la información (*read-back*)

En el caso de pacientes de atención primaria, si se avisa por email, se comunicará al buzón genérico de la secretaria del centro peticionario. En ese aviso vía email constará: nombre y apellidos del paciente, médico peticionario, día de la extracción y aviso del valor crítico

En el caso de no poder localizar al clínico peticionario de ninguna manera y bajo ningún supuesto de los anteriores, bajo criterio del facultativo de laboratorio se podrá contactar con admisión de urgencias que localizará al paciente directamente para que acuda a urgencias

- ¿Qué se informa?

Identificación del paciente inequívoca (es decir, con número de petición, nombre y apellidos, médico solicitante y fecha de extracción)

Se informa que existen valores analíticos críticos, y que el médico debe consultar la analítica completa en el ordenador.

en nuestro estudio al no responder muchos profesionales de pediatría, únicamente propusimos como mejora valores de TSH y transaminasas diferenciados para los niños menores de 14 años.

La realización del consenso intralaboratorio a través del método Delphi refuerza el resultado final y fomenta la comunicación entre el servicio, estableciendo por último un protocolo por escrito, lo que disminuirá considerablemente la variabilidad a la hora de actuar de los distintos facultativos en cuanto a la forma y modo de avisar o no un valor crítico. La comunicación mejora todas las estrategias implantadas de cara a la seguridad del paciente, y los protocolos hacen lo mismo con la variabilidad de la práctica clínica, minimizándola, y mejorando a su vez los aspectos básicos de la estrategia.

Como indicadores para la valoración y el correcto funcionamiento de la implantación de la estrategia se establecen los siguientes:

- Porcentaje de valores críticos avisados respecto al total de pacientes.
- Porcentaje de valores críticos avisados respecto al total de valores críticos.
- Porcentaje de valores críticos avisados en los que el clínico ejerce una acción en el paciente.
- Porcentaje de valores críticos avisados por email al no poder localizar al clínico y al considerar un valor de alerta más que un valor de alarma.

Consideramos que el laboratorio ha ejercido un papel de responsabilidad y de buen hacer implementando una estrategia o más bien actualizando una estrategia que ya

estaba en vigor mediante el consenso con los clínicos. Además con ello ha fomentado la cultura de seguridad del paciente en el propio laboratorio y se ha hecho extensiva a los departamentos médicos. Y con todo ello hemos cumplido además uno de los objetivos estratégicos que aparecían en el plan de Seguridad del Paciente del Servicio Madrileño de Salud.

REFERENCIAS

1. Sciacovelli L, Plebani M. The IFCC Working Group on laboratory errors and patient safety. *Clin Chim Acta*. 2009; 404 (1): 79-85.
2. Sciacovelli L, Aita A, Padoan A, Pelloso M, Antonelli G, Piva E et al. Performance criteria and quality indicators for the post-analytical phase. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54 (7): 1169-1176.
3. Mc Cay L, Lemer C, Wu AW. Laboratory safety and the WHO World Alliance for Patient Safety. *Clin Chim Acta*. 2009; 404 (1): 6-11.
4. Piva E, Plebani M. Interpretative reports and critical values. *Clin Chim Acta*. 2009; 404 (1): 52-58.
5. Price CP. Editorial: Automated critical value reporting; a contribution to systematization of clinical care and the value of laboratory medicine. *Clin Biochem*. 2014; 47 (13-14): 1161-1162.
6. Lundberg GD. When to panic over abnormal values. *MLO Med Lab Obs*. 1972; 4: 47-54.
7. Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Lugo J, Gutiérrez M, Flors L et al. Alert value reporting: A new strategy for patient safety. *Clin Biochem*. 2013; 46 (3): 245-249.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Management of Critical- and Significant-risk Results 1st Edition CLSI Guideline. GP47. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
9. The Joint Commission, 2017 National Patient Safety Goals, Last access on February 1st, 2017. Available at: https://www.jointcommission.org/lab_2017_npsgs.
10. www.enac.es/c/document/library
11. Campbell CA, Georgiou A, Westbrook JI, Horvath AR. What alert thresholds should be used to identify critical risk results: a systematic review of the evidence. *Clin Chem*. 2016; 62 (11): 1445-1457.

12. Don-Wauchope AC, Wang L, Grey V. Pediatric critical values: laboratory-pediatrician discourse. *Clin Biochem.* 2009; 42 (16-17):1658-1661.
13. Piva E, Pelloso M, Penello L, Plebani M. Laboratory critical values: automated notification supports effective clinical decision-making. *Clin Biochem.* 2014; 47 (13-14): 1663-1668.
14. Lippi G, Mattiuzzi C. Critical laboratory values communication: summary recommendations from available guidelines. *Ann Transl Med.* 2016; 4 (20): 400.
15. Piva E, Sciacovelli L, Pelloso M, Plebani M. Performance specifications of critical results management. *Clin Biochem.* 2017; 50 (10-11): 617-621.
16. Valenstein PN, Wagar EA, Stankovic AK, Walsh MK, Schneider F. Notification of critical results: a College of American Pathologists Q-Probes study of 121 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132 (12): 1862-1867.
17. Lippi G, Giavarina D, Montagnana M, Luca Salvagno G, Cappelletti P et al; SIBioC (Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology); SIMEL (Italian Society of Laboratory Medicine); CISMEL (Italian Committee for Standardization of Laboratory and Hematological Methods); Inter-associative Study Group on the Extra-Analytical Variability of Laboratory Testing. National survey on critical values reporting in a cohort of Italian laboratories. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45 (10): 1411-1413.
18. Don-Wauchope AC, Chetty VT. Laboratory defined critical value limits: how do hospital physicians perceive laboratory based critical values? *Clin Biochem.* 2009; 42 (9): 766-770.

www.medigraphic.org.mx

Marcadores serológicos de infección y exposición a la hepatitis B en donantes voluntarios de sangre

Serological markers of infection and exposure to hepatitis B in voluntary blood participants

Sánchez Frenes Pedro,* San José Fina Arelys,† Simó Agüero Yoandra,§
Castillo Monzón Enrique,|| Sánchez María de Jesús,¶ Nieves Armas Rodney Kidman**

Palabras clave:

Donantes de sangre, pruebas serológicas, virus de la hepatitis B, inmunización, infecciones transmitidas por transfusión.

Keywords:

Blood donors, serological tests, hepatitis B virus, immunization, infections transmitted by transfusion.

* Doctor en Medicina. Especialista de 2º grado en Laboratorio Clínico. Profesor auxiliar. Máster en Salud Pública. Investigador agregado. Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos, Cuba.
† Licenciada en Tecnología de la Salud. Perfil Laboratorio Clínico. Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos, Cuba.
‡ Licenciada en Tecnología de la Salud. Perfil Medicina Transfusional. Profesora instructora. Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos, Cuba.
§ Ingeniero Químico. Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos, Cuba.
¶ Doctora en Medicina. Especialista de 2º grado en Bioquímica

RESUMEN

Introducción: Conocer el comportamiento de marcadores serológicos de infección y exposición al virus de la hepatitis B (VHB) en donantes de sangre constituye una manera de apreciar los resultados del Programa Nacional de Inmunización y ponderar de manera indirecta la seguridad de la sangre para transfusiones. **Objetivo:** Determinar la incidencia del antígeno de superficie (HBsAg) y de los anticuerpos contra el core del virus de la hepatitis B (anti-HBc total) en donantes de sangre a más de dos décadas de la implementación de la vacuna contra ese virus en Cuba. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo con 220 donantes de sangre de la provincia de Cienfuegos, seleccionados de forma aleatoria simple durante los meses de enero a mayo de 2019. Éstos fueron clasificados de acuerdo al sexo, grupos de edades y municipio de procedencia. A todos se les realizaron los ensayos para el HBsAg y anti-HBc total. **Resultados:** No existió ningún caso positivo al HBsAg. La prevalencia de anti-HBc fue de 9.54% (21/220), con incremento significativo con la edad. No se encontró ningún caso de HBsAg y anti-HBc positivo en los individuos nacidos después de la introducción de la vacunación contra el VHB. **Conclusiones:** En los donantes estudiados la prevalencia de marcadores serológicos de la hepatitis B es baja y de cero en aquellos nacidos después de introducida la vacuna contra el VHB. El riesgo de transmisión de ese virus por el uso de transfusiones o hemoderivados debe reducirse, debido a que la población de donantes seguirá sustituyéndose por individuos inmunizados. Todo ello contribuye a la eliminación de la hepatitis B como problema de salud en Cuba.

ABSTRACT

Introduction: Knowing the behavior of serological markers of infection and exposure to hepatitis B virus in blood donors is a way of appreciating the results of the National Immunization Program and indirectly weighing the safety of blood for transfusions. **Objective:** Describe serological markets of the hepatitis B in blood donors. **Material and methods:** A descriptive study was conducted to determine the prevalence of hepatitis B virus (HBV) markers (HBsAg and total anti-HBc) in 220 blood donors from the province of Cienfuegos selected in a simple random way during the months of January to May 2019. **Results:** There was no positive case for HBsAg. The prevalence of anti-HBc was 9.54% (21/220), with a significant increase with age. No cases of HBsAg and anti-HBc positive were found in individuals born after the introduction of HBV vaccination in the country. **Conclusions:** In the donors studied, the prevalence of serological markers of hepatitis B is low and nil in those born after vaccination against HBV. Therefore, the risk of HBV transmission due to the use of transfusions or blood products must be reduced, because the donor population will continue to be replaced by immunized individuals. All this contributes to the elimination of hepatitis B as a health problem in Cuba.



Citar como: Sánchez FP, San José FA, Simó AY, Castillo ME, Sánchez MJ, Nieves ARK. Marcadores serológicos de infección y exposición a la hepatitis B en donantes voluntarios de sangre. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020; 67 (2): 76-80. doi: 10.35366/95550

Clínica. Profesora auxiliar. Máster en Enfermedades Infecciosas. Investigadora agregada. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba. ** Licenciado en Tecnología de la Salud. Perfil Laboratorio Clínico. Profesor asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba.

Correspondencia:
Pedro Sánchez Frenes
E-mail: pedrosf@jagua.cfg.sld.cu

Recibido:
 16/01/2020
Aceptado:
 30/04/2020

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un importante problema mundial de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo y las pone en riesgo de padecer las secuelas de la infección crónica, como cirrosis y cáncer hepático.¹

No obstante, de acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la puesta en marcha de programas de vacunación contra la hepatitis B en zonas muy endémicas de todo el mundo ha contribuido a la disminución de la prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y de la incidencia de cáncer hepático.¹

Para estudiar la infección por este virus se utilizan parámetros bioquímicos, serológicos, virológicos, morfológicos e histológicos. Debido a que el VHB no crece con facilidad en los cultivos celulares, las pruebas serológicas para la detección de sus antígenos y anticuerpos específicos, así como el ADN viral, son las herramientas más empleadas para el diagnóstico de la infección.²

De ese modo, en la hepatitis B se identifican tres sistemas de antígeno-anticuerpo útiles para el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad: HBsAg/anti-HBsAg (antígeno de superficie de la hepatitis B/anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B), anticuerpos IgM e IgG al HBeAg (anticuerpos contra el antígeno core del virus de la hepatitis

B) y HBeAg/anti-HBeAg (antígeno e del virus de la hepatitis B/anticuerpos contra el antígeno e del virus de la hepatitis B). El comportamiento de estos marcadores serológicos varía en el tiempo, según la evolución de la enfermedad (*Figura 1*).

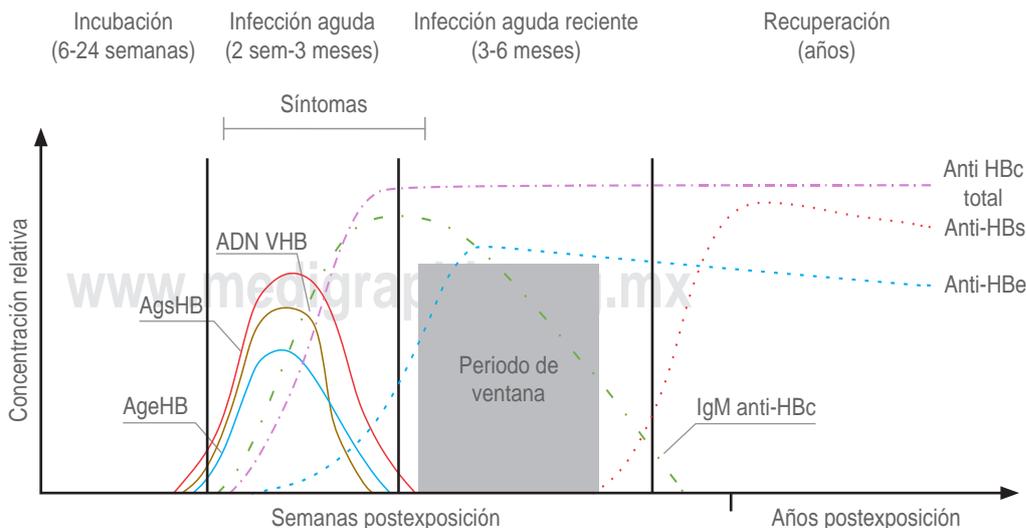
HBsAg. Primer antígeno detectable en sangre luego de la infección. Aparece en el suero desde el periodo de incubación y alcanza su máxima concentración cuando se inician los síntomas y comienzan a elevarse las aminotransferasas. Su detección indica infección, aunque no necesariamente replicación viral. Está presente durante la infección aguda, se vuelve indetectable para aquellas personas que aclaran el virus; pero persiste en la infección crónica. Su permanencia en el suero por más de seis meses define este tipo de infección.

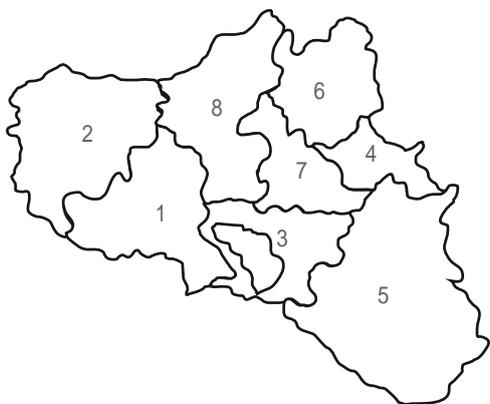
Anti-HBsAg. Son los últimos en aparecer después del comienzo de la infección. Se detectan algunas semanas o meses después de que el HBsAg ya no es detectable. Su presencia indica recuperación clínica y desarrollo de inmunidad.

Anti-HBc. Clase IgM, son los primeros en aparecer y constituyen el marcador más importante en el periodo de ventana inmunológica, durante el cual el HBsAg disminuye a niveles imperceptibles y los anticuerpos anti-HBsAg aún no son detectados por las pruebas serológicas. Se identifican con altos títulos durante la infección aguda y su elevación es evidencia

Figura 1:

Comportamiento de los marcadores del virus de la hepatitis B durante la infección aguda de este virus. Fuente: Microbiología y parasitología médica. Alina Llops y cols.





Municipios	Incidencia anti-HBc total (%)
Aguada (2)	1/19 (5.26)
Rodas (8)	1/13 (7.69)
Palmira (7)	0/4 (0.0)
Lajas (6)	1/14 (7.14)
Cruces (4)	3/31 (9.67)
Cumanayagua (5)	0/12 (0.0)
Cienfuegos (3)	14/118 (11.86)
Abreus (1)	1/9 (11.11)
Provincia	21/220 (9.54)

Figura 2:

Distribución de los donantes de sangre de acuerdo con el municipio de procedencia e incidencia de anti-HBc total. Cienfuegos, 2019.

de este tipo de infección. Cuando los anticuerpos IgM comienzan a declinar, empiezan a detectarse los IgG anti-HBc, que persisten casi siempre de por vida a pesar de no ser anticuerpos protectores, por tanto, pueden estar presentes en todas las personas que han estado expuestas al VHB, tanto en las infecciones resueltas como en las crónicas. La mayoría de los ensayos serológicos disponibles no detectan directamente estos anticuerpos, sino anticuerpos totales anti-HBc.

HBeAg. Aparece en el suero simultáneamente o poco tiempo después del HBsAg y comienza a desaparecer hacia el momento de elevación máxima de las aminotransferasas, cuando los síntomas son más intensos. Es uno de los marcadores de replicación viral activa y, por tanto, de alta infectividad y severidad de la enfermedad.

Anti-HBeAg. Cuando el HBeAg declina, comienzan a detectarse sus anticuerpos, que generalmente persisten por uno o más años luego de la resolución de la infección y cuya presencia se asocia a una reducción de la infectividad del paciente y pronóstico de recuperación, por lo que la seroconversión a anti-HBeAg se toma como punto final del tratamiento.

El mejor indicador de replicación viral activa y alto grado de infectividad es la presencia de ADN del virus en el suero, por lo que se emplean diferentes técnicas de biología molecular para la detección serológica del genoma viral.

En 1992 se introdujo en Cuba la vacuna cubana Heberbiovac HB al Programa Nacional de Inmunización (PNI).³ La estrategia de inmunización seguida por el Ministerio de Salud de Cuba está basada en la vacunación universal de todos los recién nacidos y de los principales grupos de riesgo, por ejemplo los pacientes hemodializados, los hemofílicos, los trabajadores de la salud, entre otros.^{3,4}

Los índices de cobertura vacunal son elevados en el país, oscilan entre 95.4 a 100%. Ello se debe, en lo fundamental, a que más de 99% de los partos son institucionales y atendidos por personal calificado. Esto garantiza que los recién nacidos queden inmunizados en las primeras 24 horas. Luego el esquema de inmunización se continúa en el nivel primario de atención, con la enfermera y el médico de la familia que le aplican tres dosis a los dos, cuatro y seis meses de edad.^{3,4}

Por otra parte, Cuba posee un Programa de Medicina Transfusional establecido desde 1962 y sustentado en la donación voluntaria y altruista de sangre. El número de donaciones de sangre alcanza los propósitos de la OMS de coleccionar entre 30 a 50 donaciones por cada 1,000 habitantes. Se tamiza al 100% de la sangre donada en busca de infecciones

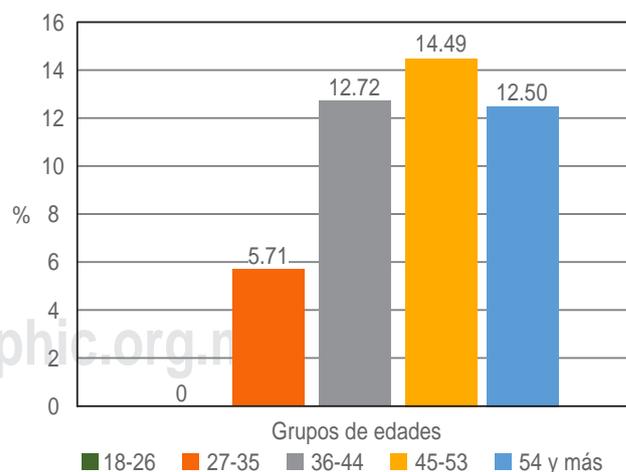


Figura 3: Frecuencia de distribución de la positividad al anti-HBc total en donantes de sangre de acuerdo con los grupos de edades. Cienfuegos, 2019.

Tabla 1: Distribución de los donantes de sangre estudiados de acuerdo al sexo y municipio de procedencia. Cienfuegos, 2019.

Municipios	Mujeres	Hombres	Total
Aguada de Pasajeros	2	17	19
Rodas	1	12	13
Palmira	0	4	4
Lajas	0	14	14
Cruces	2	29	31
Cumanayagua	0	12	12
Abreus	0	9	9
Cienfuegos	3	115	118
Total	8	212	220

transmitidas por la sangre como el SIDA, las hepatitis B y C y la sífilis.⁵⁻⁷

Conocer el comportamiento de marcadores serológicos de infección y exposición al virus de la hepatitis B en donantes de sangre constituye una manera de apreciar los resultados del PNI y ponderar de manera indirecta la seguridad de la sangre para las transfusiones.

El presente estudio se realizó con el propósito de describir la incidencia de estos marcadores serológicos y su distribución de acuerdo con grupos de edades, sexo y procedencia a más de dos décadas de la implementación de la vacuna contra el virus de la hepatitis B en Cuba.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo realizado durante los meses de enero a mayo de 2019 en el Banco de Sangre Provincial de Cienfuegos.

Muestra: por muestreo aleatorio simple fueron seleccionadas 220 muestras de suero procedentes en igual cantidad de donantes de todos los municipios de la provincia.

Los donantes fueron clasificados de acuerdo al sexo (masculino, femenino), grupos de edades (18-26, 27-35, 36-44, 45-53, 54 y más) y municipio de procedencia de los donantes de acuerdo con la división política administrativa de la provincia de Cienfuegos vigente en Cuba.

Estudios serológicos: se emplearon los diagnósticos UMELISA HBsAg Plus y UMELISA anti-HBc total. (Tecno SUMA, Centro de Inmunoensayo, La Habana, Cuba).⁸

Análisis estadístico: los datos obtenidos fueron expresados en números absolutos y porcentajes utilizando tablas y figuras.

Ética: en este trabajo se siguieron las pautas de la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos.⁹

RESULTADOS

El grupo de estudio se conformó con predominio de los hombres y del municipio de Cienfuegos, aspecto esperado por estar representado en mayoría, aunque de todos los territorios de la provincia se incluyeron muestras (*Tabla 1*).

Todos los donantes de sangre estudiados en esta serie de casos mostraron resultados negativos para el HBsAg (0/220). Mientras que la prevalencia de anti-HBc total, marcador de exposición del VHB, fue de 9.54% (21/220).

Según los municipios estudiados y en orden de frecuencia se detectó la mayor prevalencia de anti-HBc total en el municipio de Cienfuegos (11.86% [14/118]), Abreus (11.11% [1/9]), Cruces (9.67% [3/31]), Rodas (7.69% [1/13]), Aguada (5.26% [1/19]) y Palmira y Cumanayagua con 0% con 0/4 y 0/12, respectivamente (*Figura 2*).

Esta fluctuación en la frecuencia de la detección del anti-HBc total entre los diferentes territorios de la provincia con preferencia en el municipio capital podría atribuirse a diferentes causas. Entre ellas podría estar condicionado por los patrones demográficos que pueden observarse en Cienfuegos, donde residen individuos de diferentes municipios y a la mayor representación de individuos procedente de este municipio incluidos en el estudio. Según el sexo, la prevalencia del marcador de exposición al VHB fue similar entre ambos sexos (femenino 12.5% y masculino 9.43%).

La prevalencia de anti-HBc se incrementó significativamente con la edad. Es notorio que en los grupos etarios de 18 a 26 no existió ningún caso con anti-HBc total positivo. Mientras que en los de 45-53 años (14.49%) y 54 y más (12.50%) mostraron las mayores incidencias.

Como refieren otras investigaciones, la tendencia del anti-HBc total incrementa con la edad, lo cual pone en evidencia los índices acumulados y residuales de exposición natural al virus (*Figura 3*).

CONSIDERACIONES FINALES

La prevalencia de marcadores serológicos de la hepatitis B es baja en donantes de sangre provenientes del municipio de Cienfuegos, ésta tiende a ser cero en donantes nacidos después de introducida la vacunación contra el VHB.

La estrategia de vacunación contra el VHB establecida en Cuba parece haber contribuido a los resultados obtenidos en la investigación. Estos predicen una reducción importante del riesgo de transmisión del VHB por el uso de transfusiones o hemoderivados, pues la

población de donantes se mueve en el tiempo y quedará sustituida por los individuos inmunizados al nacer con Heberbiovac HB.

Sin duda, todo ello contribuirá a la eliminación de la hepatitis B como un problema de salud en Cuba.

Limitaciones del estudio. No haber identificado la presencia de ADN viral en la sangre de individuos con HBsAg negativo como vía para identificar la hepatitis B oculta.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses para ninguno de los aspectos que se relacionan en esta investigación.

REFERENCIAS

1. OPS. La hepatitis B y C bajo la lupa. La respuesta de salud pública en la Región de las Américas 2016 [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2016. [Citado 20 Jul 2017]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31447/9789275319291-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
2. Valdivia Álvarez IY. Detección y confirmación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B por ultramicroelisa de nueva generación [Tesis doctoral]. La Habana: Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Centro de Inmunoensayo; 2013.
3. López Ambrón L, Egües Torres LI, Pérez Carreras A, Galindo Santana BM, Galindo Sardiña MA, Resik Aguirre S et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962-2016. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2018 [citado 30 dic 2019]; 42: [aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34905/v42e342018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Muzio V, Quiñonez Y, Quintana M. Vacuna cubana contra la hepatitis B, impacto de un producto biotecnológico en la salud pública. En: Rojas Ochoa F. *Vacunas Cuba 1959-2008*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. pp. 133- 137.
5. Pérez Ulloa LE. Programa Nacional de Sangre. Comité hospitalario de Medicina Transfusional. En: Ballester Santovenia JM, Alfonso Valdés ME, Bencomo Hernández AA, Macías Abraham C. *ABC en medicina transfusional. Guías clínicas*. 2a ed. La Habana: Instituto de Hematología e Inmunología; 2016. pp. 179-182.
6. OPS. Guía para establecer un sistema nacional de hemovigilancia [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2017 [citado 2 Nov 2019]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/33882/9789275319468-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. CECMED. Regulación No. M 74-14. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de sangre [Internet]. La Habana: CECMED; 2014. [Citado 18 Jul 2019]. Disponible en: http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_m_74-14.pdf
8. Centro de Inmunoensayo. Pesquisa de sangre [Internet]. Centro de Inmunoensayo. La Habana, Cuba; 2019. [Citado 16 Ago 2019]. Disponible en: <http://www.cie.cu>
9. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Brasil: Asociación Médica Mundial; 2013. [Citado 20 Sep 2019]. Disponible en: http://conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/Declaracion_Helsinki_Brasil.pdf

www.medigraphic.org.mx



Plaquetoféresis terapéutica para el manejo de trombocitosis esencial, reporte de caso y revisión del método

Therapeutic plateletapheresis for the management of essential thrombocytosis, case report and review of the method

Guevara-Montero Manuel Alejandro,* Pérez-Ong Jade,‡
Vera-Delgado Jorge,§ Saldierna-Jiménez Eréndira^{||}

Palabras clave:

Plaquetoféresis terapéutica, trombocitosis esencial, aféresis.

Keywords:

Therapeutic plateletapheresis, essential thrombocytosis, apheresis.

* Banco de Sangre. Médico Residente de segundo año de la Especialidad de Patología Clínica.
‡ Médico Patólogo Clínico, adscrita al Servicio de Patología Clínica.
§ Gerente de Patología Clínica.
^{||} Jefa del Banco de Sangre.

Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad. Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Manuel Alejandro Guevara-Montero

José de Escandón Núm. 504 Poniente, Zona Centro, Tampico. E-mail: magm_manuel@hotmail.com

Recibido: 19/02/2020

Aceptado: 01/05/2020



RESUMEN

Introducción: Se reporta el caso de un masculino de 82 años de edad, quien acude a nuestro centro presentando una trombocitosis esencial, con cifras plaquetarias $> 2,000 \times 10^3/\mu\text{L}$. El paciente fue tratado por plaquetoféresis terapéutica realizada con un kit de donación. Al término del último procedimiento presentó mejoría. **Objetivo:** Se describen los parámetros utilizados en el equipo de aféresis. **Material y métodos:** Se empleó una máquina de aféresis Amicus® y un kit de donación de plaquetas. **Resultados:** Fue necesario modificar los parámetros de la máquina de aféresis para habilitarla y así lograr realizar el procedimiento, ya que la misma no fue concebida para realizar procedimientos de plaquetoféresis terapéutica, debido a que no permite introducir parámetros patológicos. Se realizaron dos series de seis procedimientos, uno cada 24 horas. Al final de cada serie hubo descenso en el conteo plaquetario y disminución en su sintomatología. **Conclusiones:** Tras la serie de procedimientos se presentó mejoría clínica (disminución de la sintomatología asociada) y por laboratorio (un retorno en las cifras plaquetarias a rangos de normalidad). Debe considerarse este tratamiento como una buena alternativa en sitios que no cuenten con equipos específicos para la realización de plaquetoféresis terapéutica.

ABSTRACT

Introduction: A case of an 82-year-old male is reported, who comes to our center presenting an essential thrombocytosis, with platelet levels $> 2,000 \times 10^3/\mu\text{L}$. The patient was treated by therapeutic plateletapheresis performed with a donation kit. At the end of the last procedure, he presented improvement. **Objective:** The parameters used in apheresis equipment are described. **Material and methods:** An Amicus® apheresis machine, a platelet donation kit, was used. **Results:** It was necessary to modify the parameters of the apheresis machine to enable it and thus achieve the procedure, since it was not designed to perform therapeutic plateletapheresis procedures, because it does not allow the introduction of pathological parameters. Two series of 6 procedures were performed, one every 24 hours. At the end of each series there was a decrease in platelet count and decrease in its symptomatology. **Conclusions:** After the series of procedures, clinical improvement (decrease in associated symptoms) and laboratory (a return in platelet numbers to normal ranges) were presented. This treatment should be considered as a good alternative in sites that do not have specific equipment for the performance of therapeutic plateletapheresis.

INTRODUCCIÓN

La trombocitosis está definida como un recuento plaquetario circulante $> 450 \times 10^9/\text{L}$, con frecuencia es causada por una reacción a sangrado agudo, hemólisis, infección,

inflamación, asplenia, cáncer o deficiencia de hierro.¹ El aumento fisiológico en el conteo plaquetario no predispone a la trombosis o el sangrado.

Por el contrario, las plaquetas en las enfermedades mieloproliferativas, que in-

Cítar como: Guevara-Montero MA, Pérez-Ong J, Vera-Delgado J, Saldierna-Jiménez E. Plaquetoféresis terapéutica para el manejo de trombocitosis esencial, reporte de caso y revisión del método. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020; 67 (2): 81-84. doi: 10.35366/95551

cluyen la trombocitosis esencial, la policitemia vera, la leucemia mieloide crónica, la mielofibrosis primaria prefibrótica y la anemia refractaria con sideroblastos en anillo con trombocitosis marcada, son funcionalmente anormales y la trombocitosis está asociada a eventos trombohemorrágicos.²

La trombocitosis primaria es un trastorno clonal caracterizado por una superproducción autónoma de plaquetas predominantemente. Los factores asociados con la mala supervivencia son: edad > 60 años, anemia, recuento de glóbulos blancos > $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ y antecedentes de trombosis.³

Complicaciones: eventos tromboembólicos arteriales o venosos incluyendo trombosis microcirculatoria, accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, tromboembolismo venoso y pérdida del embarazo en el primer trimestre, ya sea espontáneamente o durante la hipercoagulabilidad situacional, como en una cirugía o embarazo. Las tasas acumuladas de tromboembolismo son de 1.9 a 3% por paciente por año.⁴ También puede conducir a sangrado, que por lo general ocurre en sitios mucocutáneos (raramente gastrointestinal) y afecta de 2-37% de los pacientes. Se cree que los defectos adquiridos en la agregación plaquetaria son los principales mecanismos responsables del riesgo de sangrado.⁵

Los estudios apoyan una correlación entre el sangrado y los recuentos de plaquetas fuera del intervalo normal, así como las elevaciones extremas. El recuento de plaquetas > $1,500 \times 10^3/\mu\text{L}$ se asocia con el síndrome de Von Willebrand adquirido (AvWS).⁶

Tratamiento: la aspirina en dosis bajas está indicada para la tromboprolifaxis en pacientes de bajo riesgo y también es útil para reducir los síntomas vasomotores como cefalea, acúfenos, trastornos oculares y eritromelalgia.⁷ En pacientes de alto riesgo está indicada la terapia de normalización de plaquetas con hidroxiurea, así como interferón- α o busulfán cuando es resistente a la hidroxiurea. Un estudio de pacientes con trombocitosis primaria extrema encontró que el AvWS se normalizó después de la citorreducción, lo que sugiere que la disfunción plaquetaria era al menos parcialmente atribuible a la unión y eliminación del factor de Von Willebrand por el exceso de plaquetas.⁸

La plaquetoféresis terapéutica se ha utilizado para prevenir la recurrencia o tratar el tromboembolismo agudo o la hemorragia en pacientes seleccionados con enfermedades mieloproliferativas y trombocitosis no controlada. Los informes de casos describen una mejoría rápida de las complicaciones isquémicas microvasculares graves que no responden a los agentes antiplaquetarios.

Aunque los mecanismos terapéuticos no están bien definidos, se cree que la citorreducción rápida mejora los factores protrombóticos asociados con las plaquetas disfuncionales. La restauración de un recuento de plaquetas normal corrige la corta vida media en plasma de los multímeros de factor de Von Willebrand grandes con trombocitosis esencial; esto puede ser importante para los pacientes con AvWS y $> 1,500 \times 10^3/\mu\text{L}$ de plaquetas. Los recuentos de plaquetas antes y después del procedimiento deben seguirse de cerca para evaluar la efectividad de la remoción de plaquetas y para guiar los tratamientos posteriores.⁹

Con el tromboembolismo agudo o la hemorragia, el objetivo es la normalización del recuento de plaquetas y el mantenimiento de un recuento normal hasta que la terapia citorreductora surta efecto. El objetivo de la profilaxis de pacientes de alto riesgo que están embarazadas, sometidas a cirugía o después de una esplenectomía debe determinarse caso por caso (por ejemplo, considerando el historial de trombosis o sangrado del paciente en un recuento de plaquetas específico). Sin una historia clínica informativa, un recuento de plaquetas de $600 \times 10^3/\mu\text{L}$, o menos, puede ser suficiente.¹⁰

Se reporta el caso de un paciente masculino de 82 años, originario de Monterrey, Nuevo León, México; grado de escolaridad: profesional, ocupación: jubilado, estado civil: casado, religión: católica, acude por astenia, cefalea y mareo.

Antecedentes de importancia: tabaquismo durante 20 años, dos cajetillas al día, cardiopatía isquémica hace dos años (cuatro stents), adenocarcinoma renal hace 20 años (tratado con nefrectomía), dos episodios de neumonía los dos años previos, úlcera sangrante hace dos años, enfisema pulmonar, hipertensión arterial sistémica hace tres años, diagnóstico de leucemia mieloide crónica BCR/ABL+ y mieloma múltiple, diagnosticados bajo el contexto de alteraciones en los estudios de laboratorio, tratadas con esquema RVD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona).

En tratamiento vía oral con atorvastatina 40 mg c/24 h, alopurinol 300 mg c/24 h, telmisartán + amlodipino 80 mg + 10 mg c/24 h, dexlansoprazol 60 mg c/24 h, bisoprolol 2.5 mg c/24 h, así como furoato de fluticasona + vilanterol 100 μg + 25 μg dos disparos c/24 h, tiotropio + olodaterol 0.226 mg + 0.226 mg dos pulsaciones c/24 h y bromuro de tiotropio 0.226 mg/1 mL solución, una inhalación c/24 h.

A la exploración física: masculino de edad aparente similar a la cronológica, piel y mucosas con palidez de tegumentos, eritromelalgia, se palpa tumor

menor a 2 cm de diámetro periumbilical (hernia umbilical ya conocida), se palpa esplenomegalia grado II, resto normal.

Inicia su padecimiento actual tres días previos a su ingreso, al presentar de manera insidiosa disnea de pequeños esfuerzos, sin agravantes, la cual mejora con broncodilatadores, acompañada de astenia, cefalea y mareo. Niega fiebre, pérdida de peso, hiporexia, cambios en hábito intestinal o síntomas irritativos urinarios, persistiendo con dicha sintomatología, motivo por el cual acude a valoración.

Durante su estancia se solicitan estudios de laboratorio, los cuales muestran: hemoglobina 9.1 g/dL, hematocrito 28.1%, leucocitos $16.13 \times 10^3/\mu\text{L}$ con porcentual normal, plaquetas en $2,324 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Dados los conteos plaquetarios, se realiza diagnóstico de trombocitosis esencial (secundaria a leucemia mieloide crónica), por lo que se interconsulta a hematología, quien ofrece tratamiento con hidroxiurea vía oral en dosis de 2 g c/8 h, sin presentar mejoría, por lo que se solicita interconsulta a patología clínica para la realización de plaquetoféresis terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Abordaje. Patología clínica (Banco de Sangre): se empleó un equipo de aféresis Amicus® 4R4580 y un kit de aféresis AMICUSX6R2312. El paciente contaba con un catéter Mahurkar, el cual se utilizó como vía de extracción y retorno. Para conectar el kit al paciente fue necesario hacer una adaptación de las vías del kit, se realizó una conexión estéril con un Flebotek® quirúrgico, ya que el kit es unipunción.

Los parámetros empleados durante el procedimiento fueron: hematocrito en 30%, recuenta plaquetaria en $600 \times 10^3/\mu\text{L}$, rendimiento plaquetario de 12 concentrados, líquido de almacenamiento de 100 mL de plasma, volumen plaquetario medio de 5 fL. Se realizaron dos series de seis procedimientos, uno cada 24 horas.

RESULTADOS

Medias de los distintos parámetros analizados a lo largo de los procedimientos: el volumen de sangre total procesado, media de 3,314 mL. Disminución plaquetaria, media de $438.25 \times 10^3/\mu\text{L}$. Eficacia en la colecta plaquetaria, media de 40.69%. Pérdida de hemoglobina, la media se estimó en 0.21 g/dL.

No se presentaron reacciones adversas durante los procedimientos. Se inició el tratamiento con una cuenta de $2,324 \times 10^3/\mu\text{L}$ y al término de la primera serie de

procedimientos se llegó a una cuenta de $485 \times 10^3/\mu\text{L}$. Del mismo modo, el paciente presentó una disminución en su sintomatología (astenia, eritromelalgia, cefalea, mareo).

En un segundo ingreso, acudió con la misma sintomatología y un recuento plaquetario de $2,061 \times 10^3/\mu\text{L}$. Se le realizó una segunda serie de procedimientos, obteniendo como resultado una cuenta de $385 \times 10^3/\mu\text{L}$ y mejoría clínica, de la cual no ha presentado recaída.

DISCUSIÓN

La aféresis plaquetaria terapéutica es un procedimiento de categoría II (tratamiento de segunda línea) por la ASFA (*American Society for Apheresis*) en caso de ser sintomática o primaria, y categoría III (no ha sido establecido el rol óptimo de este procedimiento de aféresis para esta patología, por lo que se recomienda individualizar) en casos asintomáticos o como profilaxis. En ambos casos el grado de recomendación dado por la ASFA es 2C (baja recomendación/poca evidencia o estudios de baja calidad), lo que nos indica que en ambas situaciones son necesarios un mayor número de estudios acerca de la patología para poder llegar a recomendarlo a todos los pacientes.

En nuestro caso, tras ambas series de procedimientos, se presentó mejoría clínica (disminución de la sintomatología asociada) y por laboratorio (un retorno en las cifras plaquetarias a rangos de normalidad). Debe considerarse este tratamiento como una buena alternativa en sitios que no cuenten con equipos específicos para la realización de plaquetoféresis terapéutica.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society. ¿Qué causa la leucemia mieloide crónica? [Internet]. [citado el 26 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/causas-riesgos-prevencion/que-lo-causa.html>
2. Castro Ríos M, Heller P, Kornblihtt L, Larripa I, Marta R, Martín C et al. Guía Diagnóstica Terapéutica. Trombocitemia esencial. Sociedad Argentina de Hematología; 2010.
3. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connolly-Smith L, Delaney M et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue: therapeutic apheresis-guidelines 2016. *J Clin Apheresis*. 2016; 31 (3): 149-338.
4. Hall JE, Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 13ª ed. Madrid: Elsevier; 2017.
5. McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. Philadelphia: Saunders Elsevier; 1823.
6. Información sobre la trombocitemia esencial [Internet]. [citado el 30 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_essentialprimarythrombocythemia.pdf

7. Ángel Mejía G, Ángel Ramelli M. Interpretación clínica del laboratorio. 7ª ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2006.
8. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connolly-Smith L, Delaney M et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher.* 2016; 31 (3): 149-162.
9. Trombocitosis [Internet]. [citado el 30 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2013/ms134j.pdf>
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC; 2008.

www.medigraphic.org.mx

Reguladores de la expresión génica en cáncer de tiroides

Regulators of gene expression in thyroid cancer

Marrero Rodríguez María Teresa*

Palabras clave:

Microácido ribonucleico, líneas celulares, cáncer de tiroides.

Keywords:

Micro ribonucleic acid, cell lines, thyroid cancer.

* Licenciada en Biología. Investigadora auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

Correspondencia:

Lic. María Teresa Marrero Rodríguez
Instituto Nacional de Endocrinología
Calle 29 y D. Plaza,
CP 10400, La Habana,
Cuba.

E-mail: mariat.marrero@infomed.sld.cu

Recibido:
02/07/2020

Aceptado:
10/09/2020



RESUMEN

El estudio de los mecanismos de regulación mediados por microácidos ribonucleicos ha arrojado resultados alentadores aplicables en el diagnóstico del cáncer. **Objetivo:** Estudiar el patrón de expresión de miR146b-5p y miR221-3p en líneas celulares de carcinoma de tiroides y su posible utilidad para el diagnóstico diferencial de estos tipos de tumores. **Material y métodos:** Se realizó un estudio de expresión de los microácidos ribonucleicos miR146b-5p y miR221-3p en líneas celulares de cáncer de tiroides BCPAD y 8505c. Se realizaron ensayos de reacción en cadena de la polimerasa reverso transcriptasa (PCR-RT) y PCR reverso transcriptasa cuantitativa (PCR-RTq). Se utilizó el test U de Mann-Whitney para comparar el nivel de expresión entre las líneas celulares ($p < 0.05$). Se encontraron diferencias significativas en la expresión de microácidos ribonucleicos entre las diferentes líneas celulares, el miR146b se expresó de forma significativa en la línea celular BCPAD, mientras que la expresión de miR221-3p fue significativamente mayor en la línea celular 8505. **Conclusiones:** Los perfiles de expresión de microácidos ribonucleicos estudiados se manifestaron de forma significativa en las líneas celulares de tumores tiroideos, por lo que pueden constituir nuevos biomarcadores para el diagnóstico del cáncer de tiroides.

ABSTRACT

The study of regulatory mechanisms mediated by micro ribonucleic acids has yielded encouraging results applicable in the diagnosis of cancer. **Objective:** To study the expression pattern of miR146b-5p and miR221-3p in thyroid carcinoma cell lines and its possible utility for the differential diagnosis of these types of tumors. **Material and methods:** An expression study of micro ribonucleic acids miR146b-5p and miR221-3p was performed in thyroid cancer cell lines BCPAD and 8505c. Reverse transcriptase polymerase chain reaction (PCR-RT) and quantitative reverse transcriptase PCR (PCR-RTq) assays were performed. The Mann-Whitney U test was used to compare the level of expression between cell lines ($p < 0.05$). Significant differences were found in the expression of micro ribonucleic acids between the different cell lines, miR146b was significantly expressed in the BCPAD cell line, while the expression of miR221-3p was significantly higher in the 8505 cell line. **Conclusions:** Expression profiles of micro ribonucleic acids studied manifested themselves significantly in thyroid tumor cell lines, so they may constitute new biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer.

INTRODUCCIÓN

Uno de los avances recientes más sorprendentes en biología celular y molecular lo constituye la descripción de nuevos mecanismos de regulación de la expresión génica por parte de los microácidos ribonucleicos (miARN).¹

Los miARN son estructuras moleculares de 20-22 nucleótidos con actividad postranscripcional que están implicados en la regulación de la expresión génica, se ha puesto de manifiesto su participación en distintas funciones fisiológicas y patológicas, tales como la apoptosis, la proliferación y la diferenciación celular, lo que demuestra su funcionalidad como genes

Cítar como: Marrero RMT. Reguladores de la expresión génica en cáncer de tiroides. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020; 67 (2): 85-88. doi: 10.35366/95552

supresores de tumores o como protooncogenes en la carcinogénesis.¹

Está ampliamente aceptado que la desregulación de los miARN juega un papel crítico en la carcinogénesis. El primer caso conocido de cáncer humano asociado con la desregulación de estas moléculas fue de leucemia linfocítica crónica. Más tarde, se encontró que muchos miARN tienen vínculos con algunos tipos de cáncer y de ahí que se les denomine «oncomirs». Algunos miARN se pueden comportar como genes supresores de tumores.²

El análisis del perfil de expresión de los miARN en neoplasias humanas ha revelado la presencia de perfiles de miARN para cada neoplasia, lo cual indica a los miARN como excelentes herramientas para el diagnóstico y pronóstico del cáncer.³

Se ha encontrado una serie de miARN implicada en cada una de las etapas de desarrollo del cáncer. Esto se debe posiblemente a dos factores: primero, que los miARN están regulados por oncogenes o genes supresores de tumor,^{4,5} por lo que son elementos importantes en el desarrollo tumoral; y en segundo lugar, se ha evidenciado que un gran número de miARN identificados en tejidos tumorales tiene dianas similares a los oncogenes o a los genes supresores de tumor, modulando las vías de expresión de estos genes, con lo que adquieren gran importancia en el entendimiento del desarrollo tumoral.⁶

Estudios recientes intentaron evaluar los perfiles de expresión de miARN específicos en el cáncer de tiroides, demostrando que la expresión persistente de miARN puede ser crucial para mantener la tumorigénesis. Sin embargo, aunque la expresión diferencial de moléculas de miARN diferentes ha sido reportada en cáncer de tiroides, los resultados en la literatura son inconsistentes.^{7,8}

Tomando en consideración los aspectos antes expuestos, se propuso en este trabajo como objetivo estudiar el patrón de expresión de miR146b-5p y miR221-3p en líneas celulares de carcinoma de tiroides y su posible utilidad para el diagnóstico diferencial de estos tipos de tumores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de la expresión de miARN en líneas celulares de cáncer de tiroides.

Líneas celulares estudiadas:

- BCPAD: células de cáncer papilar de tiroides (CPT).
- 8505c: células de cáncer anaplásico de tiroides (CAT).

MicroARN estudiados:

- miR146b-5p y miR221-3p.

Cultivo celular

Para el cultivo de las líneas celulares se utilizó el medio de cultivo DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) suplementado con SFB (suero fetal bovino) al 10%, penicilina/estreptomina al 1%, fungisona al 0.4% y 50 µg/mL de ácido ascórbico, con una atmósfera de 5% de CO₂ a 37 °C.

Cuantificación de ARN

El ARN total fue aislado de las células utilizando el reactivo TRIzol (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), siguiendo las instrucciones del proveedor. La concentración del ARN y su pureza se analizó midiendo la absorbancia a 260 y 280 nm en un espectrofotómetro (NanoDrop, Thermo Fisher Scientific Inc).

Se realizaron ensayos de reacción en cadena de la polimerasa reverso transcriptasa (PCR-RT) para la síntesis de ADN complementario (ADNc) de cadena simple de miARN y para la cuantificación la PCR reverso transcriptasa cuantitativa (PCR-RTq), para los cuales se utilizaron los NCode™ y los kits qRT-PCR (Invitrogen). La síntesis de ADNc se realizó a 37 °C durante 60 min, y la reacción se terminó por incubación a 95 °C durante 5 min.

La reacción de PCR-RTq incluyó un ciclo de 15 min a 95 °C seguido de 40 ciclos, en el que cada ciclo consistió en 15 s a 94 °C, 30 s a 55 °C y 70 °C durante 30 s, y un ciclo de 95 °C durante 1 min, 55 °C durante 30 s y 95 °C a 30 s.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de comparación de U de Mann-Whitney para comparar la expresión de los microARN entre las líneas celulares. La diferencia fue considerada significativa para un valor de $p < 0.05$.

Prueba U de Mann-Whitney: prueba no paramétrica aplicada a dos muestras independientes. Utilizada para comparar dos grupos de rangos (medianas) y determinar

Tabla 1: Mediana de los niveles de expresión de miR146b-5p y miR221-3p en líneas celulares de cáncer de tiroides ($p < 0.05$).

Línea celular	miR146b-5p (mediana)	p	miR221-3p (mediana)	p
8505C	0.59		1.65	
BCPAD	1.15	0.0000	0.82	0.0046

que la diferencia no se deba al azar (que la diferencia sea estadísticamente significativa).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la literatura se plantea que la desregulación de miARN es un evento importante en la transformación de células tiroideas.⁹ Los perfiles de expresión de los miARN dependen del tipo de tumor,¹⁰ ya que la mayoría de ellos se expresan de forma tejido-específico y además difiere entre el tejido normal y el neoplásico.⁹

Estudios recientes han demostrado que la expresión de miARN en tumores de tiroides es importante para distinguir tumores malignos de benignos y que los diferentes histotipos de cáncer de tiroides muestran una expresión de miARN diferentes.^{11,12}

Como se muestra en la *Tabla 1* se encontró una sobreexpresión significativa del miR146b-5p en la línea celular BCPAD de CPT, mientras que en la línea celular 8505C de CAT fue significativa la expresión de los miR221-3p, resultados que coinciden con la literatura. El miR146b-5p ha sido descrito como el miARN expresado con mayor frecuencia en CPT, relacionando su mayor expresión con una mayor agresividad del tumor.¹³

El miR-146b está codificado en dos lugares diferentes, el 5q33 para el miR-146a y el 10q24 para el miR-146b. Ambos se encuentran sobreexpresados en el CPT, también en la variante folicular y en otros tumores no papilares. En la literatura se plantea que el miR146b-5p está sobreexpresado en CPT, distinguiendo de forma confiable este tipo de cáncer del carcinoma folicular (CFT) y de las lesiones benignas.^{11,14}

Las familias miR-221 y miR-222 tienen una mayor expresión en tumores de peor pronóstico, como es cuando hay un mayor tamaño tumoral, invasión capsular, vascular o linfática o presencia de metástasis.¹⁵ En el *Cancer Genome Atlas*¹⁶ las familias de miR-221 y miR-222 se asociaron con tumores menos diferenciados como el CAT, éste se caracteriza por niveles elevados de miR-17 y miR-221/222, resultados simi-

lares se obtuvieron en esta investigación en la que a pesar de que se encontró expresión en ambas líneas celulares estudiadas, fue significativamente mayor en la línea celular 8505.

CONCLUSIONES

Los perfiles de expresión de microARN estudiados se manifestaron de forma significativa en las líneas celulares de tumores tiroideos, la expresión del miR146b-5p fue más significativa en el cáncer papilar del tiroides, mientras que en el cáncer anaplásico fue el miR221-3p, por lo que pueden constituir nuevos biomarcadores para el diagnóstico del cáncer de tiroides.

REFERENCIAS

1. Tang JT, Fang JY. MicroRNA regulatory network in human colorectal cancer. *Mini Rev Med Chem.* 2009; 9: 921-926.
2. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6: 857-866.
3. Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci.* 2006; 103: 2257-2261.
4. Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating mi-croRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci.* 2010; 101 (10): 2087-2092.
5. Roth C, Rack B, Müller V, Janni W, Pantel K, Schwar-Zenbach H. Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; 12 (6): 1186-2766.
6. Allegra A, Alonci A, Campo S, Penna G, Petrungaro A, Gerace D et al. Circulating microRNAs: new bio-markers in diagnosis, prognosis and treatment of cancer. *Int J Oncol.* 2012; 41 (6): 1897-1912.
7. Yu S, Liu Y, Wang J et al. Circulating MicroRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2084-2092.
8. Fuziwarra CS, Kimura ET. MicroRNA deregulation in anaplastic thyroid cancer biology. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 743450.
9. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (5): 1600-1608.
10. Marini F, Luzi E, Brandi ML. MicroRNA role in thyroid cancer development. *J Thyroid Res.* 2011; 2011: 407123.
11. Sheu SY, Grabellus F, Schwertheim S, Worm K, Broecker-Preuss M, Schmid KW. Differential miARN expression profiles in variants of papillary thyroid carcinoma and encapsulated follicular thyroid tumours. *Br J Cancer.* 2010; 102 (2): 376-382.
12. Shen R, Liyanarachchi S, Li W, Wakely PE Jr, Saji M, Huang J et al. MicroRNA signature in thyroid fine needle aspiration cytology applied to "atypia of undetermined significance" cases. *Thyroid.* 2012; 22 (1): 9-16.
13. Pallante P, Battista S, Pierantoni GM, Fusco A. Deregulation of microRNA expression in thyroid neoplasias. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10 (2): 88-101.
14. Chen YT, Kitabayashi N, Zhou XK, Fahey TJ 3rd, Scognamiglio T. MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2008; 21 (9): 1139-1146.

15. Wójcicka A, Kolanowska M, Jażdżewski K. Mechanisms in endocrinology: MicroRNA in diagnostics and therapy of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174 (3): R89-R98.
16. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014; 159 (3): 676-690.

www.medigraphic.org.mx



Nuevo coronavirus: la urgente necesidad de realizar una selección adecuada del ensayo clínico

Novel coronavirus: the urgent need to make an adequate selection of laboratory assay

Sierra García-de Quevedo Julio,* Ramos Coronado Alfonso,† Aguirre-Langle Eduardo§

Palabras clave:

Coronavirus,
SARS-CoV-2,
ensayo clínico.

Keywords:

Coronavirus,
SARS-CoV-2,
clinical trial.

* Jefe del Servicio de Inmunoanálisis de la Unidad de Patología Clínica.
† Médico Residente de Patología Clínica de 2do año. Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González». Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León.
§ Director General, Asesores Especializados en Laboratorios, S.A. de C.V. Puebla, Puebla.

Correspondencia: Julio Sierra García-de Quevedo

Av. México Núm. 2341,
Col. Ladrón de Guevara, 44650,



RESUMEN

La pandemia del SARS-CoV-2 ha inundado el mercado de pruebas serológicas que, por su reciente fabricación, no han sido probadas en ensayos multicéntricos, estudios comparativos, poblacionales y de validación en su precisión clínica. La selección de la prueba que mejor se adapte a las necesidades de salud poblacional y a los recursos de cada laboratorio es una necesidad prioritaria, por lo que el Comité Evaluador de Pruebas Inmunológicas (CEPI) del Consejo Mexicano de Empresas de Diagnóstico Médico (COMED) ha elaborado una guía para facilitar la selección de la prueba. Es necesario tomar en cuenta las regulaciones sanitarias nacionales e internacionales, tipo de muestra, especificaciones preanalíticas comunes a los ensayos clínicos, especificaciones de desempeño y evaluación de la precisión. Este algoritmo ha sido evaluado por diferentes integrantes de CEPI con al menos 12 insertos diferentes, concluyendo que en la práctica diaria es una herramienta útil para la mejor selección del inmunoensayo.

ABSTRACT

The SARS CoV-2 pandemic has flooded the market with serology diagnostic tests, that due to their recent fabrication, have not been tested in multicentric trials, comparative studies, population studies and clinical precision validation studies. Selecting a test that better adapts to the needs of the population health, as well as the resources of every laboratory, has become a primary necessity. Therefore, Immunological Test Evaluating Committee (CEPI) represented by the Mexican Counsel of Diagnostic Enterprises (COMED) has elaborated a guide to facilitate selecting a test by taking into consideration national and international sanitary regulations, type of sample, pre-analytical specifications common to the clinical assays as well as performance and precision evaluations. This algorithm has been evaluated by multiple members of CEPI, assessing at least 12 different inserts concluding that in daily practice, it is a useful tool for the best selection of the immunoassay.

La reciente pandemia del SARS-CoV-2 ha venido a inundar el mercado de pruebas serológicas de diferentes marcas comerciales que por su reciente fabricación aún no han sido probadas en ensayos multicéntricos, estudios comparativos, poblacionales o de validación de su precisión obtenida en el terreno clínico.

Estas pruebas han sido desarrolladas en dos vertientes: serológica y moleculares. Existen más de 250 marcas registradas y más de 600

ensayos clínicos diferentes registrados por la Fundación para la Innovación de Nuevos Diagnósticos (FIND) de Ginebra, Suiza.¹ La organización *Global Preparedness Monitoring Board*, organización paralela a la OMS, ha destinado una partida de \$500 millones de dólares para el desarrollo de pruebas diagnósticas de los 8 billones encaminados a mitigar el impacto que la pandemia del SARS-CoV-2² ha ocasionado en los sistemas de salud de los diferentes países afectados. Por lo tanto, es de

Cítar como: Sierra GQJ, Ramos CA, Aguirre-Langle E. Nuevo coronavirus: la urgente necesidad de realizar una selección adecuada del ensayo clínico. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2020; 67 (2): 89-92. doi: 10.35366/95553

Guadalajara, Jalisco,
México.
Tel: (33) 3669-0310
E-mail: julio.sierra@
upc.com.mx

Recibido:
30/06/2020
Aceptado:
07/09/2020

suponerse que el desarrollo y la afluencia de nuevas pruebas seguirán adelante.

La presión social con base en el derecho a la salud y a la información que ejerce la sociedad, aunada a la presión económica ocasionada por el n-COVID, demandan cada vez más la implementación de pruebas «rápidas» en los laboratorios clínicos que se enfrentan con la dificultad de tomar una decisión bajo el desconocimiento del rendimiento de los nuevos ensayos autorizados o no por el estado de emergencia.

Se comprenderá la selección de la prueba que mejor se adapte a las necesidades de salud poblacional y se adecúe a los recursos de cada laboratorio se vuelve prioritaria. Para ello, realizar un análisis exhaustivo partiendo de la fase preanalítica con la información disponible es indispensable. Analizar su indicación clínica y metodología empleada, conocer su precisión y concordancia obtenidas por el fabricante y la adecuada descripción en la interpretación del resultado son la base para el éxito al momento de la implementación de la prueba.

Ante esta necesidad, el Comité Evaluador de Pruebas Inmunológicas (CEPI) del Consejo Mexicano de Empresas de Diagnóstico Médico (COMED) ha elaborado una guía de ayuda para facilitar la selección de la prueba acorde a los recursos del laboratorio. La guía toma en cuenta la aprobación del organismo regulatorio y de otros organismos, algunos aspectos de la fase preanalítica con base en la información del fabricante y sus características de desempeño y el desempeño obtenido *in situ*. Son cinco rubros con diferentes indicadores en forma de algoritmo. Cada rubro tiene requisitos indispensables que deben cumplirse para seguir adelante. Si éstos no se cumplen al final de la evaluación o no cumple con los estándares de calidad de cada laboratorio no vale la pena su implementación (*Anexo 1*). El primer paso se refiere a las regulaciones sanitarias nacionales e internacionales con que cuente la prueba. El segundo paso contempla el tipo de muestra y otras posibilidades de aplicación. En el tercer paso se establecieron 11 especificaciones preanalíticas indispensables comunes a toda prueba con un grado mínimo de calidad.³ Las especificaciones de desempeño en cuanto a su precisión y concordancia se establecen en un cuarto paso y

por último valorar la precisión o exactitud, que debe ser acorde a la del fabricante.

Algunos requisitos son indispensables para poder pasar a la siguiente fase. Por ejemplo, al momento de implementación del ensayo clínico, éste debe contar con la aprobación sanitaria. Este rubro parte de un principio regulatorio. En México tiene que contar con la autorización sanitaria del país, la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), si no fuera así, puede exponerse a una sanción. Puede contar con una certificación por la *Food and Drug Administration* (FDA) o por la Comisión Europea (CE) como producto conforme. Si es así, cumple con dos puntos, pero el primero es indispensable. Como sugerencia de este comité se sugiere seleccionar aquellas pruebas que han calificado al menos con 80% de los puntos especificados.

En el segundo rubro debe constar el o los tipos de muestra y recolección. Este aspecto, aunque obvio, es fundamental para evitar errores que influirán en el resultado; debe sumar al menos un punto. En el rubro tres, un aspecto esencial es identificar la intención de la prueba. Cuando lo que se quiere es detectar el agente causal en su diseño metodológico, se recurrirá a técnicas moleculares y así identificar componentes estructurales del agente causal. Si lo que se requiere es detectar la respuesta inmunológica al agente infeccioso, entonces necesita de una metodología serológica. En el caso de estas pruebas, para el SARS-CoV-2 existen varias técnicas de detección de los anticuerpos (Ac) producidos. En su mayoría la oferta actual es por inmunocromatografía de flujo lateral (FL). Éstas pueden ser de manera directa para el antígeno (Ag) o indirecta para los Ac. Las indirectas contienen en la almohadilla el suero monoclonal contra Ac IgG o IgM, utilizando como conjugado oro coloidal. Son pruebas de baja complejidad que no requieren equipo especializado, ni personal altamente capacitado para su ejecución, de las cuales, por el momento no hay reportes de estudios comparativos entre diferentes marcas comerciales.

Las pruebas de alta complejidad requieren de equipo especializado, personal entrenado y un control estricto de su desempeño. Las que se han aprobado son pruebas inmunoenzimáticas indirectas que detectan la presencia de Ac IgA,

IgM o IgG sensibilizadas con antígenos de proteínas estructurales (S-1 y S-2) o de la nucleocápside (N). También están las inmunoenzimáticas por ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*); actualmente, sólo EIA (*Enzyme Immune Assay*) y por quimioluminiscencia (CMIA) con resultados cualitativos. Conviene recordar que en el caso específico del virus SARS-CoV-2 las pruebas serológicas tienen una utilidad limitada a causa de la curva de la respuesta inmune ante la infección.⁴ Dada la sensibilidad de las pruebas nasofaríngeas cuando no es bien realizada la técnica de hisopado, la utilización de pruebas serológicas está indicada en la detección de posibles contagios o de pacientes sintomáticos con PCR negativo.⁵ Por diferentes publicaciones bibliográficas se sabe que la formación de anticuerpos IgG e IgM se dan de manera casi simultánea, por lo que el desarrollo de las pruebas automatizadas se ha encaminado a este primer isotipo de inmunoglobulinas.⁶ Es importante identificar qué proteína antigénica se ha utilizado en la fabricación del reactivo, ya que de ello dependerá la aplicación clínica de la prueba. Por ejemplo, se pueden detectar anticuerpos contra las proteínas estructurales del virus, como en el caso de las proteínas SPIKE S-1 y S-2, que inducirá la formación de anticuerpos neutralizantes necesarios, o contra las proteínas N de la nucleocápside que no formarán este tipo de Ac⁷ y la aplicación clínica será diferente.

En el desempeño de calidad de la prueba, en cuanto a la sensibilidad y especificidad, el resultado puede inducir a falsos negativos si el periodo de exposición al agente causal es muy corto o a un falso positivo en el caso de exposición a otros coronavirus humanos y presentar reacciones cruzadas.⁸

Este grupo recomienda que, de los 23 parámetros a evaluar, se cumplan con los requisitos indispensables

y con al menos 80% de los cuatro primeros parámetros para evaluar posteriormente el índice de desempeño intralaboratorial. Este algoritmo ha sido evaluado por diferentes integrantes de CEPI con al menos 12 insertos diferentes, con lo que concluyen que en la práctica diaria es una herramienta útil ante la avalancha de pruebas que existen y que seguirán fluyendo en el país.⁹

REFERENCIAS

1. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). From our CEO COVID-19: diagnostics in the global spotlight (about 1 screen) [Internet]. Geneva [2020 Apr 17]. Available in: www.finddx.org/newaroom/ceo-17apr20
2. Global Preparedness Monitoring Board (GPMB). A world at risk: annual report on global preparedness for health emergencies [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. Available in: www.apps.who.int/gpmb/assets/pdf/covid_19_press-Realease_cmp-9mar.pdf
3. Leeftang MMG, Allerberger F. How to: evaluate a diagnostic test. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25 (1): 54-59. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.011.
4. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M et al. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2020; 172 (11): 726-734. doi: 10.7326/M20-1301.
5. Guo L, Ren L, Yang S et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 778-785. doi: 10.1093/cid/ciaa310.
6. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8259.
7. Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet*. 2020; 395 (10230): 1101-1102.
8. Okba N, Müller M, Li W, Wnag CH, Geurtsvan Kessel C, Corman V et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.18.20038059.
9. <https://drive.google.com/drive/folders/1CyVLBQh6BfkTgAn717Fy-5ScNlhRHE7L>

Anexo 1: Algoritmo para la validación de pruebas de laboratorio.

Nombre de la prueba: _____	Realizó: _____		
Fecha: _____	Autorizó: _____		
Regulaciones sanitarias			
	Sí	No	Comentario
1. Aprobación regulatoria por las autoridades nacionales	1	0	Satisfactorio
2. Aprobaciones regulatorias internacionales	1	0	No satisfactorio
Total 2	0	0	≥ 1 Si no se especifica el tipo de muestra, no puede continuar
Tipo de muestra			
Requisito indispensable dependiendo de la aplicación de la prueba:	Especifique		Comentario
	Sí	No	Comentario
1. Suero	1	0	Satisfactorio
2. Orina	1	0	No satisfactorio
3. LCR	1	0	≥ 1 Si no se especifica el tipo de muestra, no puede continuar
4. Heces	1	0	
5. Otro	1	0	
Total 5	0	0	
Especificaciones de uso			
	Sí	No	Comentario
1. Especifica la intención de la prueba	1	0	Satisfactorio
2. Especifica la metodología usada	1	0	No satisfactorio
3. Número de lote	1	0	10
4. Temperatura almacenamiento	1	0	≤ 9
5. Fecha de caducidad	1	0	
6. Instrucciones de uso	1	0	
7. Pasos y procedimientos requeridos	1	0	
8. Interferencias	1	0	
9. Reacciones cruzadas	1	0	
10. Interpretación de resultado	1	0	
Total 10	0	0	
Especificaciones óptimas de desempeño			
	n ≥ 30		Comentario
	Sí	No	Comentario
1. Sensibilidad y especificidad	1	0	Satisfactorio
2. Precisión diagnóstica		0	No satisfactorio
3. Bibliografía	1	0	≥ 2 Si no se especifican los puntos siguientes, no puede seguir adelante el algoritmo
4. Revisión de uso en la literatura		0	
Total 2	0	0	
Especificaciones de desempeño en la rutina			
	Sí	No	Comentario
1. Sensibilidad y especificidad obtenida	1	0	Satisfactorio
2. Precisión diagnóstica obtenida		0	No satisfactorio
Total 2	0	0	≥ 1 Si en el punto 1 no se obtiene ≥ % no se puede seguir
			Índice de desempeño
			20 de 21
Revisado y aprobado por: COMED/CEPI Adaptado por: Dr. José Julio Sierra García de Quevedo. Kosack CS, Page AL, Klatser PR. A guide to aid the selection of diagnostic tests. Bull World Health Organ. 2017; 95 (9): 639-645.			Si no cumple con los requisitos críticos, no se recomienda su evaluación



Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada?

Tuberculosis. Is this pandemic being ignored?

Barba Evia José Roberto*

Palabras clave:

Tuberculosis,
pandemia,
reemergencia.

Keywords:

*Tuberculosis,
pandemic,
re-emergence.*

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

Correspondencia:
José Roberto Barba Evia

Calle 37 A No. 318
entre 24 y 26.
Fracc. Montealban,
97114.
Mérida Yucatán,
México.
E-mail: dr_barba@
hotmail.com

Recibido:
25/08/2020
Aceptado:
08/09/2020



RESUMEN

La tuberculosis (TB) es en la actualidad la patología de tipo infeccioso que causa mayor número de muertes alrededor del mundo cada año. La percepción acerca de esta entidad ha cambiado a lo largo del tiempo, ya que se consideraba que se relacionaba con la pobreza y las consecuencias de la misma como desnutrición, hacinamiento y promiscuidad; sin embargo, en los últimos 40 años con la aparición de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) los casos comenzaron a incrementarse, además de la aparición de nuevas cepas multirresistentes a la terapéutica convencional, lo que indudablemente ha provocado la reemergencia de esta entidad así como la potencialización en su letalidad.

ABSTRACT

Tuberculosis is currently the infectious pathology that causes the highest number of deaths around the world each year. The perception of this entity has changed over time, since it was considered to be related to poverty and its consequences such as malnutrition, overcrowding and promiscuity, however in the last 40 years with the appearance of Infection with the human immunodeficiency virus (HIV), the cases began to increase in addition to the appearance of new strains that are multi-resistant to conventional therapy, which has undoubtedly caused the re-emergence of this disease as well as the potentiality in its lethality.

INTRODUCCIÓN

La TB es una afección de tipo infectocontagiosa de evolución aguda, subaguda o crónica, siendo esta última la forma más frecuente debido a su prolongado periodo de latencia entre la infección inicial y las manifestaciones clínicas, y que se caracteriza por la formación de granulomas que pueden afectar a distintos órganos (25% de los pacientes pueden presentar TB extrapulmonar), siendo la neumopatía (TB pulmonar) la que predomina en 80 al 85% de los casos, por lo que la manifestación más frecuente es la presencia de tos acompañada de expectoración mucopurulenta de más de 15 días de duración. Es causada por un grupo de bacterias del orden *Actinomycetales* de la familia *Mycobacteriaceae*. Entre las múltiples especies del bacilo causante de la TB, las

más importantes son: la humana, la bovina y la aviaria, siendo las dos primeras patógenas para el hombre. El agente causal más frecuente es *Mycobacterium tuberculosis*, el cual es un miembro del complejo del género *Mycobacterium* (que comprende más de 50 especies) y que abarca *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii* y *M. canetti* que pueden causar TB en el humano, siendo los agentes más frecuentes *M. tuberculosis* y *M. africanum*. Otras especies de micobacterias que afectan a los humanos son: *M. leprae*, complejo *M. avium-intracellulare*, *M. ulcerans*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*. En México, donde la TB pulmonar está considerada como un problema endémico de salud pública, la infección en adultos es causada en 95% de las veces por el *M. tuberculosis*, y en una menor proporción por *M. bovis*, este

Citar como: Barba EJR. Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada? Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020; 67 (2): 93-112. doi: 10.35366/95554

último debido a la alta prevalencia de la enfermedad en el ganado, siendo el mecanismo de transmisión directa (zoonosis) mediante la exposición con animales infectados y de forma indirecta al consumir lácteos no pasteurizados. Las micobacterias se caracterizan por ser bacilos de 0.2 a $0.6 \times 1-10 \mu\text{m}$ de tamaño, aerobios inmóviles de división lenta, no formadores de esporas, sensibles a la luz solar, ultravioleta y al calor. La constitución de la pared celular del *M. tuberculosis* es una de las más complejas entre los microorganismos conocidos. Es dos veces más gruesa y fuerte que la de los gérmenes Gram negativos y constituye una verdadera coraza lipídica, difícilmente penetrable, lo que otorga a la micobacteria su típica resistencia a la acción del ácido-alcohol (su pared es hidrofóbica) así como a la desecación. Hoy en día la TB es todavía una causa importante de morbimortalidad en el mundo moderno (segunda causa de muerte originada por un solo agente infeccioso), estimándose que 95% de los casos se producen en países en vías de desarrollo y en 5% de los industrializados, esto a pesar de los grandes avances en técnicas de diagnóstico y tratamiento con una prevalencia global superior a 245 por cada 100,000 habitantes, mientras que la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en la última mitad del siglo XX, esta infección existía de forma latente en un tercio de la población mundial, presentándose entre ocho y 12 millones de casos nuevos y fue la causa de la muerte de aproximadamente de tres a cinco millones de adultos y de un millón de niños (30% de menores de 15 años se encuentran afectados y la mayor incidencia se encuentra en menores de cinco años). La incidencia en México se ha incrementado en la última década, por lo que se calcula que cada año se diagnostican más de 19,000 casos nuevos, de los cuales 5.3% se presentarán en niños y aproximadamente 2,000 de estos pacientes morirán, lo que hace que sea considerada un problema de salud pública de atención inmediata. *M. tuberculosis* se transmite por tres vías:

- a) Aérea mediante la inhalación de gotas microscópicas en aerosoles cuando una persona enferma habla, tose o estornuda, por lo tanto, para que la infección pulmonar se produzca, es necesario que los bacilos lleguen hasta los alvéolos, donde penetran en los macrófagos,
- b) Ingesta de alimentos contaminados, como se ha mencionado, *M. bovis* se transmite a través de leche de vacas enfermas, produciendo inicialmente lesiones intestinales y/o faríngeas, y
- c) Por inoculación directa a través de heces fecales, orina y esputo.

De acuerdo a lo anterior, las principales puertas de entrada del bacilo, son el sistema respiratorio (forma más común de contagio), el tejido linfóide bucofaríngeo, el intestino y la piel. En nuestro país, las formas clínicas más frecuentes son: pulmonar, ganglionar, renal y meníngea. La TB es exacerbada por varios factores que tradicionalmente se asocian con la adquisición de la infección, y que se refiere a tópicos relacionados con varios factores sociales y económicos, tales como la pobreza, desnutrición (11%), hacinamiento, deficiencias en la ventilación e iluminación de la vivienda, abuso de alcohol (0.7%), tabaco y otras drogas de abuso, embarazo, tratamiento prolongado con corticosteroides, falta de acceso a los servicios de salud además de la presencia de otros padecimientos asociados como diabetes mellitus (DM), en los que la infección se presenta hasta en 15% de estos pacientes. Recientemente a esta larga lista se le ha sumado la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual se ha asocia en 10% de los casos (algunos estudios evidencian que los pacientes VIH+ tienen de 21 a 34 veces más probabilidades de adquirir la infección que en aquellos individuos VIH-). La TB es más común en hombres que en mujeres, afectando principalmente a los adultos en edad económicamente activa.¹⁻¹⁴

HISTORIA

La TB ha tenido diferentes denominaciones a lo largo del tiempo: tisis, escrofulosis, la gran plaga blanca o peste blanca, enfermedad del mal de vivir, proceso fímico, consunción o enfermedad de agotamiento, asociándose desde la antigüedad con la pobreza, la promiscuidad y la ignorancia. Es una de las enfermedades más antiguas que posee estrecha relación con una larga historia como la del hombre mismo, y que ha estado marcada por constantes progresos en el conocimiento sobre la etiopatogenia, la inmunoprevención y el tratamiento con fármacos altamente eficaces. Se cree que la TB humana se desarrolló en Europa y Cercano Oriente en el periodo Neolítico (de 6,000 a 8,000 años a.C.). Existe evidencia que desde 3,700 años a.C., las antiguas civilizaciones padecieron tuberculosis como lo demuestran las inscripciones presentes en las tablillas babilónicas de Hammurabi y en otros vestigios de la antigüedad como en las momias egipcias e incas (de más de 1,000 años de antigüedad), en las que se han observado lesiones vertebrales características del llamado «Mal de Pot» así como la demostración de la presencia de bacilos de Koch mediante pruebas de PCR en lesiones pulmonares, al igual que en el frotis realizado al absceso del psoas en un niño inca momificado. Esto constituyó a la enfermedad como una de las siete plagas citadas en el

Antiguo Testamento donde la refiere como «la enfermedad consuntiva que afectó al pueblo judío durante su estancia en Egipto». En África, los primeros indicios de la enfermedad aparecieron en homínidos hace tres millones de años, mientras que otras evidencias señalan que fue introducida en el continente por los colonos europeos en los años de 1800. En las civilizaciones asiáticas, las primeras referencias se encontraron en los textos de Vedas que datan del año 1500 a.C., donde a la TB se le denomina Yaksma, y existe evidencia de la presencia de un gran sanatorio para tratar la TB en Egipto que data del año 1000 a.C.^{1,15-20}

En tiempos de Hipócrates (460-370 a.C.) se identifica esta enfermedad por primera vez.^{1,16}

En un principio, la mayoría de los médicos consideraban que esta enfermedad era de tipo hereditario; sin embargo, Aristóteles (384-322 a.C.), Galeno (131-201), Avicena (980-1037), Fracastoro (1478-1553), Morgagni (1682-1771) entre otros, pensaban que se trataba de una enfermedad de tipo infeccioso y por lo tanto contagiosa. Villemin (1834-1913) fue el primero en demostrar su carácter contagioso cuando inoculó material caseoso a diferentes animales de experimentación. Durante la Edad Media se consideraba a la TB como la «peste blanca», siendo la peste negra o peste bubónica la causante de la mayor mortalidad que afectaba a la población en hacinaamiento, en cambio, los señores feudales, los duques y los reyes que se encontraban aislados sobrevivían a la peste negra, pero eran consumidos por la TB.^{16,17}

Durante el siglo XVI, en Inglaterra comenzó la primera gran epidemia, alcanzando probablemente su máxima expresión en 1780, la cual se extendió hasta mediados del siglo XX, y que fue -favorecida en parte por la Revolución Industrial así como por el crecimiento de las ciudades, lo que facilitó la transmisión de persona a persona. A partir del siglo XVII, la enfermedad cambió y pasó de ser una enfermedad de «ricos» a una enfermedad de «pobres». Laënnec (1781-1826), inventor de la auscultación y del estetoscopio, murió a la edad de 45 años víctima de esta enfermedad, declarando lo siguiente: «Me he infectado; cuidado con las disecciones de cadáveres que han muerto de tisis porque la tisis es contagiosa», con lo que reconocía el origen infeccioso de esta enfermedad.^{1,15-17}

A principios del siglo XIX la enfermedad se transmitió con rapidez desde Inglaterra hacia Europa occidental, alcanzando su valor máximo al final de este siglo. Roberto Koch (1843-1910) el 24 de marzo, «día mundial de la tuberculosis», de 1882, logra aislar al bacilo, con lo que descubre la bacteria causante de esta enfermedad así como la tinción especial para demostrarlo, además de describir la reacción alérgica de tipo retardado que se produce después de inyectar en la piel de animales

sensibilizados productos del bacilo tuberculoso y que es la base de la reacción de tuberculina. Con estos descubrimientos, Koch creó nuevos métodos de estudio de las enfermedades infecciosas, sentando las bases de la bacteriología moderna.^{1,15-17}

Posteriormente con el descubrimiento de los rayos X, el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar se simplificó, además de que permitió conocer la extensión de las lesiones y seguir su evolución.¹⁶

En 1885 Trudeau en Estados Unidos inició el estudio más científico de la tuberculosis cuando creó un rudimentario laboratorio de bacteriología. Más tarde, en 1899 se efectuó el «Primer Congreso Internacional de Tuberculosis» en la ciudad de Berlín.¹¹

En 1894 Carlo Forlanini inicia los primeros intentos terapéuticos al propiciar la presencia de neumotórax intrapleural, esto con base en que se había observado que cuando el pulmón se colapsaba accidentalmente, era frecuente que las cavidades tuberculosas cerraran.¹⁶

A finales del siglo XIX y principios del XX, los pacientes que se diagnosticaban con tuberculosis casi siempre estaba en un estado avanzado, por ese motivo fácilmente contagiaban a miembros del núcleo que les rodeaba. Frecuentemente dentro de los signos y síntomas que los médicos encontraban estaban: anorexia, palidez, fiebre, calosfríos intensos, tos, esputo, disnea, náuseas, vómito y en algunos casos hemoptisis y estertores subcrepitantes.¹

Esta infección alcanza su máximo valor en Norte y Sudamérica a principios del siglo XX. En México la TB se conoce desde antes de la llegada de los españoles, mientras que los primeros pasos para su diagnóstico, tratamiento y combate datan del siglo XIX. Entre los años 1896 y 1899, una revisión publicada por el Dr. Rafael Lavista en la revista de anatomía patológica, clínica médica y quirúrgica describe las formas clínicas de la tuberculosis: a) tisis aguda de forma sofocante, la cual era muy rara en la capital del país, se le describía en Europa peculiarmente en niños de dos a cinco años; b) la aguda de forma catarral o bronconeumónica fue la forma granulosa (miliar) más frecuente, y finalmente c) la pleural, la cual fue la más frecuente en nuestro país.^{1,16}

En 1920 en París se crea la Unión Internacional Contra la Tuberculosis, actualmente conocida como la Unión Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.¹¹

En 1943 Waksman y Schatz publican los efectos del *Streptomyces griseum* sobre distintas especies bacterianas, mencionando que *in vitro* inhibía el crecimiento del *M. tuberculosis*. Un año más tarde, Feldman y Hinshaw trataron por primera vez con un extracto de este hongo (estreptomomicina) de manera exitosa a una mujer de 24 años portadora de tuberculosis aguda. A partir de ese

momento existen tres fechas decisivas en el tratamiento de la TB: el descubrimiento de la isoniacida en 1952, la introducción de la rifampicina en 1967 y la incorporación de la pirazinamida como medicamento de primera línea al final de la década de 1970, lo que permitió acortar el tratamiento a seis meses, con lo que aunado al descubrimiento de la vacuna BCG por Albert Calmette y Camille Guérin, contribuyeron al control de la enfermedad.^{15-16,18}

Desde 1980 los casos de tuberculosis han aumentado en los Estados Unidos, Europa y especialmente en África, y para 1991 el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) describió brotes de la enfermedad multirresistente (TB-MDR).¹⁹

En 1993 la Asamblea General de la OMS declaró a la llamada «peste blanca» como «emergencia global», esto debido al resurgimiento de la enfermedad tanto en países en desarrollo como desarrollados, en parte por la pandemia del SIDA así como por el aumento de las poblaciones vulnerables y las migraciones, el declive económico mundial, pero en mayor parte, por el descuido en que cayeron los programas de control en la mayoría de los países.^{6,16,18,20-23}

En 1995 la Organización Panamericana de la salud (OPS) calculó que 75,000 personas en América Latina murieron a causa de TB, además de que cada día 1,100 personas se enfermaban y más de 200 morían por esta causa. Para 1997 se calculaba que una tercera parte de casi 31 millones de personas de todo el mundo VIH+ se habían infectado con TB.⁶

En el año 2000 se crea la «Alianza Mundial Alto a la Tuberculosis», compuesta por más de 500 organizaciones gubernamentales y no gubernamentales así como países cuyo objetivo es fortalecer el control de la enfermedad.¹⁸

En 2004 existían aproximadamente 424,203 casos de TB multidroga resistente (MDR) en el mundo y 116,000 muertes por esta misma causa.²⁴

En 2005 en Tugela Ferry, KwaZulu-Natal (Sudáfrica) surge un brote de TB extremadamente resistente a drogas (TB XDR) asociado con portadores de VIH.²⁴

La OMS en 2006 definió la TB XDR como aquel caso producido por una cepa *M. tuberculosis* con resistencia demostrada por lo menos a: isoniazida, rifampicina, fluoroquinolonas y al menos a un agente inyectable (amikacina, capreomicina, kanamicina), lo que ha complicado el tratamiento de esta enfermedad. A principios de 2008, la TB XDR se reportó en 45 países.²⁴

En 2009 la OMS reportó nueve millones de casos nuevos y dos millones de muertes por TB a nivel mundial, mientras que en 2010 México reportó 18,848 casos nuevos de TB en todas sus formas, de los cuales 15,384 correspondieron a la forma pulmonar.²⁴

De acuerdo al Informe Mundial sobre la Tuberculosis 2012 de la OMS, aproximadamente 4% de los casos nuevos de tuberculosis y 20% de los casos previamente tratados en el mundo correspondían a tuberculosis multirresistente, mientras que algunos países informan cifras sustancialmente más altas.^{25,26}

En 2014 la Asamblea Mundial de la Salud aprueba la estrategia de la OMS, «Fin a la tuberculosis», la cual plantea reducir las muertes por TB en 90% así como la incidencia de la enfermedad en 80% para el año 2030. En el año 2015, la OMS publica el *Global Tuberculosis Report 2015*, donde estimó una prevalencia de TB en la población general de 13 millones de casos, lo que es equivalente a 174 casos por 100,000 habitantes, es decir, un nuevo enfermo cada tres segundos y una muerte por esta causa cada 18 segundos, mientras que en México se registraban 58 enfermos nuevos y casi seis muertes por día.^{11,27,28}

FISIOPATOLOGÍA

Un enfermo de TB pulmonar que no recibe tratamiento puede infectar entre 10 y 15 personas en el transcurso de un año y de éstos entre 10 y 55% pueden desarrollar la enfermedad en algún momento de su vida. El agente causal es eliminado por pacientes con TB pulmonar bacilífera activa hacia el ambiente, como se ha mencionado previamente cuando se tose, estornuda, escupe, canta o incluso conversa. Las gotas que se generan se evaporan rápidamente, convirtiéndose en aerosoles de pequeñas partículas (de 1 a 3 μm), las cuales por su tamaño permanecen en suspensión y pueden ser transportadas por el flujo del aire. Cuando una persona sana inhala una mínima parte de esta carga bacilar dispersada en el aire, su pequeño tamaño facilita que algunos de estos bacilos lleguen a los alveolos pulmonares. Luego de la exposición, sólo 5% de los infectados desarrollarán la enfermedad en los dos años siguientes y otro 5% adicional en los años venideros. La protección contra *M. tuberculosis* se debe principalmente a la respuesta inmunitaria celular mediante la intervención de los macrófagos que provocan la muerte del bacilo por medio de fagocitosis así como por otros mecanismos como la producción de óxido nítrico y enzimas lisosomales, al igual que por la acción de los linfocitos CD4+ y CD8+, los cuales ejercen actividad bactericida por medio de la producción de perforinas, granzimas, granulosinas citosinas (IFN- γ , IL-12, IL-6, TNF- α), promoviendo la diapédesis de los linfocitos T y *Natural Killers* (NK) hacia los sitios de inflamación, lo que activa las funciones de los macrófagos. La formación del característico granuloma caseoso (antes conocido como complejo de Ghon) se debe a la formación de un infiltrado

como respuesta a la infección por parte de macrófagos alveolares, linfocitos, neutrófilos y otras células inmunes como células epiteloideas y de Langhans (células gigantes multinucleadas). Este infiltrado forma una capa fibrosa, misma que puede llegar a calcificarse con el tiempo. Si la carga antigénica es pequeña, la respuesta inmunitaria controla la infección siendo el daño tisular mínimo; por el contrario, si la concentración antigénica es elevada, se origina una necrosis tisular dada la compleja respuesta inmunitaria. Si los bacilos llegan a sobrevivir a esta primera línea de defensa, se multiplicarán de forma activa en los macrófagos, a partir de los cuales invadirán las células epiteliales y endoteliales cercanas, difundiendo a otros órganos mediante dos vías: linfática o hematogena teniendo como consecuencia la TB extrapulmonar. El hecho que relaciona a la DM tipo 2 como un factor de riesgo de infección y desarrollo de TB es la presencia de importantes alteraciones inmunológicas como la inhibición del sistema del complemento (C3), cuya función es potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis, la lisis celular así como la disminución de las células CD4+ y CD8+.^{5,7,10,11,13,14,29,30}

Existe evidencia de que los bacilos pueden persistir en órganos, tejidos y células que no tienen relación directa con el sitio de la infección primaria. En este estado «durmiente» pueden persistir por largos periodos, ya que el bacilo reduce su metabolismo a la mínima expresión; sin embargo, existen otros metabólicamente activos o «scouts», los cuales son eliminados por el sistema inmunitario induciendo a las células de memoria.²⁹

Frente a la infección tuberculosa de un receptor pueden ocurrir tres escenarios diferentes:

1. Eliminación del bacilo por el sistema inmunológico del receptor.
2. Falta de control en la multiplicación del bacilo por el sistema inmunológico produciéndose entre 5 y 10% de los casos enfermedad clínica (TB primaria).
3. Control por parte del sistema inmunológico del huésped en el crecimiento del bacilo sin lograr su eliminación completa, en dicho caso, no se presenta enfermedad clínica y entre 5 y 10% de los casos, el bacilo escapa del sistema inmunológico y por lo tanto, se desarrolla la enfermedad o TB postprimaria.^{5,29}

TB LATENTE

En 90% de los casos, *M. tuberculosis* puede persistir, como se ha mencionado previamente, por muchos años dentro del sujeto en un estado conocido como TB latente, es decir son aquellas personas sin antecedentes de vacu-

nación que presentan respuesta inmunitaria persistente a los antígenos del bacilo de Koch (PPD+), adquiridos con anterioridad y en quienes no se puede demostrar la presencia de enfermedad, ya que no presentan signos ni síntomas de la enfermedad. Se estima que entre 5 y 23% de estas personas presenten reactivación de la infección de latente a forma activa, lo cual ocurre en la gran mayoría de los casos durante los primeros dos años, lo que se asocia principalmente a factores que afectan el estado inmunológico del paciente para que esto suceda.^{5,29,31}

FACTORES DE RIESGO

En nuestro país la mayor parte de los casos de TB surgen de forma aislada (37.9%), se han detectado enfermedades asociadas que agravan el desarrollo del cuadro clínico. Dentro de las patologías más frecuentes asociadas se encuentran la diabetes mellitus tipo 2 (21%), desnutrición (14%), el VIH/SIDA (6%) y alcoholismo (5.4%). Los principales factores de riesgo de adquirir TB son:^{13,32}

- Diabetes. La coexistencia de enfermedades transmisibles y crónicas no transmisibles aumenta el riesgo por el efecto de una sobre la otra. En el año 2012 el Sistema de Vigilancia Epidemiología de Tuberculosis/Dirección General de Epidemiología (SiNaVE/DGE) reporta que durante el periodo de 2000 a 2010 el número de casos nuevos de esta infección se incrementó debido a su asociación con el VIH/SIDA, la DM, la desnutrición y las adicciones. La DM se clasifica de acuerdo a su etiología en: tipos 1 y 2 como los más importantes, en la tipo 1 existe destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, lo que provoca ausencia en la producción de insulina y el tipo 2 (frecuente en 90% de los casos) se asocia a la deficiencia en la secreción y/o acción de la insulina. Otros tipos menos frecuentes incluyen la diabetes gestacional, la diabetes tipo MODY (diabetes del adulto de inicio juvenil) cuya herencia es autosómica dominante, la diabetes inducida por fármacos (glucocorticoides, agonistas α y β adrenérgicos) y la inducida por infecciones (rubéola congénita, citomegalovirus, etc.). La DM tipo 2 es el principal problema de salud en México, ya que es una de las primeras causas de muerte; además, es la razón más frecuente de incapacidad prematura, ceguera, insuficiencia renal, de amputaciones así como uno de los 10 motivos más frecuentes de hospitalización en adultos. La asociación entre DM tipo 2 y TB se documentó desde el siglo XI por Avicena. En años recientes en varios estudios se ha mostrado que la relación entre ambas patologías se asocia a mayor riesgo de desarrollo de TB activa, falla

al tratamiento (alta tasa de recaída) y muerte (riesgo de 6.5 a 6.7 veces más que en pacientes con sólo TB). Resultados de un estudio demostró que los pacientes con DM tienen mayor riesgo de presentar reacciones adversas graves secundarias al tratamiento antituberculoso de segunda línea tales como nefrotoxicidad e hipotiroidismo.^{4,5,31,33}

- VIH. La TB acelera la evolución de la infección por VIH, lo que incluso puede llevar a la muerte al paciente, sobre todo en aquéllos que presentan recuento celular bajo y sin terapia antiretroviral.²⁹
- Población migrante. El desplazamiento de la población de un país a otro es considerado como una de las principales causas atribuibles de diseminación global de esta enfermedad, situación que también se observa en la migración entre México y Estados Unidos. En el año 2016 se reportaron 9,287 casos nuevos en Estados Unidos, siendo California y Texas los estados que reportaron una tasa de incidencia más alta que la media nacional, entidades que colindan con la frontera norte de México.²⁷
- Personal de salud. La TB debe ser considerada una enfermedad ocupacional o profesional en aquellas personas que la contraen a causa de su trabajo y que puede generar efectos adversos en los trabajadores que cuidan la salud, en otras palabras, cuando la TB afecta al trabajador que está en contacto directo y frecuente con enfermos con TB sin que se demuestre otra forma de contagio no laboral, debe ser considerada como una enfermedad profesional. En la etapa pretratamiento antituberculoso, el riesgo estimado de infección anual era de 80% del personal de salud. En la era postratamiento y durante la existencia de brotes el riesgo oscila entre 14 y 55% para infección latente y entre 2.2 y 8.4% para TB clínica, por lo que desde la década de 1950 la TB empezó a considerarse una amenaza para el personal de salud. Algunos países del mundo han indicado cifras de contagios con tasas que varían entre dos y 2,038 casos en 100,000 trabajadores. Estas cifras se distribuyen en regiones con alta incidencia de la enfermedad en el mundo: países de Asia cuentan con una carga de TB de 59% (India y China 35%), África 26% (región sur y este subsahariana), Mediterráneo 7%, Europa 5% (principalmente países del Este) y la región de las Américas 3% (Perú y Brasil representan 50%) y también se ha evidenciado el incremento de reporte de casos de trabajadores de la salud que se contagian con cepas farmacorresistentes, lo que dificulta el tratamiento de la enfermedad. Entre los factores que intervienen en el riesgo de infección o desarrollo de TB en el personal de salud depende

el grado y tiempo de contacto con el bacilo, dentro de los que se encuentran: volumen de pacientes atendidos al año con TB, estado clínico del paciente, la función u ocupación del personal, lugar de trabajo, el retraso en el diagnóstico del paciente, la aplicación o no de medidas de aislamiento para aerosoles, el uso de barreras de protección personal así como la existencia o no en el personal de salud de condiciones de inmunosupresión (*Tabla 1*). En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013 para el tratamiento y control de la tuberculosis hace referencia a grupos en riesgo relacionados con las condiciones de trabajo, en la cual se engloba al personal de salud como grupo en riesgo de adquirir la infección; sin embargo, no existe evidencia de que se esté dando la importancia en la sensibilización del cuidado de la salud y prácticas de protección para dicho personal, repercutiendo de manera importante en la transmisión de la enfermedad a este grupo.^{28,30,34-36}

Otros riesgos se enumeran en la *Tabla 2*.³²

FORMAS DE TUBERCULOSIS

La TB, como se ha mencionado previamente, se transmite de persona a persona a través de las vías respiratorias, el bacilo en su nuevo huésped puede conducir de manera inmediata a la enfermedad (poco frecuente) o permanecer muchos años inactivo, encapsulado (TB latente) en la que no se presentan sintomatología clínica ni es transmisible. Aunque es el pulmón el órgano que con mayor frecuencia ataca el bacilo, esta enfermedad puede afectar cualquier estructura extratorácica, mismas que no son contagiosas.^{7,15}

FORMAS ENDOTORÁCICAS

El diagnóstico precoz de la TB pulmonar activa es esencial para cortar la cadena de transmisión de la enfermedad. La TB pulmonar tiene manifestaciones clínicas inespecíficas e incluso puede detectarse en personas asintomáticas. Lo habitual es que el paciente presente los síntomas clásicos de esta forma: cansancio, tos y dificultad respiratoria (neumonía, TB miliar), estridor o sibilancias (adenopatías mediastínicas, granuloma endobronquial), expectoración, dolor en punta de costado (pleuresía), anorexia, baja de peso, febrícula o fiebre prolongada, sudoración nocturna y hemoptisis de varias semanas de duración.^{15,32,34}

La TB pleural puede presentarse de manera aislada o concomitante con una TB pulmonar, en la exploración física muestra semiología de derrame pleural. Radiológicamente

se observa la imagen típica de derrame pleural y mediante toracocentesis se obtiene líquido pleural de características de exudado linfocitario. En ocasiones el derrame pleural puede presentarse como un empiema, el cual excepcionalmente puede fistulizar a través de la pared torácica.³²

La TB puede afectar los ganglios hiliares y mediastínicos, es muy frecuente en niños en quienes puede ser la única manifestación de TB.³²

La afección endobronquial es otra de las formas de la TB torácica, que al igual que las anteriores puede presentarse sola o combinada con otras. Esta forma se diagnostica mediante broncoscopia.³²

El pericardio es otra estructura que puede afectarse por la TB y que se manifiesta como un derrame pericárdico o pericarditis constrictiva. Esta entidad debe sospecharse en pericarditis de larga evolución que no responde al tratamiento antiinflamatorio.³²

FORMAS EXTRATORÁICAS

M. tuberculosis es un patógeno que se asienta preferentemente en lugares del pulmón bien oxigenados; sin

embargo, por vía hematógena, puede implantarse en cualquier otro lugar del organismo y allí multiplicarse. Estas formas presentan una variación de 10 al 40%, ya que existe una amplia variedad de presentaciones clínicas extrapulmonares, las cuales se han incrementado en los últimos años debido a diversos factores, entre los que se encuentran principalmente los siguientes:

- a) Raza.
- b) Edad.
- c) Estados de inmunosupresión como es la presencia de infección por VIH así como el advenimiento de fármacos diseñados para contrarrestar la respuesta del sistema inmunológico en enfermedades autoinmunes o bien como terapias inmunosupresoras. En pacientes no infectados con VIH la presentación de TB extrapulmonar varía entre 10 y 15% de los casos, mientras que en los pacientes VIH+ esta cifra se eleva a más de 50%.
- d) Comorbilidades como la presencia de enfermedad renal crónica.
- e) Desnutrición.
- f) Aparición de cepas resistentes.

Tabla 1: Factores asociados a mayor riesgo de infección o de tuberculosis activa en el personal de salud.

Condición	Comentarios
Volumen de pacientes con tuberculosis atendidos en una institución	El riesgo se incrementa con el número de pacientes anuales atendidos
Ocupación	El riesgo es mayor en enfermeras, terapeutas respiratorios, residentes, estudiantes de pregrado, personal que trabaja en autopsias y en fibrobroncoscopia
Lugar de trabajo	Tiene mayor riesgo el personal de salud que labora en el área clínica, en microbiología o en autopsias
Oportunidad diagnóstica	El retraso mantiene el riesgo
Multirresistencia a fármacos antituberculosos	En estos casos el paciente mantiene su condición bacilífera
Sistemas de ventilación	El contagio aumenta en lugares oscuros y mal ventilados, en salas de broncoscopia o de terapia respiratoria que no estén adaptados estructuralmente
Medidas de aislamiento por aerosoles	La hospitalización en sala compartida permite el contagio hacia otros pacientes, algunos de ellos inmunocomprometidos
Barreras protectoras para el personal de salud	Las máscaras N95 disminuyen el riesgo de contagio si son utilizadas apropiadamente
Inmunosupresión en el personal de salud	La existencia de personal de salud con infección por VIH los expone a infección, progresión a tuberculosis clínica y muerte
Desnutrición en el personal de salud	Un índice de masa corporal $\leq 19 \text{ kg/m}^2$ aumenta el riesgo de tuberculosis activa

Tomado y modificado de: Fica CA et al.³⁰

Tabla 2: Riesgo relativo respecto a la población general de desarrollar tuberculosis activa.

Condición clínica	Riesgo relativo
Silicosis	30
Insuficiencia renal crónica/ hemodiálisis	10.0-25.3
Gastrectomía	2-5
Cortocircuito yeyunoileal	27-63
Trasplante de órgano sólido	
Renal	37
Cardíaco	20-74
Carcinoma de cabeza o cuello	16

Tomado y modificado de: González MJ et al.³²

El orden de frecuencia de la afectación extrapulmonar es: compromiso del sistema linfático (ganglionar), genitourinario (hematuria o piuria estéril), osteoarticular (sinovitis de una articulación grande y raramente pequeña), forma miliar o diseminada, meninges y abdominal (dolor abdominal o franca peritonitis).^{2,29,32,37,38}

- TB del sistema nervioso central (SNC). Se produce por la diseminación hematogena desde un foco distante, por lo que rara vez es debida a invasión por contigüidad. La forma más frecuente de presentación a este nivel es la meningitis tuberculosa, la cual es de pronóstico fatal si no se administra el tratamiento de manera oportuna. La aparición y progresión de signos y síntomas son más insidiosos que en otras formas de meningitis bacteriana. En 1947 el *British Medical Council* (BMC) propuso una clasificación evolutiva de la enfermedad en tres estadios, desde la ausencia de afección neurológica y de la conciencia hasta el coma. Otras formas graves de presentación de la TB en SNC son: tuberculomas, abscesos cerebrales, hidrocefalia con hipertensión intracraneal y los infartos isquémicos secundarios a vasculitis.³²
- TB renal. Se constituye como la segunda forma extrapulmonar más frecuente (de 20 a 73% de los casos) después de la diseminación linfática. La TB renal puede manifestarse durante la primera infección pulmonar o como reactivación tardía hasta 30 años después, siendo esta última la forma más común de presentación. La diseminación usualmente es por vía hematogena, por contigüidad, por vía linfática e incluso por transmisión sexual. Las lesiones que

produce en el riñón, independientemente de la vía de diseminación, es la formación de lesiones granulomatosas en el glomérulo, mismas que en la mayoría de las veces se resuelven sin producir enfermedad renal. Estos granulomas pueden dañar en forma local, calcificar, causar necrosis del parénquima, caseificar o trasgredir la luz tubular y entrar al intersticio medular. La distorsión caliceal, estenosis ureteral, fibrosis vesical o falla renal progresiva (si la enfermedad es bilateral) se pueden observar en las formas avanzadas de la infección. Las manifestaciones clínicas comúnmente son de un cuadro sugestivo de infección de vías urinarias con síntomas irritativos similares a la cistitis bacteriana (disuria, urgencia, polaquiuria, hematuria, dolor suprapúbico o dolor en fosas renales, mismo que puede simular un cólico renal o pielonefritis). Es rara la presencia de otros síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna. El diagnóstico puede sospecharse ante la existencia de antecedente de TB pulmonar o extrapulmonar y en pacientes con piuria estéril sin respuesta a tratamiento antibacteriano ante la sospecha de cistitis bacteriana. Hasta 20% de los pacientes pueden no presentar leucocitos en el examen general de orina; existe presencia de hematuria en 20 al 50% de los casos y debe sospecharse el diagnóstico en pacientes con hematoespermia recurrente. Otros hallazgos incluyen manifestaciones en radiografías de tórax hasta en 70% de los pacientes; pruebas cutáneas positivas en 80%, paleografía anormal en 63% y calcificaciones anormales en 16% de los pacientes. Cuando la infección se extiende por el uréter y vejiga los signos y síntomas son polaquiuria, disuria y hematuria y sólo 20% de los pacientes presentan síntomas sistémicos. En estos sitios puede producir fibrosis, estrechamientos o incluso obstrucción del trayecto urinario.^{32,39}

- TB de la cavidad oral. Se considera que la vía respiratoria superior es relativamente resistente al bacilo de la tuberculosis debido a: el efecto inhibitorio de la saliva sobre el bacilo, el grosor de la capa epitelial así como la presencia de organismos saprofitos de la cavidad oral, por lo que se postula que debe existir necesariamente la disrupción del tejido epitelial para la invasión. Aunque se considera a las amígdalas como la vía de entrada para la TB pulmonar, la afección a este nivel anatómico se presenta en sólo de 0.4 al 1.5% de los pacientes con enfermedad pulmonar activa. Es importante mencionar que, aunque la afección de la cavidad oral generalmente es secundaria a procesos pulmonares, menos de 20% de los pacientes con TB orofaríngea tendrán afectación pulmonar concomi-

tante. Las lesiones tuberculosas a este nivel son más frecuentes en faringe, amígdalas, lengua, carrillos y piso de la boca. Histológicamente las lesiones tuberculosas de la cavidad oral se presentan con necrosis caseosa, la cual se rodea de un granuloma, el cual se encuentra formado por células epiteliales, linfocitos así como células de Langhans, es decir, se presentan de la misma manera que en otras partes del cuerpo.^{2,32}

- TB osteoarticular. Generalmente es consecuencia de diseminación hematogena. La localización vertebral es la más frecuente, cuya sintomatología inicial es inespecífica, lo que retrasa el diagnóstico. Si el cuadro avanza da lugar a extensión de la lesión a vértebras vecinas y cifosis progresiva por destrucción de la cara anterior del cuerpo vertebral. En casos avanzados la infección se extiende a las partes blandas adyacentes, ocasionando la presencia de abscesos fríos o hacia la parte posterior de las vértebras, lo que puede afectar el canal medular originando compresión medular. La localización más frecuente es en la columna torácica en jóvenes y en la lumbar en pacientes mayores. Puede existir afectación metafisaria de los huesos largos, extendiéndose al espacio articular adyacente provocando artritis, siendo una forma especial de afección a este nivel el llamado síndrome de Poncet, en el que el paciente presenta rigidez, dolor poliarticular y en ocasiones, inflamación y edema.³²
- TB genital. Frecuentemente se asocia con TB del tracto urinario. En el varón puede afectar la próstata, epidídimo y con menor frecuencia los testículos y las vesículas seminales. En la mujer, la localización más frecuente en 80% de los casos es la trompa de Falopio, habitualmente de manera bilateral y afectación al endometrio, por lo que es una de las causas más frecuentes de infertilidad en el mundo.³²
- TB ganglionar. La infección en esta localización se desarrolla tras diseminación por vía hematogena desde un foco distante, o linfática directamente desde la mucosa orofaríngea y las estructuras relacionadas, siendo la localización más frecuente en los ganglios linfáticos cervicales y supraclaviculares. Las adenopatías tienden a crecer gradualmente, con el tiempo pueden sufrir necrosis, fluctuar y presentar signos inflamatorios con fistulización y drenaje de caseum al exterior (escrófula). Las razas orientales presentan mayor predisposición a este tipo de TB.³²
- TB miliar. Se presenta cuando ocurre diseminación hematogena afectando a múltiples órganos en los cuales se producen pequeños nódulos. El cuadro clínico es variable, con síntomas insidiosos como fiebre o febrícula y malestar general.⁴⁰

- TB cutánea. Generalmente es una manifestación de enfermedad sistémica, aunque puede adquirirse por inoculación directa o por extensión de un foco contiguo como es el caso de la escrófula. Las manifestaciones dependen del estado inmunológico del paciente. El *lupus vulgaris* es una forma de presentación en pacientes inmunodeprimidos y puede dar lugar a deformidades crónicas. La TB verrucosa cutis es una forma indolente en pacientes con inmunosupresión moderada o ligera. Otras formas de presentación son el eritema indurado de Bazin, liquen escrofuloso y tuberculides papulonecroticas.³²
- TB abdominal. Representa de 3 al 16% de los casos, y se presenta de dos maneras:
 - a) Como una enfermedad primaria por reactivación de un foco latente adquirido, o
 - b) Como una enfermedad secundaria debido a la ingestión de esputo infectado (a partir de la infección pulmonar), alimentos contaminados o mediante propagación de la infección de órganos adyacentes por vía hematogena.

El proceso patológico comienza con la formación de tubérculos epiteloideos en el tejido linfático de la submucosa. Después de dos a cuatro semanas se presenta necrosis con caseificación provocando el desprendimiento de la mucosa suprayacente originando la presencia de úlceras en la mucosa, las cuales se unen provocando la extensión de la infección por vía linfática a través de los ganglios mesentéricos.

La presentación de la TB gastrointestinal en cuanto a frecuencia es:

- a) Región ileocecal de 75 al 90% de los pacientes, los cuales presentan dolor cólico, vómito, presencia de masa palpable en el cuadrante inferior derecho del abdomen y mala absorción, siendo la mayor complicación la presencia de obstrucción intestinal debido a hiperplasia, estenosis o adherencias.
- b) El colon es el segundo sitio en frecuencia (de 3 al 12%); los segmentos más afectados son ascendente, transversal y sigmoideos.
- c) El yeyuno se constituye como la tercera localización más frecuente.
- d) Recto.
- e) Gastroduodenal, la cual corresponde al 1% de los casos y cuya presentación clínica puede simular la presencia de una úlcera péptica de corta duración, la cual no responde a la terapia antsecretora, el diagnóstico debe realizarse a la brevedad posible, ya que tiene una mortalidad hasta de 50%.^{38,41}

- f) En esófago es muy rara, se presenta en 0.2% de los casos y ésta ocurre por extensión de la enfermedad desde los ganglios linfáticos adyacentes.^{38,42}

Desde el punto de vista microscópico, las lesiones tuberculosas intestinales se clasifican de acuerdo a su frecuencia en:

- Ulcerativa de la mucosa, la cual es la más común y afecta principalmente íleon, yeyuno y estómago.
- Hiperplásica, la cual es resultado de la acción fibroblástica de la submucosa y serosa.
- Ulcerohiperplásica manifestada por fibrosis y estenosis particularmente de la región ileocecal.^{32,38,42}

Dentro de las principales complicaciones de la TB intestinal se incluyen la obstrucción (más frecuente), perforación (de 1 al 15%), la cual puede ser debido a la progresión natural de la enfermedad o después de dos a cuatro semanas de iniciado el tratamiento secundario a la reducción de la respuesta inflamatoria, formación de fístulas, estenosis y sangrado. La mortalidad es de 30 a 40% en caso de perforación intestinal y en general es de 19 a 38%.^{38,42}

Las manifestaciones clínicas presentan tres formas: aguda, crónica o crónica agudizada, e incluye síntomas como dolor abdominal inespecífico (80%), fiebre (60%), pérdida de peso (50%), distensión abdominal (47%), sudoración nocturna (48%), ascitis (50%), presencia de masa abdominal (50%), anorexia (38%), diarrea (20%), vómito (30%), estreñimiento (31%), fatiga (38%), obstrucción intestinal así como linfadenopatías.^{38,42}

La TB con involucro gástrico se observa en 0.03 a 0.21% de las autopsias de rutina. Cuando existe TB pulmonar la incidencia aumenta de 0.3 a 2.3%, ya que en la mayor parte de los casos se asocia a enfermedad pulmonar activa. El hecho de la baja incidencia de la TB gástrica se debe por una parte a la propiedad bactericida del ácido gástrico y por otra, a la limitada cantidad de tejido linfoide en la mucosa gástrica intacta. Las vías de infección incluyen: invasión directa por deglución de bacilos, invasión hematogena o por extensión de una lesión tuberculosa adyacente. Las manifestaciones clínicas de la TB gástrica son variadas y dada su rareza se confunden con otras afecciones del estómago: dispepsia, diarrea, sangrado de tubo digestivo alto, obstrucción del vaciamiento gástrico, fiebre de origen desconocido, presencia de una masa gástrica. En general, las lesiones primarias afectan la curvatura menor del antro o la región prepilórica. Se puede observar mediante endoscopia engrosamiento de la pared gástrica, lesiones nodulares de la mucosa, estenosis del canal pilórico, masas subepiteliales así como reducción de la distensibilidad del estómago. El

diagnóstico diferencial incluye adenocarcinoma gástrico, linfoma, enfermedad ulceropéptica, enfermedad de Crohn, sífilis y sarcoidosis.⁴¹

- Tuberculosis congénita. Se trata de una forma clínica poco frecuente de la enfermedad que progresa rápidamente por la aparición de lesiones en las primeras semanas de vida y cuya frecuencia es desconocida, esto debido a que la incidencia de TB en mujeres gestantes y en edad fértil está directamente relacionada con la prevalencia en la población general. La mayoría de los casos reportados son secundarios a TB endometrial y miliar. Muchos casos se diagnostican *post mortem* o en forma tardía debido a lo inespecífico de los signos y síntomas (semejantes a la sepsis bacteriana e infecciones congénitas), por lo que el desenlace fatal se presenta por lo inoportuno del diagnóstico y tratamiento. Estudios realizados de niños con TB congénita describen los siguientes signos clínicos: hepatoesplenomegalia, disnea, fiebre, linfadenopatía, anorexia, distensión abdominal, letargia e irritabilidad, secreciones de oídos, lesiones papulares en piel, choque séptico fulminante, coagulación intravascular diseminada, falla respiratoria, ascitis hemorrágica y parálisis del nervio facial. Tres son los mecanismos de transmisión de esta forma de TB: a partir de una bacteremia materna de la placenta infectada al cordón umbilical (vía hematogena), por broncoaspiración o mediante la ingestión del líquido amniótico infectado o de una infección genital. Después de la adquisición de la infección por el feto, el bacilo afecta inmediatamente al hígado, donde se desarrolla un foco primario o una serie de granulomas caseosos, que posteriormente viaja hacia los pulmones. Debido a que la prevalencia de la TB en la mujer embarazada se desconoce y al incremento de la enfermedad, se espera que aumenten las formas perinatales como congénitas, por lo que debe considerarse este diagnóstico en cualquier mujer embarazada joven con manifestaciones de la infección como la presencia de tos persistente, antecedente de neumonía inexplicada, antecedente de derrame pleural, presencia de síntomas neurológicos que sugieran la presencia de infección meníngea o bien endometritis antes o después del nacimiento. El diagnóstico se establece por la presencia del bacilo en diferentes fluidos del organismo como son: contenido gástrico, endotraqueal, oídos, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido peritoneal, secreciones obtenidas de broncoscopias y biopsias de nódulos linfáticos, hígado, piel, pulmones, médula ósea y oídos. Esta forma de

TB debe considerarse en todo neonato que curse con fiebre, hepatoesplenomegalia así como deterioro de su condición clínica, en quien no se puedan corroborar otras causas de infección más frecuentes.^{7,11,43,44}

- Tuberculosis infantil. En la edad pediátrica la TB se dificulta aún más debido a:
 - a) Una mayor probabilidad de progresión desde la infección a la enfermedad, incluidas las formas graves y extrapulmonares.
 - b) Los problemas diagnósticos, incluyendo la dificultad para discernir entre infección y enfermedad así como el difícil aislamiento microbiológico.
 - c) Las dificultades terapéuticas por los escasos estudios, sobre todo con fármacos de segunda línea, la escasez de formulaciones pediátricas y la problemática del cumplimiento del tratamiento.³⁷

En países de baja endemia, la TB en edad pediátrica representa menos de 5% de todos los casos de TB, mientras que en áreas de alta incidencia se eleva de 20 al 40%, siendo la edad de mayor incidencia de presentación de la infección en menores de dos años, disminuye entre los cinco y 10 años, y nuevamente se incrementa en la adolescencia. Los niños que se encuentran en mayor riesgo son aquéllos que están en contacto estrecho con una fuente infecciosa sin profilaxis, desarrollando la enfermedad en la mayoría de los casos dentro del primer año de exposición. Dentro de los factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad se incluyen edad, estado socioeconómico, estado nutricional así como la presencia de comorbilidades, particularmente la infección por VIH.^{37,45,46}

Los niños en áreas endémicas de TB presentan las fases más avanzadas de la enfermedad (miliar y meníngea), lo que incrementa el porcentaje de morbimortalidad en menores de cinco años de edad. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad no varían con respecto a la presentación en el adulto; sin embargo, la enfermedad parenquimatosa pulmonar y las adenopatías intratorácicas son las principales manifestaciones en 60 a 80% de los casos, mientras que las manifestaciones extrapulmonares, la linfadenopatía es la más común (67%), seguida de la afección al sistema nervioso central en 13% (meningitis, tuberculomas, abscesos), pleural (6%), miliar o diseminada (5%) y esquelética (4%).^{45,46}

DIAGNÓSTICO

Se considera que existe una baja detección de enfermos, lo que indudablemente contribuye a la propagación de la infección, ya que:

- a) Aproximadamente, sólo 2/3 partes de los casos se reportan,
- b) Hasta 50% de los pacientes con TB activa no tratados morirán durante los primeros cinco años después de contraída la infección, y
- c) Un enfermo con TB puede transmitirla entre 10 y 15 personas en un año.⁶

Se puede establecer el diagnóstico sobre la infección (prueba de tuberculina) o de la enfermedad (identificación de *M. tuberculosis*) mediante tinciones, cultivos, estudios anatomopatológicos o estudios radiológicos; sin embargo, la confirmación de la TB es principalmente un procedimiento dependiente de laboratorio.^{6,47}

Diagnóstico de la infección tuberculosa *in vivo*:

prueba de tuberculina: técnica desarrollada por Koch y descrita por Mantoux en 1912, esta prueba consiste en la aplicación de 0.1 mL de proteína purificada (PPD) de *M. tuberculosis* (extracto de cultivo de bacilos tuberculosos) en la piel, lo que induce una reacción de hipersensibilidad cutánea manifestada por eritema e induración visible de 48 a 72 horas. Esta prueba se utiliza para el diagnóstico de la infección así como de la enfermedad; sin embargo, ésta es negativa en 10 al 30% de los enfermos con TB demostrada. La lectura debe realizarse una vez que aparezca la induración (midiendo sólo la zona indurada y no la de hiperemia), interpretándose de la siguiente manera: de 0 a 5 mm = No reactor, de 6 a 14 mm = reactor y >14 mm o con flictena = hiperérgico. Es importante recordar que el periodo de incubación de la TB es de dos a 10 semanas (considerando el periodo desde el ingreso del bacilo al organismo y el desarrollo de positividad a la prueba de tuberculina). Los resultados falsos negativos pueden deberse a: a) factores dependientes del huésped: edad (< 6 meses y ancianos), infecciones (VIH, sarampión, varicela, parotiditis, TB, fiebre tifoidea, brucelosis, tosferina, lepra), comorbilidades (insuficiencia renal crónica, desnutrición grave), vacunación con virus vivos (sarampión, parotiditis, poliomieltitis) y tratamientos que produzcan inmunosupresión (corticoterapia prolongada, quimioterapia y cualquier medicamento inmunosupresor), periodo de ventana en la positivización y TB diseminada o con afectación de las serosas (miliar, meningitis), y b) factores relacionados con la técnica (administración y lectura defectuosas, exposición de la tuberculina a la luz o al calor o desnaturalización por caducidad).^{6,11,15,32,37,48}

Diagnóstico de la infección tuberculosa *in vitro*: en los últimos años apareció una nueva tecnología capaz de medir la respuesta inmunitaria en forma más específica denominada IGRAS (*Interferon G Release Assays*), que mide la liberación del interferón γ por los linfocitos al

ser expuestos a los antígenos propios del bacilo (*early secretory antigen target 6* o ESAT6, *culture filtrate protein 10* o CFP10, antígeno de la región genética RD11:RV2654 y proteína TB7.7), los cuales no se encuentran en *M. bovis* utilizados en la vacuna. Estos ensayos (T-Spot. TB® y QuantiFERON-TB Gold™) requieren de controles positivos y negativos, presentando como ventaja el que sólo se requiere una muestra de sangre, por lo que no se requiere de una segunda visita del paciente como ocurre en el caso del PPD para su lectura. Los IGRAS parecen ser más específicos que el PPD, no así en la sensibilidad, la cual es similar. También es importante señalar que tanto los IGRAS como el PPD no discriminan entre infección o enfermedad, ya que sólo miden la respuesta inmunitaria contra el bacilo de Koch.^{11,29,32,37,48}

Diagnóstico microbiológico. Tinción directa y cultivo: se incluyen la baciloscopia y los cultivos, los cuales se realizan a partir de la toma de una muestra de esputo. La baciloscopia con tinción directa, generalmente mediante la técnica de Ziehl-Neelsen, es un método simple, barato y rápido, tiene una especificidad cercana al 100%; sin embargo, su sensibilidad es baja, variando entre 34 y 80% dependiendo si se toma una o tres muestras respectivamente, esta baja sensibilidad se debe a que deben existir más de 10,000 bacilos/mm de producto (de 30 a 50% de los pacientes no son bacilíferos), por lo que una baciloscopia negativa nunca descarta la presencia de la enfermedad, además de que sólo se demuestra la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) sin diferenciar entre el *M. tuberculosis* de otras micobacterias no tuberculosas, tampoco detecta la presencia de resistencia a los fármacos. La interpretación de los resultados de la baciloscopia se enlista en la [Tabla 3](#). La demostración microbiológica de *Mycobacterium* mediante el cultivo se constituye como el estándar de oro para el diagnóstico, ya que

detecta de 20 a 30% de los casos que no se diagnostican por baciloscopia. Existen diferentes medios de cultivo (sólidos o líquidos), los cuales presentan una alta sensibilidad, ya que es capaz de detectar entre 10 y 100 bacterias/mL de muestra para que resulte positivo, pero son más costosos en comparación con la baciloscopia, obteniéndose los resultados entre cuatro a ocho semanas (debido al lento crecimiento de las micobacterias), dependiendo del medio utilizado, lo que lo hace una prueba segura para el diagnóstico, además de que permiten conocer la sensibilidad-resistencia de las cepas así como la respuesta al tratamiento, siendo su único inconveniente la demora para obtener los resultados. Diferentes estrategias se han incorporado al laboratorio con la finalidad de acortar los tiempos de diagnóstico respecto al cultivo tradicional en el medio Löwenstein-Jensen. Dentro de estas estrategias se incluyen los medios líquidos de cultivo automatizados, los cuales permiten detectar el crecimiento bacteriano entre siete y 10 días antes que los medios sólidos así como el uso de nuevas técnicas microscópicas y técnicas moleculares.^{6,11,30,32,45,46,48,49}

Antibiograma: el resurgimiento de la TB con características epidémicas y la aparición de cepas multirresistentes hacen imperativo el diseño de estrategias de diagnóstico y estudios de susceptibilidad a drogas que permitan obtener resultados inmediatos. El estudio de sensibilidad del *M. tuberculosis* se basa en la detección en el cultivo de un porcentaje superior al 1% de bacterias resistentes en comparación con un control de crecimiento sin antibiótico. El mercado actual dispone de varios sistemas comerciales estandarizados, lo que permite realizar esta prueba de forma relativamente sencilla; no obstante, debe ser realizado por laboratorios con elevada carga de trabajo y que sometan de forma repetida a diversos controles de calidad tanto internos como externos. Se

Tabla 3: Interpretación de los resultados de la baciloscopia.

Informe	Ziehl-Neelsen (x1.000)	Tinción fluorescente (x250)	Tinción fluorescente (x450)
Negativo	0	0	0
Dudoso (repetir)	1-2/300 campos (3*)	1-2/30 campos (1*)	1-2/70 campos (1.5*)
Positivo 1+	1-9/100 campos (1*)	1-9/10 campos	2-18/50 campos (1*)
Positivo 2+	1-9/10 campos	1-9 campo	4-36/10 campos
Positivo 3+	1-9 campo	10-90 campo	4-36 campo
Positivo 4+	> 9 campos	> 90 campo	> 36 campo

*Número de barridos.

Tomado y modificado de: González MJ et al.³²

recomienda realizar antibiograma a fármacos de primera línea a todas las muestras iniciales de pacientes nuevos o tratados previamente con el objetivo de conocer la respuesta al tratamiento y ajustarlo cuando sea necesario. En caso de presentarse resistencias, siempre deben confirmarse, ya sea repitiendo el ensayo o remitiendo el aislado a un centro de referencia.^{32,50}

Métodos de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT): dentro de las pruebas moleculares se incluye a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual se basa en la amplificación de fragmentos genéticos específicos en las muestras clínicas así como pruebas específicas de ADN contra ARN 16S ribosomal de diferentes especies de micobacterias, las cuales son más rápidas y sensibles comparadas con el cultivo.^{6,30,32,37,49}

Métodos de detección de resistencias. Ensayos con sondas en línea (LPA): se trata de pruebas moleculares que utilizan tiras reactivas de nitrocelulosa, las cuales contienen regiones moleculares parciales o sondas de los genes de resistencia en estudio. Se extrae el ADN de las muestras en estudio para luego amplificarlas por PCR múltiple de punto final seguido de una hibridación reversa del ADN amplificado a las sondas de ADN específico unido a las tiras de nitrocelulosa y por último se realiza la evaluación de las tiras para identificación de especie y si se detectan genes que confiere resistencia. En el año 2008 la OMS recomienda el uso de estos métodos moleculares para hacer frente a la amenaza del surgimiento de cepas resistentes, dentro de las que se incluyen las pruebas comerciales *GenoType*[®] MTB-DRplus (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) con sensibilidad de 97% y especificidad de 99% para rifampicina y de 90 y 99% para isoniacida en muestras pulmonares con baciloscopia positiva o aislamiento de *M. tuberculosis* en medios de cultivo sólidos o líquidos. Esta metodología se basa en la amplificación del ADN por medio de PCR e hibridación inversa, lo que permite generar diversos productos de amplificación (sondas) para detectar el complejo *M. tuberculosis* así como las mutaciones responsables de la resistencia a la rifampicina en el gen *rpoB* y las determinadoras de resistencia a la isoniacida en el codón 315 del gen *katG* e *inhA*. Los resultados se obtienen en ocho horas con una sensibilidad de 95.7% para rifampicina, 95.8% para isoniacida y 95.3% para TB-MDR cuando se realiza a partir de esputo directamente, mientras que cuando se realiza a partir de cultivos la sensibilidad es de 100, 97.5 y 96.9% respectivamente. En el año 2009, se introduce la prueba comercial *GenoType MTBDRs*[®] (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany) para detectar la

resistencia a medicamentos de segunda línea, ya que permite detectar las mutaciones más comunes en los genes *gyrA*, *rrs* y *embB*, relacionados con la resistencia a fluoroquinolonas, aminoglucósidos y etambutol, siendo su sensibilidad global cercana al 80%. En 2010, la OMS autorizó en países endémicos el uso de la prueba *GeneXpert*[®] (Cepheid, Sunnyvale, California, USA), la cual es un método molecular automatizado que integra la extracción de ADN, la amplificación genómica por PCR en tiempo real, la detección semicuantitativa del *M. tuberculosis* en un plazo de dos horas así como la detección de la resistencia a la rifampicina debida a mutaciones en el gen *rpoB*. En el año 2015, la OMS emitió lineamientos según los cuales las pruebas de diagnóstico molecular deben utilizarse donde haya alta incidencia de TB, en pacientes con infección simultánea con VIH y cuando exista alta sospecha de TB multirresistente. La desventaja de estas técnicas radica en el desconocimiento de todas las mutaciones genéticas relacionadas con las resistencias así como el hecho de no estar disponible en la mayoría de los laboratorios.^{25,37,51-55}

Tecnologías en evaluación: LPA para pirazinamida (detecta el gen *pncA* responsable de la resistencia a pirazinamida con sensibilidad 89.7% y especificidad 96%), LPA Genoscholar INH TB (detecta resistencia a isoniacida cuenta con 43 sondas que permite detectar otras mutaciones del gen *katG* con sensibilidad de 90.6% y especificidad 100%), Secuenciación del genoma completo WGS (contiene todos los marcadores de resistencia conocidos).⁵²

Determinación de adenosina desaminasa (ADA): se trata de una enzima que interviene en el catabolismo de las purinas producidas por monocitos y macrófagos, la cual se encuentra elevada en la TB. Existen tres formas en las que se puede encontrar, la más específica es la ADA2, la cual es producida por los monocitos, y se expresa en UI/L con un punto de corte de 8 a 10 UI/L para líquido cefalorraquídeo y de 40UI/L para líquido pleural. Su sensibilidad es de 75 a 98%, y es la prueba más sensible en todas las formas de TB en serosas. El diagnóstico llega a más de 90%, se consigue cuando se combina con otros parámetros (porcentaje de linfocitos \geq 50%, proteínas y deshidrogenasa láctica elevadas y glucosa inferior a 25 mg/dL), tuberculina positiva (o una de las dos pruebas de determinación de producción de interferón gamma positiva) y/o amplificación genética positiva.³²

Otras pruebas diagnósticas

Radiología y técnicas de imagen: la radiografía de tórax es uno de los estudios que proporciona mayor

información, ya que los hallazgos aislados o combinados relacionados con la TB primaria son: a) infiltrados u opacidades parenquimatosas correspondientes a un foco neumónico, b) la presencia de adenopatías mediastinales o parahiliares con o sin compromiso de la vía aérea es el hallazgo más frecuente y c) atelectasia segmentaria debido a compresión ganglionar de la luz bronquial o por TB endobronquial, lo que condiciona bronquiectasias. Los principales hallazgos radiológicos en la reactivación de la TB, secundaria o postprimaria son: a) condensación de tipo bronconeumónico, b) cavitaciones únicas o múltiples de diversos tamaños con o sin nivel hidroaéreo, c) derrame pleural secundario a fístula broncopleurales, d) diseminación miliar, e) tuberculomas y f) fibrosis. La tomografía axial de tórax con contraste es más objetiva y precisa para la detección de adenopatías y está indicada en las formas complicadas de la enfermedad, mientras que la resonancia magnética está indicada en aquellos pacientes con TB meníngea o de columna vertebral.^{32,37,45}

TB renal/genitourinaria: se debe aislar en bacilo en orina, por biopsia o por crecimiento en medios sólidos automatizados por radiometría. El cultivo y el análisis histológico por biopsia combinado con PCR positivo confirman el diagnóstico. Se prefieren cultivos (de tres a cinco) de la primera orina del día, sembrados al menos en dos medios de crecimiento: Löwenstein-Jensen con huevo pirúvico que contenga penicilina (para identificar *Mycobacterium bovis*).³⁹

TB intestinal: estudios de imagen como: placa simple de abdomen (determinantes en el caso de perforación) algunas alteraciones encontradas son dilatación de asas de intestino delgado, ascitis y ganglios calcificados. Estudios con bario permiten valorar el signo de Fleischner (engrosamiento de la válvula ileocecal o apertura amplia de la misma asociado a íleon terminal estrecho). En ultrasonido es posible valorar la presencia de ascitis, engrosamiento mesentérico y linfadenopatías. Desde el punto de vista tomográfico en 80% de los casos presentan engrosamiento de la pared ileocecal, aumento de tamaño de la válvula ileocecal, ascitis, linfadenopatía, engrosamiento del mesenterio y/o del peritoneo, presencia de líquido libre sugestivo de perforación así como formaciones de colecciones o abscesos.³⁸

Dentro de los estudios invasivos utilizados se incluyen: laparotomía exploratoria, laparoscopia y técnicas endoscópicas con toma de biopsia, los rendimientos diagnósticos de las muestras obtenidas mediante estos procedimientos son de 100% de las muestras quirúrgicas, 83% de las obtenidas por colonoscopia, 50% de las realizadas mediante guía de estudios de imagen y de 40% por endoscopia digestiva alta.³⁸

En México, 70% de los casos nuevos de TB son detectados en la consulta externa y 20% en los servicios de hospitalización. De los casos nuevos, 60% son diagnosticados en establecimientos que pertenecen a la Secretaría de Salud, mientras que la baciloscopia (75%) es uno de los métodos diagnósticos más frecuentemente utilizado y en segundo lugar el radiológico e histopatológico (8% cada uno).¹³

PREVENCIÓN

La vacuna actual presenta una eficacia limitada (de 0 al 80%), ya que protege a los niños de meningitis tuberculosa así como de TB diseminada, pero no protege a los adultos de la TB pulmonar ni tampoco evita la TB latente. Esta variación de la eficacia se ha atribuido a diversos factores: geográficos, pérdida de genes necesarios para el desarrollo de inmunidad, pérdida de inducción en la respuesta de los linfocitos CD8+, exposición a micobacterias ambientales o por infección de helmintos previo a la vacunación. Hoy en día no existe una vacuna que presente mejores resultados que la BCG.¹⁵

TRATAMIENTO

Como se ha mencionado previamente, la TB continúa siendo un grave problema de salud pública, ya que es la novena causa de muerte a nivel mundial. En la actualidad, muchos países que habían logrado disminuir de manera considerable el número de casos mediante la implementación de programas enérgicos, han presentado incremento en el número de casos. Este cambio epidemiológico puede atribuirse, en parte, al fracaso en la supervisión del tratamiento, lo que lleva al abandono del mismo y a la aparición de cepas infectantes resistentes. La tasa de mortalidad de esta infección es alta si no se trata, ya que aproximadamente 84% de los pacientes que ingresan al tratamiento se curan, 2.5% mueren y 13.5% fracasa o abandona el tratamiento. El cumplimiento del tratamiento es prioritario en el programa de prevención y control del padecimiento; algunos autores indican que el tratamiento no debe iniciarse si no es posible asegurarse de que el paciente lo complete. En México, la recaída por TB pulmonar oscila entre 5 y 13%.^{7,48,56,57}

El mejor tratamiento será el formado por fármacos que tengan un alto poder bactericida y esterilizante, con bajo número de recidivas, buena aceptación y tolerancia, pocos efectos secundarios, administrados simultáneamente y en preparados que contengan todos los fármacos combinados; mientras que el éxito en el control de TB se

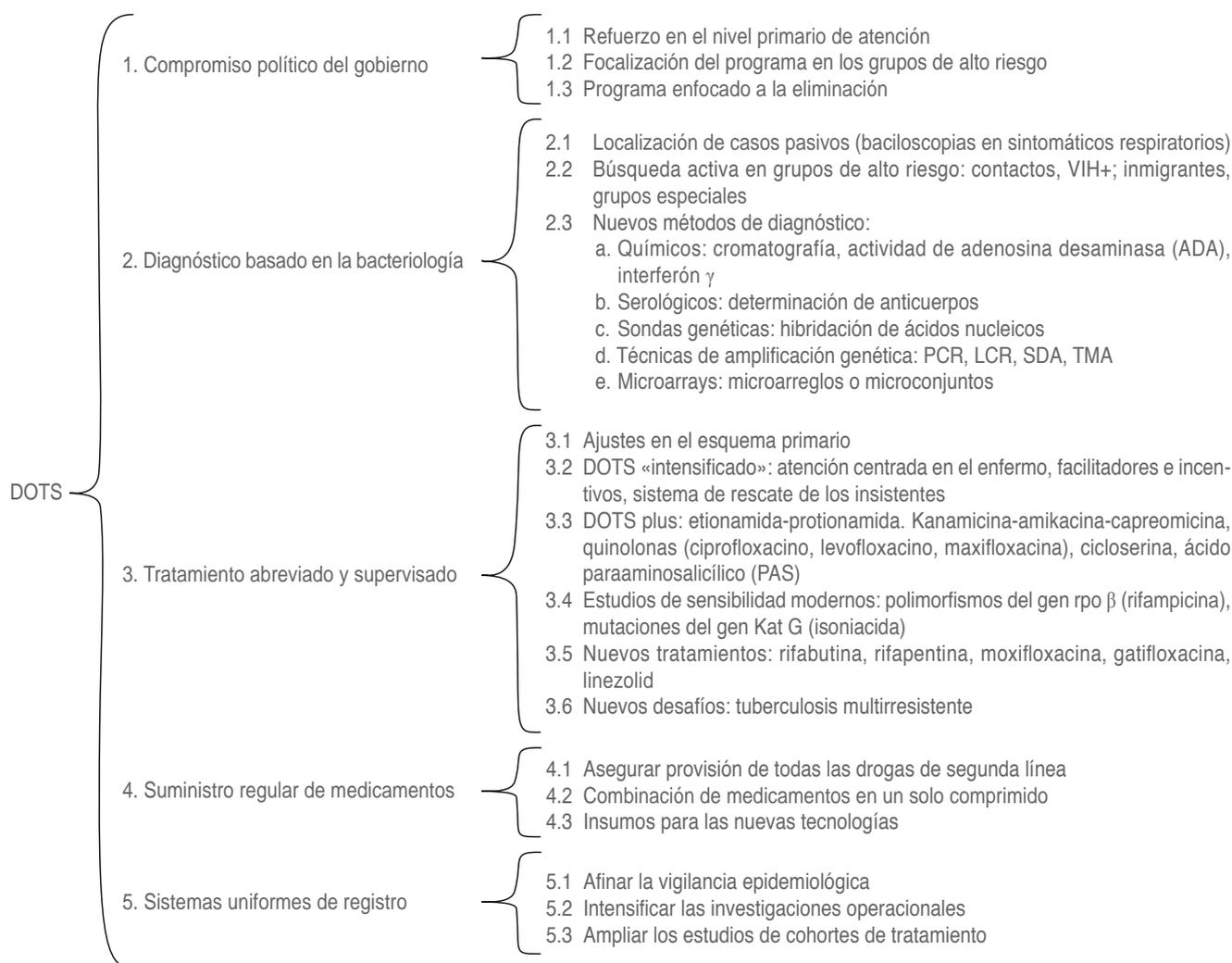


Figura 1: Estrategias DOTS por la OMS y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.

PCR = reacción en cadena de la polimerasa, LCR= *Ligase Chain Reaction*, SDA = *Strand Displacement Amplification*, TMA = *Transcription-mediated amplification*, DOTS = *Direct Observed Treatment Short-Course*, OMS = Organización Mundial de la Salud. Tomado y modificado de: Farga CV.⁵⁹

basa en la implementación de la estrategia DOTS *Direct Observed Treatment Short-Course* (tratamiento bajo observación directa), la cual consta de cinco elementos (Figura 1) y que tiene por objeto la identificación rápida y precisa de todas las formas de TB.^{32,47,58,59}

La aparición y diseminación de cepas resistentes a los principales fármacos disponibles para el tratamiento de la TB constituyen un problema para el control de la enfermedad debido al aumento de casos de TB multirresistente (TB-MDR) de aquéllos causados por *Mycobacterium* con resistencia *in vitro* a isoniacida y rifampicina. En 2006 la OMS en la primera reunión del comité especial sobre TB extremadamente resistente (TB-XDR) se optó por definirla como aquel caso producido por una cepa de *M.*

tuberculosis con resistencia demostrada a por lo menos: isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona (ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino o moxifloxacino) y una droga parenteral de segunda línea (los aminoglucósidos: kanamicina y amikacina, o el polipéptido capreomicina). A pesar de que la OMS no ha proporcionado la tendencia de la TB-MDR a lo largo del tiempo, esta misma organización estima que anualmente aparecen 650,000 casos de TB multirresistente al menos a isoniacida y rifampicina, 50% de los cuales se registran en India, China y Rusia, mientras que más de 50,000 casos de TB-XDR surgen cada año como resultado de una mala adhesión al régimen terapéutico. Los tratamientos de la TB multirresistente incluyen medicamentos más costosos (cada curso

del tratamiento tiene un costo por paciente de 4,000 dólares) que causan más reacciones secundarias, deben emplearse un tiempo más prolongado y son menos efectivos. Se ha descrito una nueva forma de TB denominada totalmente resistente a los medicamentos (TDR), la cual se ha definido como aislados de *M. tuberculosis* resistentes a todos los fármacos de primera y segunda línea (Tabla 4), lo que constituye una grave amenaza para el control mundial de la TB.^{7,23,24,26,53,55,60,61}

El tratamiento para los casos de TB fármaco-sensible consiste en cuatro fármacos de primera línea durante seis meses: isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. Un aspecto importante en la epidemia de la TB radica en la aparición de farmacoresistencia. Para el caso de la tuberculosis multifarmacoresistente, es decir, a isoniazida y rifampicina, empeora el pronóstico para el paciente, ya que requerirá de la administración de fármacos secundarios, los cuales, como se ha mencionado, son más tóxicos, más caros, menos eficaces y disponibles, lo que hace que en países en desarrollo este tipo de TB sea incurable. Diversos estudios realizados en México describen la frecuencia de farmacoresistencia y la multifarmacoresistencia para casos nuevos de tuberculosis de 12.9 a 20.7% y de 2.4 a 3.3% respectivamente. Las exigencias para el sistema de salud se incrementan porque además del gasto importante en medicamentos, requiere de vigilancia especializada así como de laboratorios competentes que ofrezcan cultivos y drogasensibilidad *in vitro*, disponible en muy pocos laboratorios en nuestro país.^{4,22,24}

Por primera vez en más de 50 años se han desarrollado nuevos medicamentos específicamente para tratar la TB. Los fármacos derivan de cuatro clases de compuestos: nitroimidazoles, diarilquinolinas, oxazolidinonas y diaminas.²⁶

- Bedaquilina (BDQ). Fue registrada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos en diciembre de 2012. Es una

diarilquinolina que actúa inhibiendo la ATP sintetasa interfiriendo en las fuentes de energía del bacilo de *M. tuberculosis*, se debe tener precaución con su asociación con rifampicina, ya que puede reducir los niveles plasmáticos de BDQ, al igual que al combinarla con delamanid, moxifloxacino o clofazimina, ya que puede acentuar sus efectos cardiovasculares como la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG). La BDQ se metaboliza en el hígado (puede originar toxicidad entre 6 y 8% de los pacientes) produciendo metabolitos menos activos y más tóxicos. Se acumula dentro de los macrófagos, lo que permite su acción sobre bacilos intracelulares. Dosis habitual 400 mg diario durante dos semanas seguidas de 200 mg cada 48 horas durante dos a seis meses. El nivel máximo plasmático es de cuatro a seis horas después de su ingesta y su vida media es de 24 horas.^{26,62,63}

- Delamanid (DLM, OPC-67683). Es un nitroimidazol que actúa inhibiendo la síntesis de ácidos micólicos (acción bactericida) necesarios en la síntesis de la pared celular y la respiración celular en bacilos con activa multiplicación. También tiene efecto en bacilos latentes intracelulares similar al de la rifampicina. A pesar de que aumenta el intervalo QT del ECG, no produce mayores efectos cardiovasculares, aunque sí se asocia con fluoroquinolonas o clofazimina, el intervalo QT puede verse más afectado. Presenta baja hepatotoxicidad, y su eficacia aumenta cuando se prolonga su uso por seis meses o más. Dosis habitual 100 mg cada 12 horas, vida media plasmática de 30 a 38 horas.^{62,63}
- Pretomanid (PA-824). Forma parte del desarrollo de terapias apoyadas por la «Alianza Global para el Desarrollo de Drogas Antituberculosas» (dosis únicas diarias por vía oral).⁶⁰
- Fluoroquinolonas (FQN). Efecto bactericida similar a la isoniácida. Puede penetrar en las lesiones cavitarias

Tabla 4: Clasificación de fármacos antituberculosos (OMS).

Grupo y descripción	Fármaco
1: agentes de primera línea orales	Isoniácida, rifampicina, etambutol, estreptomina, piracinamida y rifabutin
2: agentes inyectables	Kanamicina, amikacina, capreomicina, viomicina, estreptomina
3: fluoroquinolonas	Moxifloxacino, levofloxacino, ofloxacino
4: agentes de segunda línea orales y bacteriostáticos	Ertionamida, protionamida, cicloserina, terizidone, ácido paraaminosalicílico (PAS)
5: agentes con un papel no claro en el tratamiento	Clofazimina, linezolid, amoxicilina clavulanato, tiocetazona, meropenem, claritromicina, imipenem/cilastatina, dosis alta de isoniácida

Tomado de: Llamas GY et al.²⁴ González MJ et al.³² Mendoza TA et al.⁶¹

y en granulomas. Las más utilizadas son el levofloxacino y el moxifloxacino. Sus efectos adversos más conocidos son la prolongación del intervalo QT y la tendinitis.⁶²

- Linezolid (LZD). Presenta una excelente actividad *in vitro* frente a *M. tuberculosis* inhibiendo la síntesis proteica mitocondrial. Su toxicidad es dosis dependiente. Dosis iniciales altas (600 mg cada 12 horas por 48 horas) tiene actividad bactericida precoz similar a la isoniácida. Como problema, además de su administración parenteral, presenta alta incidencia de efectos tóxicos en tratamientos prolongados (más de dos semanas), puede producir mielosupresión (anemia y trombopenia), neuritis óptica, neuropatía periférica y acidosis láctica. Desafortunadamente, su efecto óptimo se obtiene con dosis iguales o superiores a 600 mg por día durante un tiempo prolongado, lo que obliga a suspender el fármaco ante la menor señal de alerta.^{62,63}
- Clofazimina (CFZ). Se acumulan en el interior de los macrófagos generando especies reactivas oxidativas que inhiben la respiración celular de las micobacterias y provocan apoptosis de los macrófagos. La dosis habitual es de 100 mg diarios (debe modificarse según la función hepática y su vida media es de 10 días. Entre sus efectos adversos se encuentra pigmentación reversible de la piel (75% de los casos), trastornos gastrointestinales (50%) y prolongación del intervalo QT.⁶²

CONCLUSIÓN

Las enfermedades ocasionadas por micobacterias constituyen un capítulo importante de la patología infecciosa en la historia de la humanidad, encontrándose desde su albor enfermedades tan antiguas como la tuberculosis, la lepra y las producidas por otras micobacterias, las cuales al igual que la humanidad han evolucionado, afinando sus mecanismos de sobrevivencia y resistencia a antibióticos. El 24 de marzo se cumplieron 138 años del descubrimiento del agente causal de la TB; sin embargo, hoy en día se contagian y mueren más personas por esta entidad que en aquel entonces. No obstante que en la actualidad se conocen bien las características del agente causal, el huésped y los factores de riesgo de la propagación de la misma, la TB continúa siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo, esto a pesar de contar con efectivas combinaciones de medicamentos, y que es resultado de un elevado porcentaje del mal cumplimiento de los enfermos, ya que se trata de un tratamiento prolongado, lo que ocasiona drogoresistencia. Las autoridades

sanitarias de la OMS consideran que este repunte en los casos a nivel mundial en la última década fue debido a:

- a) Ausencia de campañas de prevención y control contra esta enfermedad por desmantelamiento de los servicios de salud pública y crisis económicas, deterioro de los niveles de vida de las poblaciones,
- b) La presencia del SIDA,
- c) Las migraciones masivas a nivel mundial debido a guerras y desastres naturales así como
- d) La percepción cultural o estigmas que tienen los diferentes grupos sociales con respecto a esta enfermedad, lo que impacta en la relación social, familiar y conyugal de la persona afectada.

Esto indudablemente ha incrementado la tasa de morbimortalidad por esta causa. Un dato relevante que preocupa es el hecho de que en la actualidad se observan más casos de TB en menores de cinco años de edad con un incremento también de las formas extrapulmonares.^{7,13,15,21,61,64,65}

En la actualidad un tercio de la población mundial (dos mil millones) se encuentran infectados por el bacilo, y de éstos, de 5 a 10% (16 millones de personas) desarrollarán tuberculosis activa o transmitirán la bacteria en algún momento de sus vidas y 1.7 millones de personas mueren de tuberculosis cada año. Se calcula que cada segundo alguien contrae la infección y cada 20 segundos hay un fallecimiento por esta causa, mientras que una de cada cuatro muertes está relacionada con el VIH. Conocida como una enfermedad de la pobreza, no sorprende que 95% de los casos de tuberculosis y 98% de las muertes tienen lugar en países de ingresos bajos o medios y tan sólo 22 países concentran 80% de los casos, distribuidos geográficamente de la siguiente manera: 55% de los casos en el sureste de Asia, 30% en África, 7% en el Mediterráneo, 5% en Europa y 3% en América.⁶³

La TB MDR es una presentación especialmente peligrosa de la TB farmacoresistente, la cual se define por la resistencia del bacilo como mínimo a la isoniazida y la rifampicina. Las cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes a la mayoría de los medicamentos antituberculosos existentes constituyen una amenaza mundial de salud pública, por lo que hay una necesidad urgente de programas y mejoras en la infraestructura de laboratorios así como la gran necesidad de tomar en serio estos temas, especialmente a la luz de la actual recesión económica mundial.^{15,24}

El diagnóstico rápido de la TB así como el inicio oportuno de la terapia farmacológica permiten romper la cadena de transmisión de la enfermedad y evitan que el

paciente progrese hacia formas más crónicas o la muerte. Para poder saber la magnitud del daño ocasionado por la TB, qué origina esta enfermedad y las repercusiones económicas en un país, es necesario contar con estudios epidemiológicos y tener conocimiento sobre el marco social donde ocurre el fenómeno, ya que en el modo en que vive un pueblo influye y en ocasiones determina el curso de una enfermedad. En México se dice que se encuentra en transición epidemiológica debido a la frecuencia en aumento de las enfermedades crónico degenerativas, por lo que la atención de clínicos e investigadores se centran en enfermedades como el cáncer, diabetes, obesidad y sus complicaciones. Se debe recordar que el término transición epidemiológica significa que no se han dejado atrás los problemas de salud propios de las poblaciones en vías de desarrollo, dentro de las que se incluyen las enfermedades infectocontagiosas. En nuestro país la TB pulmonar era la séptima causa de muerte en 1922, la novena en 1960, y en la actualidad se encuentra entre las 20 principales causas; sin embargo, la tasa de incidencia ha permanecido prácticamente igual en las últimas dos décadas, lo que indica que se trata de una infección no erradicada, siendo los estados del sur los más afectados. Por lo antes expuesto, la cantidad de muertes por esta causa es inaceptable, dado que el diagnóstico precoz, el sistema eficiente de registro, el monitoreo y el seguimiento han demostrado ser medidas eficaces para reducir su prevalencia, la farmacoresistencia así como el fracaso al tratamiento. La OMS considera que factores como el insuficiente personal médico entrenado así como limitaciones en el personal de laboratorio clínico son responsables del mal diagnóstico y el manejo inadecuado de estos pacientes. Hace un cuarto de siglo la tuberculosis estaba en vías de extinción, los países desarrollados mostraban estadísticas que en ellos la enfermedad estaba cercana a la erradicación, mientras que las de los países en vías de desarrollo señalaban cierta tendencia a la disminución. Hoy el panorama es diferente, por lo que el argumento de admitir que la eliminación a escala mundial de la TB no es factible en un futuro próximo es fuerte. En América Latina y el Caribe la TB es la segunda causa de muerte por un agente infeccioso, ya que en esta región se presentan serios problemas para enfrentarla debido a un relajamiento en los programas de control y por el hecho de que la enfermedad ha progresado a formas más agresivas como la TB-MDR y la TB-XDR, además del aumento de la comorbilidad entre TB y DM, de la coinfección con el VIH así como por determinantes sociales de la salud, tales como desigualdad, inequidad, concentración de riqueza y extensión de la pobreza, los cuales dificultan o impiden a grandes núcleos de la

población el acceso en calidad y cantidad a los servicios de salud.^{21,51,58,64,66-73}

Finalmente, está bien documentado que los trabajadores de la salud tenemos riesgo de contagiarnos al trabajar con este tipo de pacientes, y con la cada vez más frecuente resistencia antimicrobiana del bacilo tuberculoso, algunas de estas infecciones serán desde un inicio difíciles de curar. Esto refuerza la necesidad de tomar medidas de prevención más estrictas en los hospitales, algunas de las cuales son muy sencillas y otras son costosas y difíciles de implementar.²²

«Desde el antiguo Egipto hasta el siglo XXI, la tuberculosis está entre nosotros y todo nos hace pensar que seguirá por muchos años más».¹⁷

REFERENCIAS

1. Guzmán MS, Salinas LC, Castañeda LG. La tuberculosis en México: aportaciones del Museo Anatomopatológico, 1895-1899. *Rev Invest Clin.* 2013; 65 (1): 94-101.
2. Gurria JJ, Magaña RA, Jáuregui CL, Martínez AP. Tuberculosis amigdalina primaria en una paciente con artritis reumatoide bajo tratamiento con anti-FNT α (etanercept). *An Med (Mex).* 2014; 59 (2): 133-136.
3. García GM, Valdespino GJ, Palacios MM, Mayar MM, García SC, Sepúlveda AJ. Tuberculosis y SIDA en México. *Salud Pública Mex.* 1995; 37: 539-548.
4. Elías LD, Melgarejo HM, Aguilar SC. La diabetes tipo 2 y la tuberculosis en México: la confluencia de dos retos para el sistema de salud. *Acta Med.* 2012; 10 (4): 189-195.
5. González HY, Sada DE, Escobar GA, Muños TM, Torres RM. Asociación de tuberculosis y diabetes mellitus: Mecanismos inmunológicos involucrados en la susceptibilidad. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2009; 22 (1): 48-55.
6. Morán LE, Lazo AY. Tuberculosis. *Rev Cubana Estomatol.* 2001; 38 (1): 33-51.
7. Orozco AI, Nesbitt FC, González OS. Tuberculosis en pediatría: epidemiología. *Rev de Enfe Infecc en Ped.* 2009; 22 (87): 83-90.
8. Heredia NM, Puc FM, Caamal LA, Vargas GA. Determinantes sociales relacionados con el tratamiento de la tuberculosis en Yucatán, México. *Rev Biomed.* 2012; 23: 113-120.
9. Velasco RV, Padua y Gabriel A, Esquivel MC, Sánchez CO, Martínez OV, Cicero SR. Epidemiología y resistencia primaria a fármacos en casos incidentes de tuberculosis pulmonar. *Rev Med IMSS.* 2004; 42 (4): 303-308.
10. Toledano GP, Lafargue MD, Montero MM, Curi QS, Campos MM. Tuberculosis: tendencia, pronóstico y factores de riesgo afines en la provincia de Santiago de Cuba (2004-2014). *MEDISAN.* 2016; 20 (4): 452-458.
11. Aránzazu CA, Martínez SL. Tuberculosis y embarazo, más allá de una infección. *Arch Med.* 2016; 16 (1): 155-166.
12. Aguilar NM, Cortés SC, Zenteno CR. Conocimiento y actitudes sobre tuberculosis en personal médico de Veracruz, México. *MedUNAB.* 2008; 11: 213-217.
13. Rodríguez RM, Aguilar AL, Galván BA, Hernández SR, Castro LM, Rodríguez F. Epidemiología de la tuberculosis y enfermedades asociadas en los escalones del Servicio de Sanidad Militar en el periodo 2007-2011. *Rev Sanid Milit Méx.* 2014; 68 (5): 245-250.

14. Araujo Z, Acosta M, Escobar H, Baños R, Fernández de Larrea C, Rivas-Santiago B. Respuesta inmunitaria en tuberculosis y el papel de los antígenos de secreción de *Mycobacterium tuberculosis* en la protección, patología y diagnóstico. Revisión. Invest Clin. 2008; 49 (3): 411-441.
15. Alcivar SL, Vínces ST, Arteaga IM, Macías AE, Cando SM, Cevallos GW. Factores que inciden para la presencia de tuberculosis. Dom Cien. 2018; 4 (4): 69-97.
16. Farga CV. La conquista de la tuberculosis. Rev Chil Enf Respir. 2004; 20 (2): 101-108.
17. Moreno SF, Coss RM, Alonso de León MT, Elizondo OA. Las grandes epidemias que cambiaron al mundo. An Med (Mex). 2018; 63 (2): 151-156.
18. Victoria MM. La tuberculosis pulmonar: pasado, presente y futuro en Venezuela. Salus. 2011; 15 (3): 37-41.
19. Giachetto G. Tuberculosis en niños: una enfermedad reemergente. Arch Pediatr Urug. 2013; 84 (3): 179-180.
20. Jave O. Investigando en tuberculosis. ¿Dónde estamos, quiénes somos, hacia dónde nos dirigimos? Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2009; 26 (3): 276-277.
21. Romero HC. Creencias y consecuencias sociales de la tuberculosis pulmonar en dos comunidades indígenas del estado de Oaxaca: una aproximación cualitativa. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 1999; 12 (4): 235-249.
22. Pérez PR. La tuberculosis en México, deuda añeja de salud pública. Gac Méd Méx. 2001; 137 (1): 93-94.
23. Marrero RH, Quintero SS. Factores de riesgo de la tuberculosis pulmonar en pacientes timorenses. MEDISAN. 2018; 22 (1): 57-64.
24. Llamas GY, Flores VM. Tuberculosis extensamente resistente a antibióticos (TB-XDR): terapias utilizadas con éxito en la clínica para curar la enfermedad. Rev Invest Clin. 2013; 65 (3): 255-262.
25. Rueda J, Realpe T, Mejía G, Zapata E, Robledo J. GenoType MTBDRplus 1.0® para la detección de resistencia cruzada entre isoniácida y etionamida en aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes. Biomédica. 2015; 35: 541-548.
26. Brigden G, Nyang'wa BT, du Cros P, Varaine F, Hughes J, Rich M et al. Principles for designing future regimens for multidrug-resistant tuberculosis. Bull World Health Organ. 2014; 92: 68-74.
27. Orozco AI, Acosta LJ, Bravo RG, Martínez LF, Enríquez PA, Espinoza HM et al. Epidemiología de tuberculosis pulmonar en población migrante. Neumol Cir Torax. 2018; 77 (2): 125-131.
28. Estrada MI, Ruvalcaba LJ. Tuberculosis pulmonar, un riesgo latente para los trabajadores de la salud como problema de Salud Pública. JONNPR. 2019; 4 (2): 197-209.
29. Rodríguez DJ. Tuberculosis. Rev Med Clin Condes. 2014; 25 (3): 547-552.
30. Fica CA, Cifuentes DM, Ajenjo HC, Jemenao PI, Zambrano GA, Febré VN et al. Tuberculosis en el personal de salud. Rev Chil Infect. 2008; 25 (4): 243-255.
31. Elías LD, Elías LA, Mehta RP, Aguilar SC. Impacto del vínculo diabetes mellitus-tuberculosis en la salud pública de México. Rev ALAD. 2015; 5: 161-171.
32. González MJ, García GJ, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquet R et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (5): 255-274.
33. Muñoz TM, Caminero LJ, Battista MG, D'Ambrosio L, Carrillo AJ, Villareal VH et al. La diabetes se asocia con reacciones adversas graves en la tuberculosis multirresistente. Archivos de Bronconeumología. 2017; 53 (5): 245-250.
34. Cruz MO, Muñoz SA. Estudio bibliométrico sobre tuberculosis en trabajadores de la salud. Med Segur Trab. 2012; 58 (229): 303-320.
35. Mendoza TA. Tuberculosis como enfermedad ocupacional. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2012; 29 (2): 232-236.
36. Arévalo BA, Alarcón TH, Arévalo SD. Métodos diagnósticos en tuberculosis; lo convencional y los avances tecnológicos en el siglo XXI. Rev Med La Paz. 2015; 21 (1): 75-85.
37. Moreno PD, Andrés MA, Altet GN, Baquero AF, Escribano MA, Gómez-Pastrana DD et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). An Pediatr (Barc). 2010; 73 (3): 143.e1-143.e14.
38. Ferradas F, Rocha G, Thea M, Uez JL. Tuberculosis intestinal, caso clínico quirúrgico y revisión bibliográfica. Rev Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina. 2014; 216: 14-21.
39. Carrillo ER, Moreno CL, Hernández CA, Aguilar ZD. Tuberculosis renal. Cir Cir. 2010; 78: 442-447.
40. Muñoz CT, Sánchez PH, Vergés LC, Sotomayor SM, López DL, Sorokin P. Tuberculosis en América Latina y el Caribe: reflexiones desde la bioética. Pers Bioét. 2018; 22 (2): 331-357.
41. Castañeda SR, Garza GA, Maldonado GH, Flores GJ. Tuberculosis gástrica y peritoneal semejando carcinoma gástrico con carcinomatosis peritoneal; informe de un caso. Rev Gastroenterol Mex 2009; 74 (4): 366-369.
42. Martínez OJ, Blanco BR. Tuberculosis gastrointestinal. Rev Gastroenterol Mex. 2004; 69 (3): 162-165.
43. Salazar HA, Martínez PG, Luna BM. Tuberculosis congénita. Bol Med Hosp Infant Mex. 2006; 63: 115-121.
44. Salomón CJ, Aguilar AC, Loyo NE, de la Cruz AM. Tuberculosis congénita asociada a citomegalovirus. Salud en Tabasco. 2013; 19 (3): 99-104.
45. Macías PM. Tuberculosis pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017; 74 (1): 1-2.
46. Vázquez RJ, Acosta GC, Miranda NM, Fuentes PY, Labra ZM, Pacheco RD et al. Análisis de una serie de casos de tuberculosis en pacientes pediátricos atendidos en un hospital de tercer nivel. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017; 74 (1): 27-33.
47. Purohit MR, Sharma M, Rosales KS, Stålsby Lundborg C. "Multiple-test" approach to the laboratory diagnosis of tuberculosis -perception of medical doctors from Ujjain, India. BMC Infectious Diseases. 2015; 15: 322-330.
48. Fajardo DG, Reyes GO, Varela VD, Medina RK. Tuberculosis pulmonar y métodos diagnósticos laboratoriales actuales. Rev Fac Cienc Med. 2018: 35-44.
49. Bourgi K, Patel J, Samuel L, Kieca A, Johnson L, Alangaden G. Clinical impact of nucleic acid amplification testing in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*: a 10 year longitudinal study. Open Forum Infect Dis. 2017; 4 (2): 1-5.
50. Ramírez BL, Chamorro OJ. Tuberculosis multirresistente. Rev Colom Neum. 2013; 25 (3): 170-173.
51. Hernández SJ, Martínez NM, Castrillón VD, Mejía ES, Mejía MG, Zapata FE et al. Agar de capa delgada: Una opción costo-efectiva para el diagnóstico rápido de tuberculosis multirresistente. Rev salud Pública. 2014; 16 (1): 101-113.
52. Arias MF, Herrera MT. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev Chil Enferm Respir. 2016; 32: 254-259.
53. Llerena C, Medina R. Descripción de las mutaciones de *Mycobacterium tuberculosis* que confieren resistencia a rifampicina e isoniácida detectadas mediante GenoType® MTBDRplus V.2 en Colombia. Biomédica. 2017; 37: 28-33.
54. Rueda J, Realpe T, Mejía G, Zapata E, Robledo J. GenoType MTBDRplus 1.0® para la detección de resistencia cruzada entre isoniácida y etionamida en aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes. Biomédica. 2015; 35: 541-548.
55. Alvis ZN, Carrasquilla MA, Jhajaira GV, Robledo J, Alvis GN, Hernández JM. Precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente. Biomédica. 2017; 37: 397-407.

56. Moreno MR, Rodríguez AG, Martínez MO. Incidencia de recaída y factores de riesgo asociados en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev Med Inst Mex Seguro Social*. 2007; 45 (4): 335-342.
57. Álvarez GG, Álvarez GJ, Dorantes JJ, Halperin FD. Percepciones y prácticas relacionadas con la tuberculosis y la adherencia al tratamiento en Chiapas, México. *Salud Pública Mex*. 2000; 42: 520-528.
58. Wilches LE, Hernández NL, Hernández OM, Pérez VC. Conocimientos, actitudes, prácticas y educación sobre tuberculosis en estudiantes de una facultad de salud. *Rev Salud Pública*. 2016; 18 (1): 129-141.
59. Farga CV. Hacia la erradicación de la tuberculosis. *Rev Chil Enf Respir*. 2006; 22: 55-67.
60. Robledo J. Control de la tuberculosis multirresistente a fármacos: un objetivo posible. *Biomédica*. 2019; 39: 431-433.
61. Mendoza TA, Gotuzzo HE. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y situación actual. *Acta Med Per*. 2008; 25 (4): 236-246.
62. Peña MC, Farga CV. Avances en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017; 33: 137-141.
63. Gómez AC, Vivancos MJ, Moreno S. Tuberculosis multirresistente: epidemiología actual, esquemas terapéuticos, nuevos fármacos. *Rev Esp Quimioter*. 2016; 29 (Suppl. 1): 35-38.
64. Zayas VM, Velázquez SY. La tuberculosis a 130 años del descubrimiento de su agente causal. *Medisan*. 2013; 17 (4): 568-570.
65. Reyes PN, Caballero NP, Ticona CE, Béjar CV, Ávila AJ, Castillo VC et al. El estigma frente a la tuberculosis en estudiantes de la facultad de medicina de una universidad pública, 2017. *An Fac Med*. 2018; 79 (3): 225-228.
66. Gage BJ. La tuberculosis en México. *Salud Pública de México*. 1965; 7 (3): 445-458.
67. Hernández GI, Vázquez MV, Guzmán LF, Ochoa JL, Cervantes VD. Perfil clínico y social de pacientes con tuberculosis en una unidad de medicina familiar de Reynosa, Tamaulipas, México. *Aten Fam*. 2016; 23 (1): 8-13.
68. González OE, Armas PL. Eliminación de la tuberculosis como problema de salud pública. Una elección acertada. *Rev Esp Salud Pública*. 2007; 81: 59-62.
69. García LF, Jaramillo E. La tuberculosis: un reto que debemos enfrentar. *Biomédica*. 2004; 24 (1): 5-10.
70. Hernán GC, Moreno CL, Fernández EV, Ruiz LP, Fernández AS, Andrés GI et al. Brote de tuberculosis resistente a isoniácida en una comunidad de inmigrantes en España. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52 (6): 289-292.
71. Castilla PM. Tuberculosis: la punta del iceberg. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017; 74 (1): 3-4.
72. Chen VJ, Iglesias DM, Chafloque VR, Herrera CL, Quiñones TM, Aguilar BI et al. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis en el departamento de Lambayeque. *Rev Cuerpo Méd*. 2013; 6 (2): 16-19.
73. Ocheretina O, Morose W, Gauthier M, Joseph P, D'Meza R, Escuyer VE et al. Multidrug resistant tuberculosis in Port au Prince, Haiti. *Rev Panam Salud Publica*. 2012; 31 (3): 221-224.



Anemia aplásica idiopática en un niño de Otuzco, Perú: reporte de caso

Idiopathic aplastic anemia in a child from Otuzco, Peru: case report

García-Lázaro Pedro,* Barón-López Michael†

Palabras clave:

Anemia aplásica, anemia aplásica idiopática, pancitopenia, reporte de caso.

Keywords:

Aplastic anemia, idiopathic aplastic anemia, pancytopenia, case report.

* Médico Hematólogo.

† Tecnólogo

Médico. Escuela de Postgrado de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Hospital Nacional Alta Complejidad de la Libertad Virgen de la Puerta.

Correspondencia:

Michael Barón-López

M. Bastidas 309, La Esperanza, 13013, Perú.

E-mail: michael_acuario15@hotmail.com

Recibido:

08/03/2020

Aceptado:

02/05/2020



RESUMEN

La anemia aplásica idiopática es un trastorno provocado por insuficiencia de la médula ósea que aparece cuando ésta ya no produce un número adecuado de precursores eritroides y pancitopenia en sangre periférica, puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en los pacientes mayores de 50 años. Se reporta el caso de un paciente de ocho años de edad que presentó equimosis, epistaxis, adenopatías, disnea, ortopnea y apnea del sueño. Se le hicieron exámenes hematológicos, bioquímicos e inmunológicos, respectivamente. El diagnóstico de anemia aplásica se confirmó mediante la punción aspirativa de médula ósea. Damos a conocer el cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento oportuno de esta patología, ya que es una enfermedad poco frecuente en niños y porque tiene estudios genéticos.

ABSTRACT

Idiopathic aplastic anemia is an anemia due to bone marrow failure that appears when it is no longer producing an adequate number of erythroid precursors and peripheral blood pancytopenia, it can occur at any age, but is more frequent in patients over 50 years. We report the case of an 8-year-old patient who presented with ecchymosis, epistaxis, lymphadenopathy, dyspnea, orthopnea, and sleep apnea. Hematological, biochemical and immunological examinations were performed, respectively. The diagnosis of aplastic anemia was confirmed by aspiration puncture of the bone marrow. We present the clinical picture, diagnosis and timely treatment of this pathology, especially because it is rare in children and because it has genetic studies.

INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica es un trastorno caracterizado por pancitopenia (es decir, reducción del número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en la sangre periférica), notable decremento de la cantidad de tejido hematopoyético en la médula ósea (es decir, aplasia medular o hipoplasia) y ausencia de indicios de afección medular por enfermedades como leucemia, mieloma o carcinoma.^{1,2}

Esta anemia puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en los pacientes mayores de 50 años. En los Estados Unidos de América la incidencia por año es cercana a los dos a cinco casos por millón de habitantes. En Japón y Corea la frecuencia es

casi cinco veces superior a la de América del Norte o Europa y la incidencia más alta está entre los 10 y 40 años. La relación hombres-mujeres es 1:1.¹

Se requiere tratamiento inmediato para prevenir las consecuencias desastrosas de la pancitopenia profunda. Si se sospecha un agente causal probable, debe eliminarse. Sin embargo, la mayor parte de las anemias aplásicas son idiopáticas.^{2,3} Una de las decisiones más importantes que debe tomarse es si un paciente es candidato para un trasplante de médula ósea. Aunque el tratamiento de sostén con hemoderivados, sobre todo plaquetas, puede ser necesaria para mantener a un paciente mientras se busca un donante compatible, su uso prolongado debe evitarse para impedir la sensibilización.⁴

Citar como: García-Lázaro P, Barón-López M. Anemia aplásica idiopática en un niño de Otuzco, Perú: reporte de caso. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2020; 67 (2): 113-115. doi: 10.35366/95555

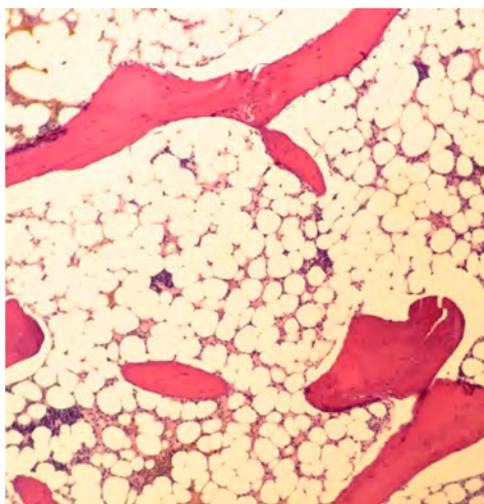


Figura 1: Biopsia de médula ósea hipocelular, cambios histológicos por aplasia medular.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de ocho años de edad, procedente y residente de la ciudad de La Otuzco, Perú, sin antecedentes clínicos ni quirúrgicos de importancia.

Tiempo de enfermedad 15 días, debutó en noviembre de 2019, caracterizado por presentar equimosis, epistaxis, adenopatías, disnea, ortopnea y apnea del sueño. Acudió inicialmente al Servicio de Emergencias del Hospital de EsSalud Otuzco donde fue valorado y se decidió su internación para luego ser transferido al Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Alta Complejidad de la Libertad Virgen de la Puerta.

En los exámenes complementarios iniciales se evidenció pancitopenia con hemoglobina: 6.6 g/dL, leucocitos: 560/ μ L, neutrófilos: 200/ μ L, plaquetas: 4,000/ μ L. Albúmina: 3.86 mg/dL, bilirrubina total: 0.67 mg/dL, bilirrubina directa mg/dL: 0.26, fosfatasa alcalina: 294 UI/L, TGO: 23 UI/L, TGP: 34 UI/L, LDH: 358 UI/L, PCR: 84 mg/dL. Creatinina mg/dL: 0.5, urea: 36 mg/dL, TP: 12.7 seg, TPT : 36 mg/dL, fibrinógeno: 249 mg/dL. Se le hizo dos mielogramas, con espacio de un mes aproximadamente entre el primero y el segundo, y se obtuvo como resultado: hipoplasia severa. La biopsia ósea reportó datos compatibles con aplasia medular, con celularidad de 7% (Figura 1). Citometría de flujo: negativo para leucemia. La serología viral para Ac Ag VHB: 2, VHB Ags: no reactivo, (core total): no reactivo, IgM VHA: no reactivo. Por estos motivos se propuso al paciente para trasplante de progenitores hematopoyéticos de tipo alogénico.

El estudio molecular de histocompatibilidad nos dice que este estudio biomolecular del sistema antígeno

leucocitario humano (HLA) I-II determinó que no existe histocompatibilidad entre el paciente y su hermana. Se decidió transfusión de plaquetas y la administración de globulina antitimocítica equina (hATG) por perfusión intravenosa en concentración de 40 mg/kg/día por cuatro días y a la vez se le administró ciclosporina en una dosis de 5 mg/kg/día por cuatro meses.

El panel molecular para síndromes de falla medular, en línea germinal, dio como resultado: variante de significado incierto en el gen FANCD2 (anemia de Fanconi) y variante de significado incierto en el gen NBN (síndrome de Nijmegen).

DISCUSIÓN

El trabajo cobra importancia por ser una patología poco frecuente en niños de nuestro país y a nivel mundial, además de que hay muy pocos casos reportados en Perú.³

En la anemia aplásica el trasplante de células madre hematopoyéticas puede ser curativo y es el tratamiento de elección, especialmente en pacientes más jóvenes con un donante compatible. En el momento del diagnóstico, se evalúa la compatibilidad HLA de los hermanos. Como las transfusiones plantean un riesgo para el trasplante ulterior, sólo se usan derivados hemáticos cuando es esencial.^{5,6} En aquellos pacientes no aptos para el trasplante o que carecen de un donante se les da un tratamiento inmunosupresor con globulina antitimocítica equina (hATG) combinada con ciclosporina.⁷

Nuestro paciente fue diagnosticado con anemia aplásica idiopática y el HLA no fue compatible con su hermana; este es un dato curioso, ya que normalmente los familiares salen aptos para donar, pero en este caso no. Debido a que es una anemia aplásica severa, se procedió necesariamente a transfundir plaquetas, para luego utilizar la hATG con ciclosporina.^{8,9}

Dado que los familiares del paciente disponían de dinero para poder pagar un estudio molecular, se le practicó dicho estudio y se logró descartar anemia de Fanconi.⁸

REFERENCIAS

1. Rodak F. Bernadette hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas. 2ª. ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004.
2. Hatton C, Hughes-Jones N, Hay D, Keeling D. Hematología: diagnóstico y tratamiento. México: Editorial El Manual Moderno; 2014.
3. Braunstein E. Anemia aplásica. Manual MSD versión para profesionales, 2018.
4. Leóna P, Cardemila D, Osorio R, Peña C, Valladares X, Puga B et al. Aplasia medular adquirida, experiencia en un hospital público de referencia. Rev Med Chile. 2018; 146: 175-182.
5. Labardini J, Cervera E, Corrales C, Balbuena M, Barbosa A et al. Síndrome de falla medular. Cancerología. 2011; 6: 125-128.

6. Bernaldez R, Garibaldi R, Peña L, Sandoval A. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de falla medular en edad pediátrica en tercer nivel de atención médica. México: Secretaría de Salud; 2009.
7. Tordecilla J, Campbel M, Joannon R, Soto V, Rizzardini C. Anemia aplásica experiencia en 7 casos. *Rev Chil Pediatr.* 2003; 74 (2): 179-185.
8. Yazal Erdem A, Arman Bilir Ö, Işık M, Kaçar D, Özbek NY, Yaralı HN. Management of acquired aplastic anemia in children: a single center experience. *Transfus Apher Sci.* 2019; 58 (4): 484-490.
9. Aramburu A. Globulina antitimocítica para el tratamiento de anemia aplásica severa adquirida. Lima, Perú: Instituto Nacional de Salud; 2018.

www.medigraphic.org.mx



Instrucciones para los autores

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

La **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio** acepta, en términos generales, las indicaciones establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). La versión actualizada de las *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* se encuentra disponible en www.icmje.org. 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 Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor. El autor principal debe guardar una copia completa del manuscrito original.

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

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 contienen no se repite en el texto o en las tablas.
- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones se presentan por separado.

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

Fotografías

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

Pies de figura

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

Aspectos éticos

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

Transferencia de Derechos de Autor

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

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

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

Nombre y firma de todos los autores

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

Lugar y fecha: [Redacted]

Bibliotecas e índices que incluyen en su acervo a la
Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio

Medigraphic Literatura Biomédica

<http://www.medigraphic.org.mx>

Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania

<http://ezb.uni-regensburg.de/>

University of Nevada, Reno EU

<http://wx2mz2qh4l.search.serialssolutions.com/?L=WX2MZ2QH4L>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

<http://www.revbiomedicas.unam.mx>

Universidad de Laussane, Suiza

<http://www2.unil.ch/perunil/>

Biblioteca de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Artes,
Hochschule Hannover (HSH), Alemania

<http://www.hs-hannover.de/bibl/literatursuche/medien/elektronische-zeitschriften/index.html>

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para
Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
<http://www.latindex.org/>

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)

<http://portal.revistas.bvs.br>

Yeungnam University College of Medicine Medical Library, Korea

http://medlib.yu.ac.kr/journal/subdb1.asp?table=totdb&Str=%B1%E2%C5%B8&Field=ncbi_sub

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM.

<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)

<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>

Max Planck Institute for Comparative Public Law and International
Law

http://www.mpil.de/en/pub/library/research-tools/ejl.cfm?fuseaction_ezb=mnotation&colors=3&lang=en¬ation=WW-YZ

Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung, Berlin WZB

<http://www.wzb.eu/de/literatur-daten/bereiche/bibliothek>

Virtuelle Bibliothek Universität des Saarlandes, German

<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/search.phtml?bibid=SULB&colors=7&lang=de>

Google Académico

<http://scholar.google.com.mx/>

PERIÓDICA: Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias
(UNAM)

<http://periodica.unam.mx>

Total de registros localizados: 390 (como Revista Mexicana) + 37
(como Revista Latinoamericana)

Ulrich's International Periodicals Directory,

00294860 Ulrichs Accession Number: 0611404XXX

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica,
Suiza

http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm

Library of the Carinthia University of Applied Sciences (Austria)

<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?bibid=FHTK&colors=7&lang=en>

Biblioteca electrónica de la Universidad de Heidelberg, Alemania

<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/search.phtml?bibid=UBHE&colors=3&lang=de>

Biblioteca de la Universidad de Bielefeld, Alemania

https://www.digibib.net/jumpton?D_SERVICE=TEMPLATE&D_SUBSERVICE=EZB_BROWSE&DP_COLORS=7&DP_BIBID=UBBIE&DP_PAGE=search&LOCATION=361

Biblat (Bibliografía Latinoamericana en revistas de investigación
científica y social) UNAM

<http://biblat.unam.mx>

Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil

http://www.unopar.br/bibli01/biologicas_periodicos.htm

Research Institute of Molecular Pathology (IMP)/ Institute of
Molecular Biotechnology (IMBA) Electronic Journals Library,
Viena, Austria

http://cores.imp.ac.at/max-perutz-library/journals/details/?tx_ezbfepi3%5Bjournal_id%5D=15410&cHash=fdad59462ec615fca78fe7904be12aee

Google Books

<http://www.google.com/books?id=IdibHgzyKs8C&lr=&hl=en>



COLEGIO DE MÉDICOS
PATOLOGOS CLINICOS
DE JALISCO, A.C.



PC
Del
Noreste

Colegio
Político
de Patólogos
Clínicos



CONGRESO
50
NACIONAL
MEXICANO
DE PATOLOGÍA
CLÍNICA

Mérida, Yucatán
2020

• del 04 al 07 Noviembre •



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