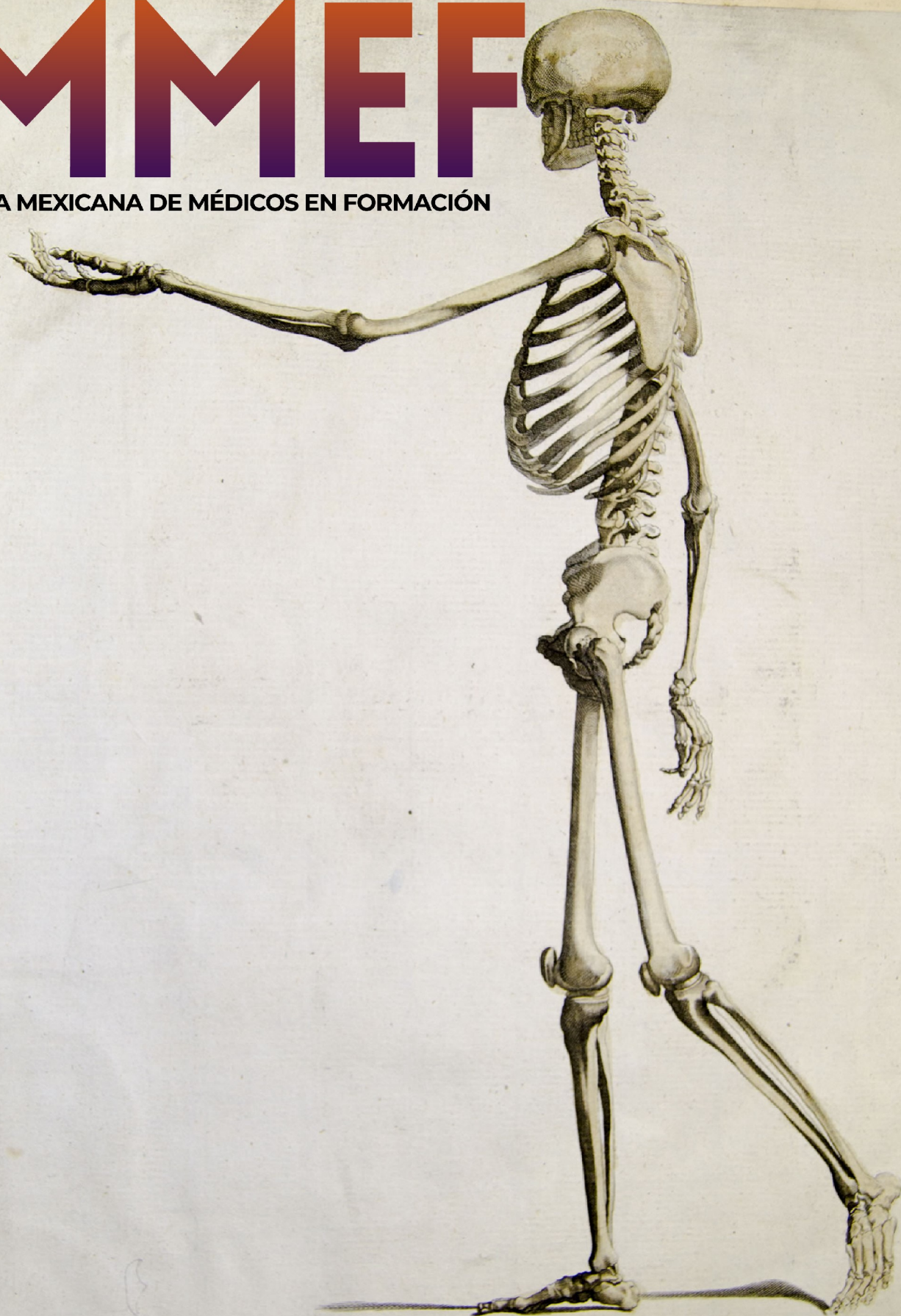


CIMMEF

REVISTA CIENTÍFICA MEXICANA DE MÉDICOS EN FORMACIÓN





CIMMEF

REVISTA CIENTÍFICA MEXICANA
DE MÉDICOS EN FORMACIÓN

La Revista Científica Mexicana de Médicos en Formación es una revista arbitrada, que se publica cuatrimestralmente, editada por la Asociación Mexicana de Médicos en Formación, A. C. a través del Comité Editorial de CIMMEF determinado por el Comité Permanente de Publicaciones Médicas.



CIMMEF

REVISTA CIENTÍFICA MEXICANA
DE MÉDICOS EN FORMACIÓN

COMITÉ EDITORIAL

2022 | DIC—MAR | VOLUMEN 1 | NUMERO 1

EDITOR EN JEFE

SAMUEL RUIZ PÉREZ

EDITORES ADJUNTOS

SALIHA KARINA HERNÁNDEZ CHÁVEZ

ERNESTO ABUNDEZ BADILLO

EDITORES ASOCIADOS

MONSERRAT COSME CHÁVEZ

OSCAR DANIEL PACHECO CAN

HÉCTOR AXEL RODRIGUEZ RUBIO

CARLOS ALEJANDRO MORALES HERRERA

DIRECTORES DE EQUIPOS

JOSE ANTONIO LÓPEZ RAMÍREZ

MARCO ANTONIO CASTAÑÓN GÓMEZ

ARMANDO CASTILLO GARCÍA

EDITORES

LITZY CRUZ CORONA

DARA LIZETH TORRES RODRÍGUEZ

ELIZANDRA VITE MULIA

EDGAR MANUEL LUNA GOMEZ

FATIMA LEE CHONG

ALEJANDRA MORALES JUAREZ

MIGUEL ANGEL SOLIS LECUONA

CARMEN KARINA ÁLVAREZ RODRÍGUEZ

LAURA JAZMÍN ARÉVALO MARTÍNEZ

OSCAR ISRAEL SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

MISAEEL HERRERA ALFONSO

MICHELLE ESTEFANIA DE LA ROSA GUE-
RRERO

YTRETHZY LAISHA HERNÁNDEZ GARCÍA

MARISOL LUNA MEDINA

MARÍA ESTHER IBARRA TAPIA

SOFÍA GALLEGOS JIMÉNEZ

NAYELI ESMERALDA AVALOS CELIS

ÁNGEL EDUARDO VILLARREAL MARTÍ-
NEZ

EUGENIA NUNCIO URANGA

EDGAR SEBASTIÁN MEJÍA NAVARRO

HUERTA CASTRO NATALY

ALONDRA JOLIE QUESNEL SAMPERIO

AMANDA BERENICE MUÑOZ

BERNARDO HUSSEIN SANTIAGO MAZ-
LUM

JOHANN KEI KOBAYASHI FLETES

MARÍA FERNANDA BARRAZA COSSIO

NATALIE HIDDEKEL TORRES MEZA

MOHAMED DE JESÚS SANTIAGO MAZ-
LUM

COMITÉ CIENTÍFICO

DR. ADRIAN SOTO MOTA

DR. GIORDANO PEREZ GAXIOLA

DR. PARIS CERECER CALLU

DR. JORGE ALBERTO GUADARRAMA-OROZCO



CIMMEF
REVISTA CIENTÍFICA MEXICANA
DE MÉDICOS EN FORMACIÓN

La *Revista Científica Mexicana de Médicos en Formación* (CIMMEF) es una revista arbitrada, que se publica cuatrimestralmente, editada por la Asociación Mexicana de Médicos en Formación, A. C. (AMMEF) a través del Comité Editorial de CIMMEF determinado por el Comité Permanente de Publicaciones Médicas (SCOMP).

La revista publica artículos científicos de interés en las áreas de las ciencias de la salud, con el objetivo de ser un espacio formal para los médicos en formación para difundir sus avances, aportaciones e innovaciones en estas áreas del conocimiento. El contenido de la revista está dirigido al personal de la salud y estudiantes desde el nivel de pregrado hasta la especialización, posgrado e investigadores.

CIMMEF no es responsable de las opiniones expresadas por los autores de todos los materiales publicados, ni representan la política oficial ni la opinión médica de la revista, a menos que se indique lo contrario.

Revisión por pares

El objetivo de CIMMEF es proporcionar a todos los autores un proceso editorial eficiente, imparcial, justo y coherente. Los artículos enviados serán evaluados por el Editor en Jefe para revisar que cumplan con los requerimientos de las normas de publicación. Posteriormente, son asignados a un miembro del Equipo Editorial. El trabajo es evaluado para determinar si está dentro del alcance de la Revista, la calidad de los datos presentados y el estándar de presentación antes de enviarlo para su revisión por pares. Si el artículo es adecuado para la revista, dos editores llevarán a cabo una revisión independiente del artículo basándose en criterios estandarizados diseñados para evaluar cada tipo de artículo según las pautas internacionales. El Editor Asociado revisará las respuestas de los Editores de Estudiantes y enviará una respuesta al autor con las ediciones necesarias, estandarizando las respuestas y verificando su exactitud. En caso de cumplir con este primer proceso, el autor recibirá la notificación de que su trabajo procede a evaluación por pares científicos.

La decisión editorial final se toma con base en las recomendaciones de los revisores pares científicos, de ser necesario se puede considerar la intervención de un evaluador externo a la revista con experiencia en el tema. Una vez que todos los comentarios han sido recibidos y considerados por los editores, se toma una decisión final y se redacta una carta al autor correspondiente.

Si el artículo es evaluado positivamente por un evaluador y negativamente por otro, se designa un tercero, y según el concepto se decide la inclusión del documento en la publicación.

Los revisores cumplirán rigurosamente con la protección de privacidad y confidencialidad en relación con la autoría y contenidos de los artículos, ya que se evaluarán en un sistema doble ciego. Las críticas realizadas por los revisores se limitarán al ámbito científico y ético del artículo siendo imparciales y objetivas, y sin que éstas supongan valoraciones personales sobre el autor.

Acceso abierto

Esta revista proporciona un acceso abierto inmediato a su contenido, basado en el principio de que ofrecer al público un acceso libre a las investigaciones ayuda a un mayor intercambio global de conocimiento.



Se utiliza una *Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional* (CC BY-NC-ND 4.0): <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



Estimado lector:

Ante sus ojos está el fruto del esfuerzo de 16 autores, 38 muy talentosos editores, un selecto grupo de expertos especialistas y su servidor. Ésta, sin duda, ha sido una de las misiones más complejas a las que me he enfrentado, una que pareciera tan lejana y que hoy es una realidad.

Mis compañeros y yo somos orgullosamente estudiantes de medicina, que sueñan con aportar al mundo su grano de arena con su manuscrito, que sueñan con un día ver su nombre en la primera hoja de un artículo, pero, sobre todo, que sueñan con un día ser llamados investigadores. Ser estudiantes puede ser nuestra más grande virtud en este momento y también nuestro principal reto a superar; como si no fuese ya difícil realizar una publicación científica, debemos además superar una segregación sistemática que nos cierra oportunidades, que menosprecia nuestro talento, que pretende seamos codependientes de terceros. Hoy, finalmente, CIMMEF ha cerrado esta brecha.

Este proyecto inició hace ya un par de años, los cuales invertimos en prepararnos, en planificar, en estructurar y en imaginar este día. Este proyecto es no otra cosa más que el legado histórico de la gente que estuvo antes que yo.

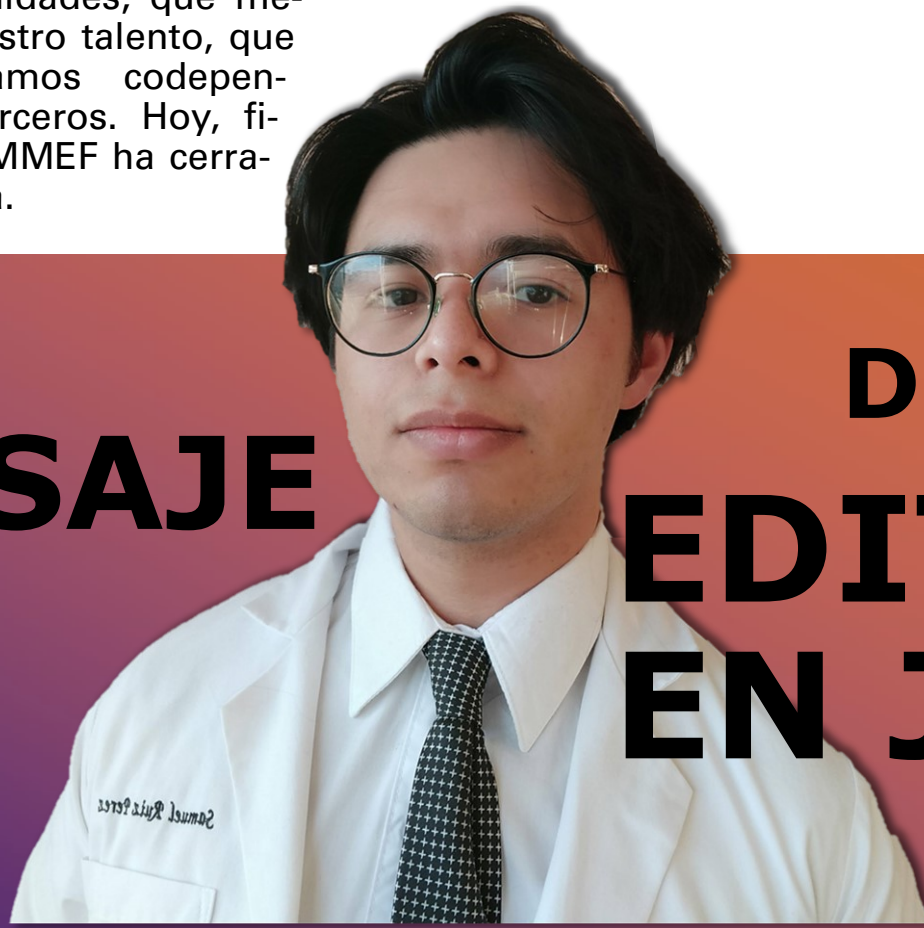
Nunca en mi vida había sentido tan propia la frase "a hombros de gigantes".

**SAMUEL
RUIZ PÉREZ**

Editor en Jefe CIMMEF 2021-2022

MENSAJE

**DEL
EDITOR
EN JEFE**





CONTENIDOS

2022 | DIC— MAR | VOLUMEN 1 | NUMERO 1

INVESTIGACIONES

(7-21) Meta-Análisis Sobre El Efecto Del Jugo De Toronja En La Farmacocinética De La Fexofenadina En Seres Humanos

REVISIONES

(22-31) Leucemia Mieloide Aguda En Adultos. Una Revisión Narrativa De La Literatura Actual.

CASOS

(32-35) Cardiopatía Congénita Compleja Y Muerte Inesperada De Un Infante. Reporte De Caso.

(36-42) Adenomatosis Vesicular Diagnosticado Por Ultrasonido. Reporte De Un Caso Clínico.

EDITORIALES

(43-44) Comentario Editorial: Adenomatosis Vesicular Diagnosticada Por Ultrasonido. Reporte De Un Caso Clínico

CARTAS AL EDITOR

(45-46) Importancia De Las Actividades Extracurriculares En La Formación Profesional De Los Estudiantes De Ciencias Médicas

(47-49) Importancia De Las Directrices Para Comunicación De Resultados De Cuestionarios Y Encuestas Online



Meta-análisis sobre el efecto del jugo de toronja en la farmacocinética de la fexofenadina en seres humanos

Meta-analysis on the effect of grapefruit juice on Fexofenadine pharmacokinetics in humans

Arriaga-Izabal, Diego Yahir¹

El jugo de toronja (JT) ha sido de gran interés para la comunidad científica y médica debido a las alteraciones en la farmacocinética y/o farmacodinámica de múltiples medicamentos, como es el caso del antihistamínico fexofenadina (FEX). Con el objetivo de sintetizar y analizar cuantitativamente los resultados de la literatura disponible, se elaboró un meta-análisis con base en la guía de Ítems de referencia para publicar Protocolos de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (PRISMA). Artículos relevantes fueron recuperados de PubMed, Cochrane, ScienceDirect, Microsoft Academic, Google Académico y Science.gov. Un total de 8 ensayos clínicos cumplieron los criterios de inclusión para la síntesis cuantitativa. Para el análisis estadístico, se dividió en dos grupos, por (1) ingesta simultánea de FEX y JT; y (2) total de ensayos clínicos. Posteriormente, se separaron en dos subgrupos: en intervención (FEX y JT) y control (FEX y Agua). El meta-análisis obtuvo que el JT altera significativamente los valores farmacocinéticos evaluados de la FEX. En el grupo 1, las diferencias porcentuales entre el grupo intervención contra el de control fueron: AUC₀₋₈ (-39.4 %, $P < 0.00001$), C_{max} (-46.3 %, $P < 0.0001$), T_{max} (47.4 %, $P < 0.06$), T_{1/2} (6.4 %, $P < 0.08$); y en el grupo 2 fueron: AUC₀₋₈ (-42.9 %, $P < 0.000001$), C_{max} (-45.8 %, $P < 0.00001$), T_{max} (27 %, $P < 0.007$), T_{1/2} (7.3 %, $P < 0.02$). En conclusión, el presente meta-análisis mejora la precisión cuantitativa sobre la evidencia cuantitativa de alteraciones de los valores farmacocinéticos de la FEX en seres humanos por el JT.

Palabras clave: *Jugo de Toronja (JT), Fexofenadina (FEX), Meta-análisis, Ensayos Clínicos*

INTRODUCCIÓN

El estudio de las interacciones entre los fármacos y los alimentos (o bebidas) ha sido de gran interés para la comunidad científica y médica debido a las posibles alteraciones que ocasiona en la farmacocinética y/o farmacodinámica del medicamento.^{1,2} Una de las bebidas más estudiadas debido a su capacidad de inhibir componentes del metabolismo de múltiples fármacos (OATP1A2, OATP2B1, citocromo CYP3A4 y la glucoproteína-P) es el jugo de toronja (JT)³⁻⁵. La fexofenadina (FEX) es un antihistamínico H₁ utilizado para el tratamiento de rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica cuyos valores farmacocinéticos se ven significativamente altera-

dos por la ingesta concomitante con JT.^{6,7} La interacción FEX-JT ha sido ampliamente estudiada debido a su pertinencia clínica.⁸ Sin embargo, no existe en la literatura disponible algún meta-análisis al respecto. Por lo tanto, con el objetivo de mejorar las estimaciones de las alteraciones de los valores farmacocinéticos de la FEX por el consumo del JT en seres humanos, se elaboró el presente trabajo.^{9,10}

MARCO TEÓRICO

Interacción Medicamento-Alimento

La farmacocinética (estudio del efecto del organismo en el fármaco) y/o la farmacodinamia (estudio del efecto del fármaco en el organismo) de

¹ Universidad Autónoma de Sinaloa

los medicamentos se pueden ver afectados por sus posibles interacciones con otros fármacos, alimentos, bebidas o suplementos alimenticios que el individuo esté consumiendo.^{1,2} Una de las interacciones entre medicamento-bebida que ha recibido un gran interés de parte de las comunidades científicas, médicas y regulatorias es el jugo de toronja (pomelo o Citrus paradisi), ampliamente estudiado por más de veinte años.^{3,4,11}

Jugo de Toronja

El jugo de fruta es cualquier bebida producida al exprimir o triturar fruta fresca, y normalmente consumida por sus beneficios a la salud. Estos pueden ser ingeridos junto con los medicamentos.¹¹ Uno de los jugos de fruta de amplio interés científico y médico es el JT, ya que tiene múltiples efectos de inhibición en el transporte de drogas y sistemas metabólicos.

En la actualidad, se han reportado más de 85 medicamentos que tienen interacciones con el JT y cerca de la mitad de éstas tienen el potencial de causar efectos adversos severos.^{3,11} Por ejemplo, puede incrementar la biodisponibilidad de bloqueadores de canales de calcio, inmunosupresores y agentes anticancerígenos, debido principalmente a la inhibición del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la glucoproteína P (P-gp) en el metabolismo del intes-

tino, causado principalmente por las furanocumarinas (6',7'-dihidrooxibergamotina y bergamotina) y algunos flavonoides (naringenina y naringina) [constituyentes del JT].^{3,4,12-14} Adicionalmente, el JT disminuye la exposición de distintos fármacos porque inhibe selectivamente a algunos compuestos de la familia de los OATPs (transportadores de aniones orgánicos polipeptídicos), como son los OATP1A2 y el OATP2B1.^{3,13,15,16} A causa de esta interacción, el JT reduce la biodisponibilidad oral de los fármacos que dependen de OATP1A2 y el OATP2B1, como es la fexofenadina, aliskiren, celiprolol, talinolol y ciproflaxina, ya que se expresan en los enterocitos del intestino delgado y participan potencialmente en la absorción activa de medicamentos.^{3,13,15-17}

Características de la Fexofenadina

El primer medicamento del que se reportó que su biodisponibilidad se ve reducida debido a la inhibición de OATP1A2 y el OATP2B1 fue la fexofenadina (FEX) en 2002.^{7,8} La FEX es un antihistamínico H1 de segunda generación que carece de acción sedante, aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), y comercializado ampliamente como tableta oral para el tratamiento de la rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica.^{6,18,19} Su mecanismo de acción es bloquear de forma competitiva y reversible los recepto-

Tabla 1. Herramienta, tipo de herramienta, estrategia de búsqueda, forma de filtrado y número de resultados.

Herramienta	Tipo	Estrategia de búsqueda y forma de filtrado	Resultados
PubMed	Base datos	((grapefruit) OR (grapefruit[MeSH Terms]) OR (citrus paradisi[MeSH Terms])) de AND ((fexofenadine[MeSH Terms]) OR (fexofenadine)) AND ((english[Language]) OR (spanish[Language]))). Se filtró por ensayos clínicos y revisiones sistemáticas	10
Cochrane	Base datos	de "Grapefruit Fexofenadine". Se filtró por ensayos clínicos y artículos de revisión	13
ScienceDirect	Base datos	de "Fexofenadine AND Grapefruit -rats -statin". Se filtró por tipo de artículo: artículo de revisión y artículo de investigación.	44
Microsoft Academic	Motor de búsqueda	"Grapefruit Fexofenadine". Se filtró por publicaciones de revistas, y que los temas principales fueran grapefruit y fexofenadine	19
Google académico	Motor de búsqueda	"allintitle: grapefruit fexofenadine". No hubo filtrado	11
Science.gov	Motor de búsqueda	"Grapefruit Fexofenadine". Se filtró para que tópico fuera grapefruit	38

res H1 de la histamina, dando como resultado que se produzca, entre otros efectos, la disminución de la permeabilidad capilar y la aparición de prurito.^{6,20,21} La FEX es un medicamento pobremente metabolizado (5% del total) y es excretado principalmente por las heces (80%) y el resto por la orina.²²⁻²⁴

MATERIALES Y MÉTODOS

Método de búsqueda de estudios

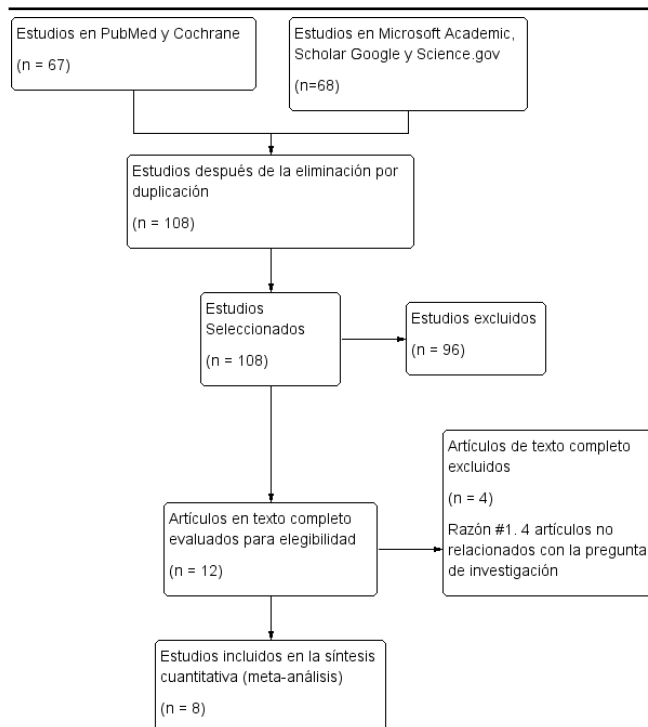
La guía de Ítems de referencia para publicar Protocolos de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (PRISMA) fue consultada para la realización del presente meta-análisis.²⁵ Para el presente trabajo, no existió un protocolo de revisión. El estudio se realizó de acuerdo al manual Cochrane para revisiones sistemáticas en distintas bases de datos que incluyen a PubMed, Cochrane y ScienceDirect, y motores de búsqueda como Microsoft Academic, Google Académico y Science.gov. Los estudios seleccionados fueron aquellos que cumplieron con criterios de elegibilidad. El intervalo de tiempo de la búsqueda de los artículos fue desde el año 2002 hasta el 14 de abril de 2021. En la Tabla 1 se muestran las herramientas, el tipo de herramienta que representan, estrategia de búsqueda y forma de filtrado, y número de resultados. Adicionalmente, para el alcance del meta-análisis, se utilizó la estrategia PICO donde se aborda la siguiente pregunta: ¿cuál es el efecto del jugo de toronja en la farmacocinética de la fexofenadina en comparación con su consumo con agua en sujetos sanos mayores de 18 años de cualquier nacionalidad y sexo? (Tabla 2).²⁶⁻²⁸

Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 2. Extensión del meta-análisis con base en la estrategia PICO

Criterio	Alcance del Meta-análisis
Pacientes	Sujetos sanos mayores de 18 años, de cualquier nacionalidad y sexo
Intervención	FEX y JT
Comparación	FEX y Agua
Resultados (Outcomes)	AUC ₀₋₈ C _{MAX} T _{MAX} T _{1/2}

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de estudios²⁹



Los criterios de inclusión de los estudios fueron que: (1) Tengan relación con la interacción FEX y JT; (2) Idioma inglés o español; (3) Sean ensayos clínicos para la síntesis cuantitativa; (4) El año de publicación sea desde 2002, debido a que en este año fue publicado el primer artículo sobre el efecto del JT en la farmacocinética de la FEX, hasta el 14 de abril de 2021 en que se finalizó la búsqueda literaria. Los criterios de exclusión fueron: (1) Que los estudios hayan sido realizados in vitro o en animales; (2) Que no incluya ninguno de los valores farmacocinéticos a evaluar [(AUC₀₋₈) o (C_{max}) o (T_{max}) o (T_{1/2})].

Proceso de selección de estudios

El procedimiento de recolección de datos de los ensayos clínicos fue manual. Se extrajeron las siguientes características de cada ensayo: título, régimen de la dosis del JT, régimen de la dosis de la FEX y el número de sujetos, el país donde fue desarrollado el estudio, tipo de estudio, características de la población del ensayo y resultados de cada factor farmacocinético a evaluar. Las unidades utilizadas para los análisis estadísticos de cada variable fueron las siguientes: AUC₀₋₈ (ng h/mL); C_{max} (ng / mL); T_{max} (h); T_{1/2} (h). Los datos extraídos fueron a partir del texto completo del artículo, no de los datos crudos del ensayo (información individual de cada paciente).

Figura 2. Riesgo de parcialidad de los ensayos

Estudio	Akamine et al., 2015	Bailey et al., 2007	Banfield et al., 2002	Dresser et al., 2002	Dresser et al., 2003	Dresser et al., 2005	Glaeser et al., 2007	Won et al., 2013
Secuencia de Generación Aleatoria	?	?	+	?	?	?	?	+
Ocultamiento de la asignación	-	-	-	-	-	-	-	-
Cegado de participantes y personal	-	-	-	-	-	-	-	-
Cegamiento de la evaluación de resultados	?	?	?	?	?	?	?	?
Resultado de datos incompletos	+	+	+	+	+	+	+	+
Reporte Selectivo	+	+	+	-	+	+	+	+
Otra parcialidad	+	?	?	?	?	?	?	?

Evaluación de la calidad cualitativa y riesgo de parcialidad

La escala Jadad fue utilizada para evaluar la calidad de los ensayos clínicos: estudios con rango de 3 a 5 son de alta calidad, de 2 o menos de baja calidad.^{30,31} Por otro lado, el riesgo de parcialidad fue evaluado mediante la herramienta de Cochrane en la aplicación de RevMan 5.4.^{32,33} Los criterios del riesgo de parcialidad se resumen en la Tabla 3.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se dividió en dos grupos: (1) la ingesta única de JT fue simultánea con la de FEX y (2) el total de todos los estudios; y en cada grupo se compararon los valores del [(AUC0-8), (Cmax), (Tmax), (T1/2)] del subgrupo control (agua) y del de intervención (JT). El tipo de data fue continuo, el método estadístico de varianza inversa, y el modelo de análisis fue de efectos aleatorios debido a que la serie de estudios, en su mayoría, fueron realizados por distintos investigadores en distintas circunstancias.³⁴ El tamaño del efecto utilizado fue la diferencia de medias (DM); y los intervalos de confianza (CI) fueron de 95%. La heterogeneidad fue evaluada usando la estadística de I². Cuando I² < 50% y P > 0.10, la heterogeneidad fue considerada poco significativa.³⁴ Las pruebas de Egger y Begg fueron realizadas para analizar cuantitativamente la posible parcialidad de publicación en la herramienta de MedCalc (MedCalc® Statistical Software versión 19.8; MedCalc Software Ltd, Ostend Bélgica; <https://www.medcalc.org>; 2021). Los valores P de las pruebas de Egger y Begg de no más de 0.05 implican que no existió parcialidad de publicación en el meta-análisis.^{9,35} El meta-análisis fue realizado con la herramienta RevMan 5.4.^{33,36,37}

Tabla 2. Criterios del riesgo de parcialidad

Criterios	Tipos Posibles	Explicación
Secuencia de generación aleatoria	?	No se especifica la forma en que fue aleatorizada
	+	Se especifica la forma en que fue aleatorizada
	-	No existe aleatorización
Ocultamiento de la asignación	?	No se especifica la forma en que ocurrió el ocultamiento
	+	Se especifica la forma en que sucedió el ocultamiento
	-	No sucedió el ocultamiento de asignación
Cegado de participantes y personal	?	No se especifica la forma en que ocurrió el cegado
	+	Se especifica la forma en que sucedió el cegado
	-	No sucedió el cegado
Cegado de la evaluación de resultados	?	No se especifica la forma en que ocurrió el cegado
	+	Se especifica la forma en que sucedió el cegado
	-	No sucedió el cegado

(continúa)

(continúa)

Resultado de datos incompletos	?	No existe la información en el artículo
	+	Se describe la compleción de los datos para cada resultado
	-	No se describe la compleción de los datos para cada resultado
Reporte selectivo	?	No existe la información en el artículo
	+	Se reporta toda la información en el artículo
	-	No se reporta toda la información en el artículo
Otra parcialidad	?	Algún dato no tan significativo que mencionar del ensayo
	+	No hay otra parcialidad que mencionar
	-	Alguna parcialidad significativa en el estudio

RESULTADOS

Características de estudios elegibles

De un total de 135 estudios encontrados, quedaron 108 después del proceso de eliminación por duplicación. El título y el resumen de cada artículo fue minuciosamente revisado y se descartaron con base en los criterios de exclusión, quedando finalmente 12 artículos. De esos 12 artículos, 4 no están relacionados con la pregunta de investigación (interacción FEX-JT). Ocho estudios fueron incluidos para la síntesis cuantitativa. El diagrama de flujo de la búsqueda y selección de estudios se presenta en la Figura 1.

En la Tabla 4, 5 y 6 se muestran las características de los ocho estudios analizados. En la Tabla 4 se señala el título, régimen de la dosis del JT, régimen de la dosis de la FEX y el número de sujetos. En la Tabla 5 se indica el país donde fue desarrollado el estudio, el tipo de estudio y las características de la población del ensayo. Y en la Tabla 6 se presentan los resultados de cada factor farmacocinético posible [(AUC0-8) o (Cmax) o (Tmax) o (T1/2)] del subgrupo control y el subgrupo de intervención. Para el análisis estadístico, se dividió en dos grupos, por (1) ingesta simultánea de FEX y JT; y (2) total de ensayos clínicos. Posteriormente, se separó en dos subgrupos cada sección: en intervención (FEX y JT) y control (FEX y Agua).

El ± representa el error estándar (EE). Los datos de Akamine et al.³ se presentaron en el artículo como promedio y 95 % intervalos de confianza. Por lo tanto, para obtener el error estándar se convirtió la diferencia de los intervalos de confianza (superior e inferior) establecidos en el estudio entre su respectivo valor t (2.16) [obtenido a partir de su número de sujetos n=14].³⁸ Con respecto a los de Banfield et al.³⁹, el rango de los valores está en su coeficiente de variación. Para obtener su error es-

tándar, se multiplicó el coeficiente, en decimal, por el promedio para obtener la desviación estándar; posteriormente, la desviación estándar se dividió entre la raíz del número de muestra (n = 23) para tener el error estándar. En Won et al.⁴, AUC0-8 y Cmax están como mol/L en vez de ng / mL. La conversión fue realizada convirtiendo mol/L a nmol / L, sin necesidad de realizar alguna operación ya que son equivalentes. Después, como 1 mol de FEX es igual a 501.7 g, los datos de Won et al.⁴ originales se multiplicaron por 501.7.⁴⁰ Su rango también está presente como coeficiente de variación, por lo que se realizó el mismo procedimiento que en Banfield et al.³⁹ Por último, los EE de los ocho ensayos clínicos fueron convertidos a desviación estándar multiplicando el EE por la raíz del número de sujetos en el ensayo clínico.

Figura 3: Funnel plots de las distintas variables, separado por grupos

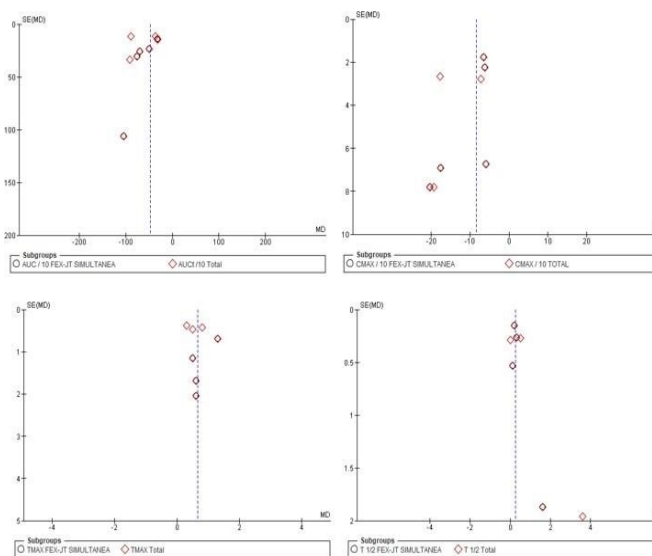


Tabla 4. Características de estudios elegibles (Parte 1)

Autores	Título	Régimen de la dosis del JT	Régimen de la dosis de FEX	Número de voluntarios
Akamine et al. ³	El cambio de la farmacocinética de enantiómeros de la fexofenadina a través de la ingesta única y simultánea de jugo de toronja	250 mL, una dosis	60 mg (FEX Racémica [Enantiómero D y L]), una dosis	14
Bailey et al. ¹³	La naringina es una sustancia clínica importante y selectiva, inhibidor del transporte de aniones orgánicos polipeptídico 1A2 (OATP1A2) en jugo de toronja	300 mL (con 773 M de naringina), una dosis	120 mg, una dosis	12
Banfield et al. ³⁹	El jugo de toronja reduce la biodisponibilidad oral de la fexofenadina pero no de la desloratadina	240 mL double fuerza, tres veces al día por 2 días antes de ingesta de FEX, y después en el día de estudio y 2 horas después de la ingesta	120 mg, una dosis	23 (un desertor)
Dresser et al. ⁷	Los jugos de frutas inhiben el transporte de aniones orgánicos polipeptídicos para disminuir la disponibilidad oral de la fexofenadina	300 mL con FEX, después 150 mL cada 0.5 h por 3 h (volumen total de 1200 mL)	120 mg, una dosis	10
Dresser et al. ¹⁴	Duración del efecto del jugo de toronja en interacción con fexofenadina	300 mL, una dosis 0,2,4 y 10 h antes	120 mg, una dosis	12
Dresser et al. ¹⁷	Efecto del volumen de jugo de toronja en la reducción de la biodisponibilidad de fexofenadina: posible papel de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos	300 mL, una dosis; y en otros parte del estudio, 1200 mL en un transcurso de 3 horas	120 mg, una dosis	12
Glaeser et al. ¹⁵	Expresión del transportador de fármacos intestinal e impacto del jugo de toronja en seres humanos	300 mL, una dosis	120 mg, una dosis	12
Won et al. ⁴	Un jugo de toronja modificado elimina dos clases compuestas como principales mediadores de la interacción de jugo de toronja-fexofenadina: un Vitro-In Vivo "Connect"	240 mL, una dosis	120 mg, una dosis	18

Tabla 5. Características de estudios elegibles (Parte 2)

Autores	País	Tipo de Estudio	Población
Akamine et al. ³	Japón	Estudio cruzado aleatorizado diseñado en dos fases, abierto y conducido en inter-nas	Voluntarios japoneses sanos (11 hombres y 3 mujeres). No tienen historial médico de alguna enfermedad significativa o hipersensibilidad a ninguna droga. Los voluntarios tienen un promedio de 25 ± 4.9 años y un peso promedio de 57.6 ± 7.5 kg.
Bailey et al. ¹³	Estados Unidos de América, Canadá y Reino Unido	Estudios cruzado aleatorizados, abiertos, de una dosis, de investigación clínica; con respectivos controles positivos y negativos	Voluntarios sanos sin historial médico reciente (género: 6 hombres, 6 mujeres; edad promedio de 39 años; raza: 8 hispanos y 4 caucásicos).
Banfield et al. ³⁹	Estados Unidos de América	Estudio cruzado aleatorizado de cuatro tratamientos, de una dosis y no cegados	Voluntarios sanos (13 hombres y 11 mujeres de edad promedio de 32.6 años (rango de 19 a 44), con un IMC de 24.7 kg/m ² (rango de 21 a 27 kg/m ²). 19 voluntarios fueron hispanos, 3 blancos y 2 afroamericanos; 23 individuos completaron los 4 tratamientos y una mujer se embarazó y abandonó prematuramente el estudio.
Dresser et al. ⁷	Estados Unidos de América, Canadá y Reino Unido	Estudio cruzado aleatorizado de cinco tratamientos, abierto de una dosis y balanceado.	Sujetos sanos sin reciente historial médico (6 hombres, rango de edad de 19-40 años; y 4 mujeres con un rango de edad de 19-28 años).
Dresser et al. ¹⁴	Estados Unidos de América, Canadá y Reino Unido	Estudio cruzado aleatorizado y abierto	Voluntarios con buen estado de salud
Dresser et al. ¹⁷	Reino Unido	Estudio cruzado de 4 tratamientos, aleatorizado, de una dosis, abierto y de investigación controlada clínicamente	Sujetos sanos sin historial médico reciente (7 hombres y 5 mujeres; rango de edad de 23-47 años)
Glaeser et al. ¹⁵	Canadá y Alemania	Estudio cruzado de una dosis, aleatorizado y abierto	Sujetos sanos sin historial médico (género: 6 mujeres, 6 hombres; edad media: 37 (rango 19-51 años)).
Won et al. ⁴	Estados Unidos de América	Estudio cruzado aleatorizado de tres tratamientos y abierto	Voluntarios sanos (9 mujeres y 9 hombres) de promedio de edad (mujeres, 30 (23-54); hombres, 37 (23-60)). Los participantes se identificaron como caucásico (7 mujeres, 2 hombres), afroamericano (2 mujeres, 2 hombres), asiático (un hombre) o hispano (un hombre).

Calidad cualitativa y riesgo de parcialidad de estudios elegidos

La calidad cualitativa de los estudios se resume en la Tabla 7, usando la escala Jadad. Por otro lado, el riesgo de parcialidad de los ensayos se muestra en la Figura 2.

Riesgo cuantitativo y cualitativo de parcialidad de publicación

En la Figura 3 se muestran los funnel plot para el análisis subjetivo (Los valores de AUC₀₋₈ y C_{max} se dividieron entre 10 para facilitar la representación gráfica en el funnel plot). Además, como en Akamine et al.³ hay dos enantiómeros (-L y -R), se incluyeron en el análisis. En la Tabla 8, se muestran los resultados de las pruebas de Egger y Beggs con su valor P.

Tabla 6. Características de estudios elegibles (Parte 3)

Autores	Tratamientos	C_{max} (ng /mL)	AUC₀₋₈ (ng · h/mL)	T_{MAX} (h)	T_½ (h)
Akamine et al. ³	FEX-R (Control)	131 ± 18.5	777 ± 108	1.4 ± 1.1	4.0 ± 0.5
	FEX-R (JT)	68 ± 12,5	461 ± 100	2.0 ± 1.3	4.3 ± 0.5
	FEX-L (Control)	110 ± 15	562 ± 125	1.5 ± 1.6	3.3 ± 0.4
	FEX-L (JT)	45 ± 9.5	244 ± 60.5	2.1 ± 1.3	3.5 ± 0.4
Bailey et al. ¹³	FEX (Control)	463 ± 62	2055 ± 289	2.3 ± 0.3	2.9 ± 0.2
	FEX (JT)	269 ± 47	1136 ± 167	2.6 ± 0.3	2.9 ± 0.2
Banfield et al. ³⁹	FEX (Control)	201 ± 27	1130 ± 101.5	2.28 ± 0.34	11 ± 0.98
	FEX (JT)	128 ± 9	756 ± 52.5	2.57 ± 0.2	14.6 ± 1.7
Dresser et al. ⁷	FEX (Control)	288 ± 23	1330 ± 109	2.4 ± 0.2	2.6 ± 0.2
	FEX (JT)	110 ± 14	439 ± 44	3.2 ± 0.4	3.1 ± 0.2
Dresser et al. ¹⁴	FEX (Control)	457 ± 62	1992 ± 265	-	-
	FEX (JT)	281 ± 30	1234 ± 156	-	-
Dresser et al. ¹⁷	FEX-300mL (Control)	436 ± 74	1685 ± 237	2.0 ± 0.4	3.0 ± 0.5
	FEX-300mL (JT)	233 ± 25	980 ± 68	3.3 ± 0.6	3.1 ± 0.2
	FEX-1200mL (Control)	326 ± 37	1379 ± 155	2.1 ± 0.3	3.2 ± 0.2
	FEX-1200mL (JT)	109 ± 8	491 ± 28	2.9 ± 0.4	3.5 ± 0.2
Glaeser et al. ¹⁵	FEX (Control)	-	1992 ± 917	-	-
	FEX (JT)	-	948 ± 343	-	-
Won et al. ⁴	FEX (Control)	286 ± 56	2117 ± 199.5	3 ± 0.9	11.9 ± 1.0
	FEX (JT)	226 ± 37	1614.5 ± 122.5	3.5 ± 0.75	10.3 ± 0.9

Tabla 7: Calidad cualitativa de estudios con base en la escala Jadad

Autores (Año)	Aleatorización A Ciego		Con Respecto A Todos Los Pacientes	Resultado Final
Akamine et al. ³	1	0	1	2
Bailey et al. ¹³	1	0	1	2
Banfield et al. ³⁹	2	0	1	3
Dresser et al. ⁷	1	0	1	2
Dresser et al. ¹⁴	1	0	0	1
Dresser et al. ¹⁷	1	0	1	2
Glaeser et al. ¹⁵	1	0	1	2
Won et al. ⁴	2	0	1	3

Tabla 8: Valores de P de Prueba Egger y Prueba Begg, dependiendo de sus variables

Variables	Grupos	Valor P de Prueba Egger	Valor P de Prueba Begg
AUC ₀₋₈	Ingesta simultánea de FEX y JT	0.0469	0.09
	Total	0.529	0.144
C _{max}	Ingesta simultánea de FEX y JT	0.11	0.01
	Total	0.182	0.02
T _{max}	Ingesta simultánea de FEX y JT	0.17	1
	Total	0.59	0.29
T _{1/2}	Ingesta simultánea de FEX y JT	0.35	0.17
	Total	0.139	0.35

Tabla 9: Resultados sintetizados de los forest plot

Variables	Grupos	I ²	Diferencia de Medias (DM)	% de cambio entre JT y control	Valor P de DM
AUC ₀₋₈	Ingesta simultánea de FEX y JT	0 %	-41,91 (-58,3, -25,53)	-39.4 %	P < 0.00001
	Total de Ensayos	56 %	-55.74 (-75.13, -36.35)	-42.9 %	P < 0.00001
C _{max}	Ingesta simultánea de FEX y JT	27 %	-7.83 (-11.44, -4.23)	-46.3 %	P < 0.0001
	Total de Ensayos	66 %	-10.90 (-15.20, -6.61)	-45.8 %	P < 0.00001
T _{max}	Ingesta simultánea de FEX y JT	0 %	1.01 (-0.05, 2.06)	47.4 %	P < 0.06
	Total de Ensayos	0 %	0.6 (0.17, 1.04)	27 %	P < 0.007
T _{1/2}	Ingesta simultánea de FEX y JT	0 %	0.22 (-0.03, 0.47)	6.4 %	P < 0.08
	Total de Ensayos	0 %	0.25 (0.04, 0.45)	7.3 %	P < 0.02

Resultados de AUC0-8

En la Figura 4 se muestra un forest plot dividido entre los dos grupos [(1) Ingesta simultánea de FEX-JT; y (2), el total], siendo el tamaño del efecto la diferencia de promedios. El AUC0-8 está medido en ng h/mL.

Además, para facilitar la representación en las figuras, el valor de cada AUC0-8 fue dividido por 10. Por último, en Akamine et al.³ hay dos enantiómeros (-L y -R, se incluyeron en el análisis; -R es * y L, **). Se encontró que el promedio de la diferencia de promedios (MD) en el grupo 1, con un intervalo de confianza del 95 %, fue de -41.91 [-58.30, -25.53].

Figura 4: Forest plot de AUCo-8 /10 de los ensayos clínicos

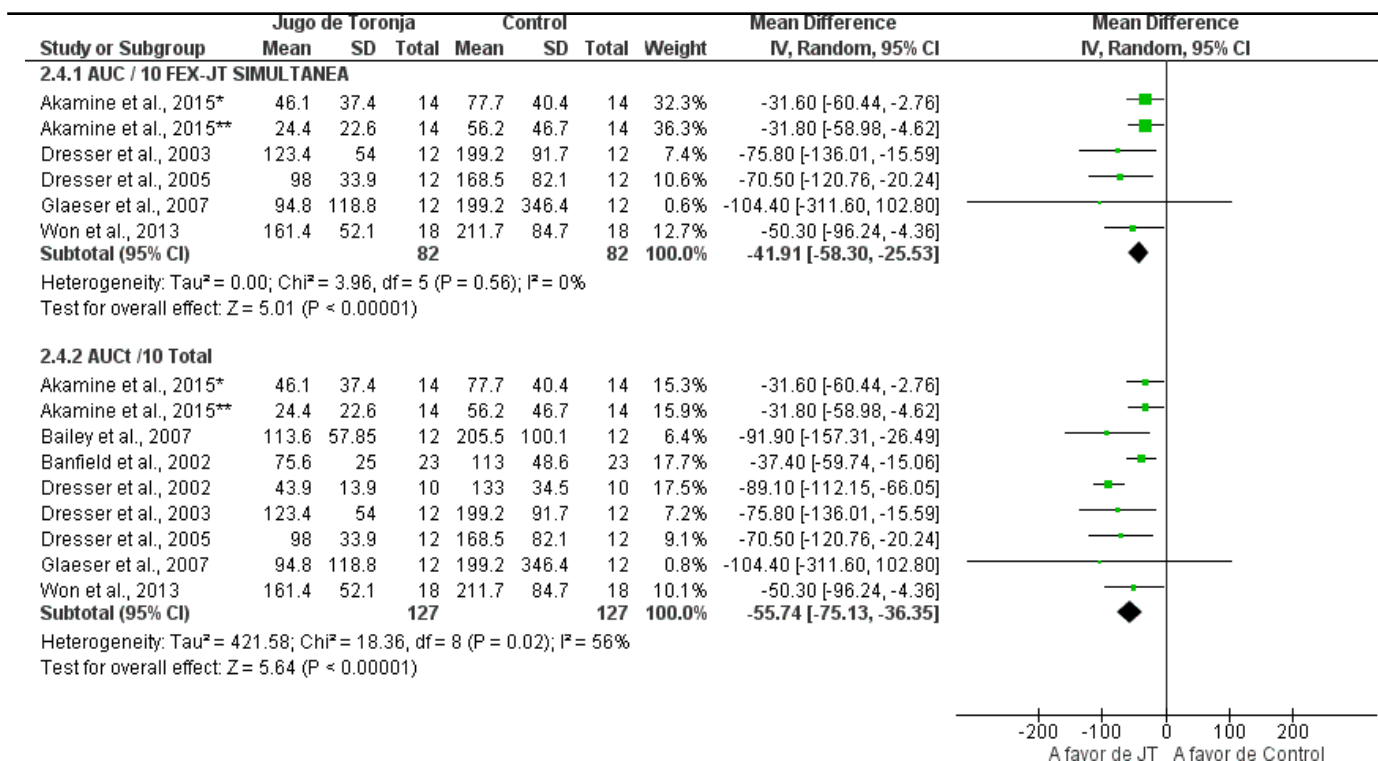
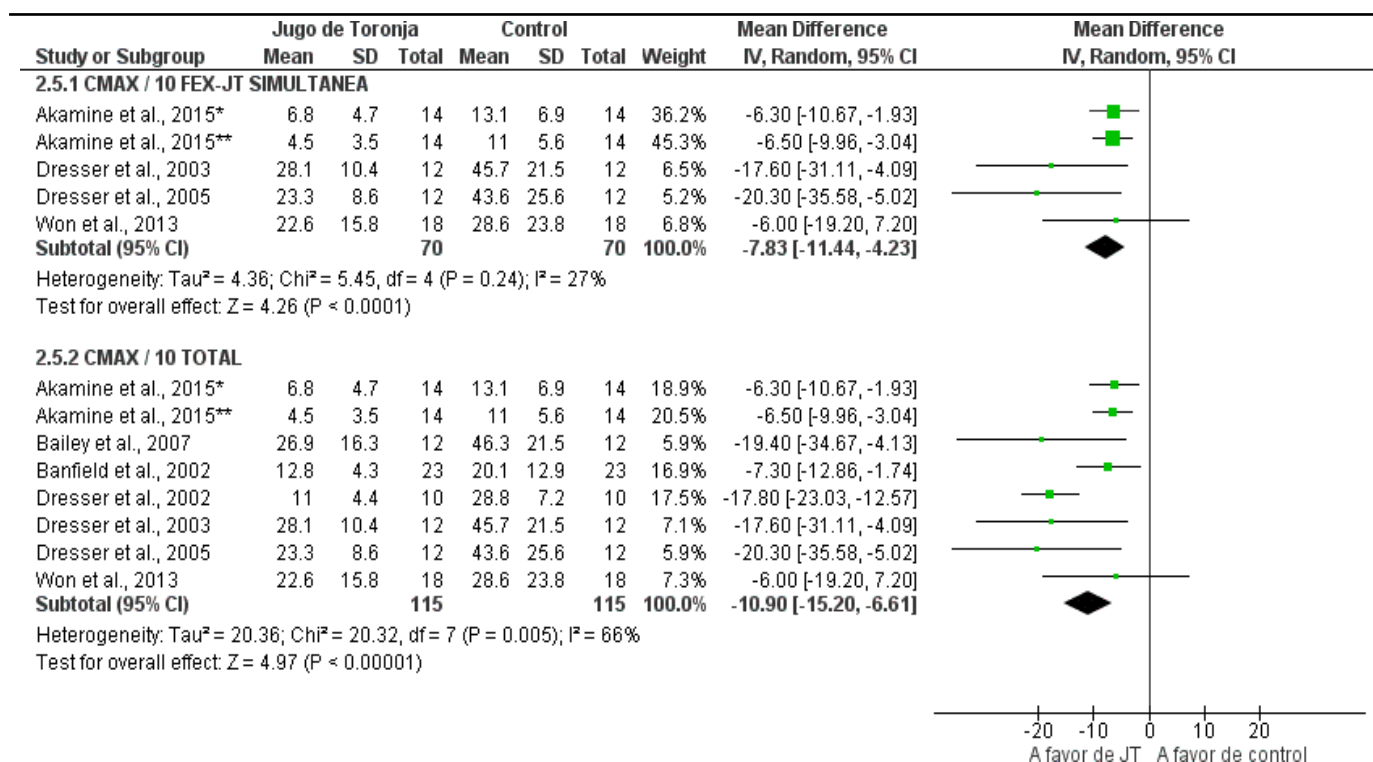


Figura 5: Forest plot de CMAX /10 de los ensayos clínicos



La heterogeneidad fue nula (I² = 0 %; P = 0.56) y la importancia del subgrupo en general fue de Z = 5.01 (P < 0.00001). Por otro lado, en el grupo 2, MD = -55.74 [- 75.13, -36.35]; heterogeneidad substancial

(I² = 56 %; P = 0.02); y la importancia del subgrupo fue de Z = 5.64 (P < 0.00001).

Figura 6: Forest plot de TMAX de los ensayos clínicos

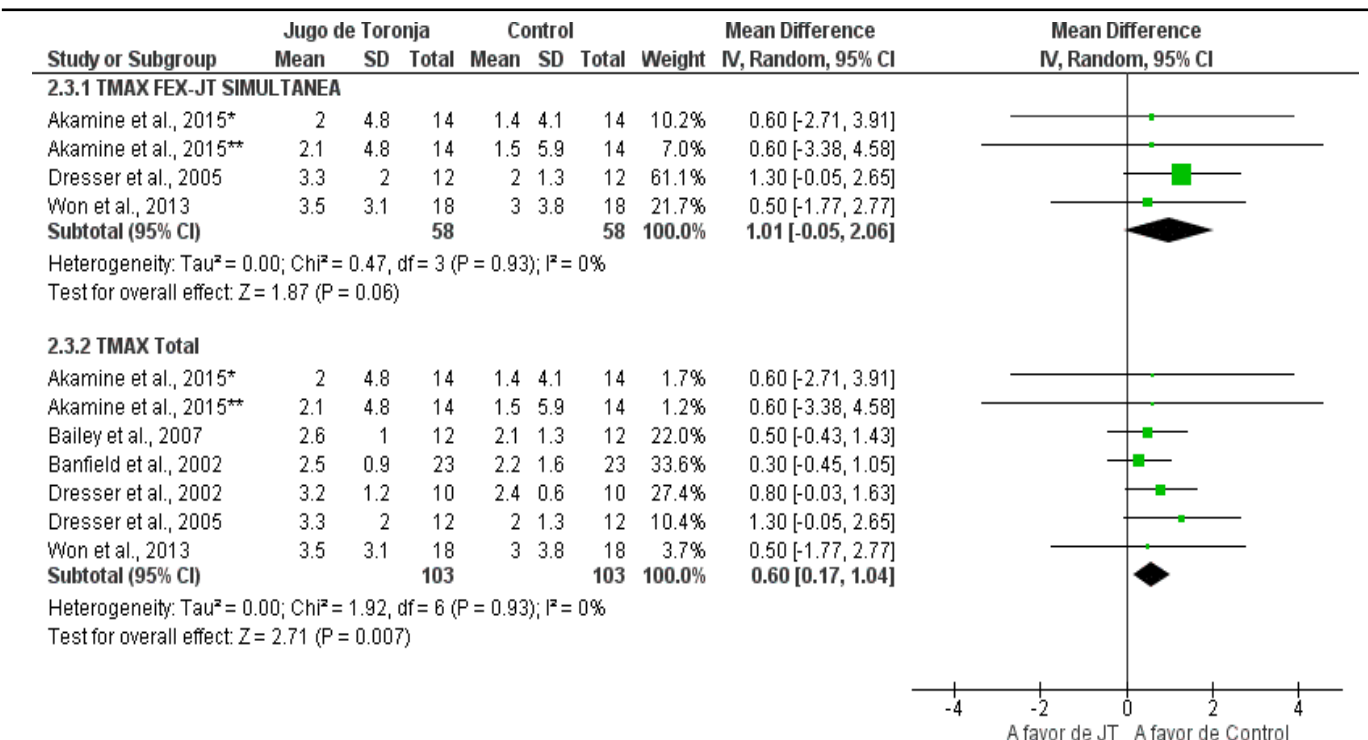
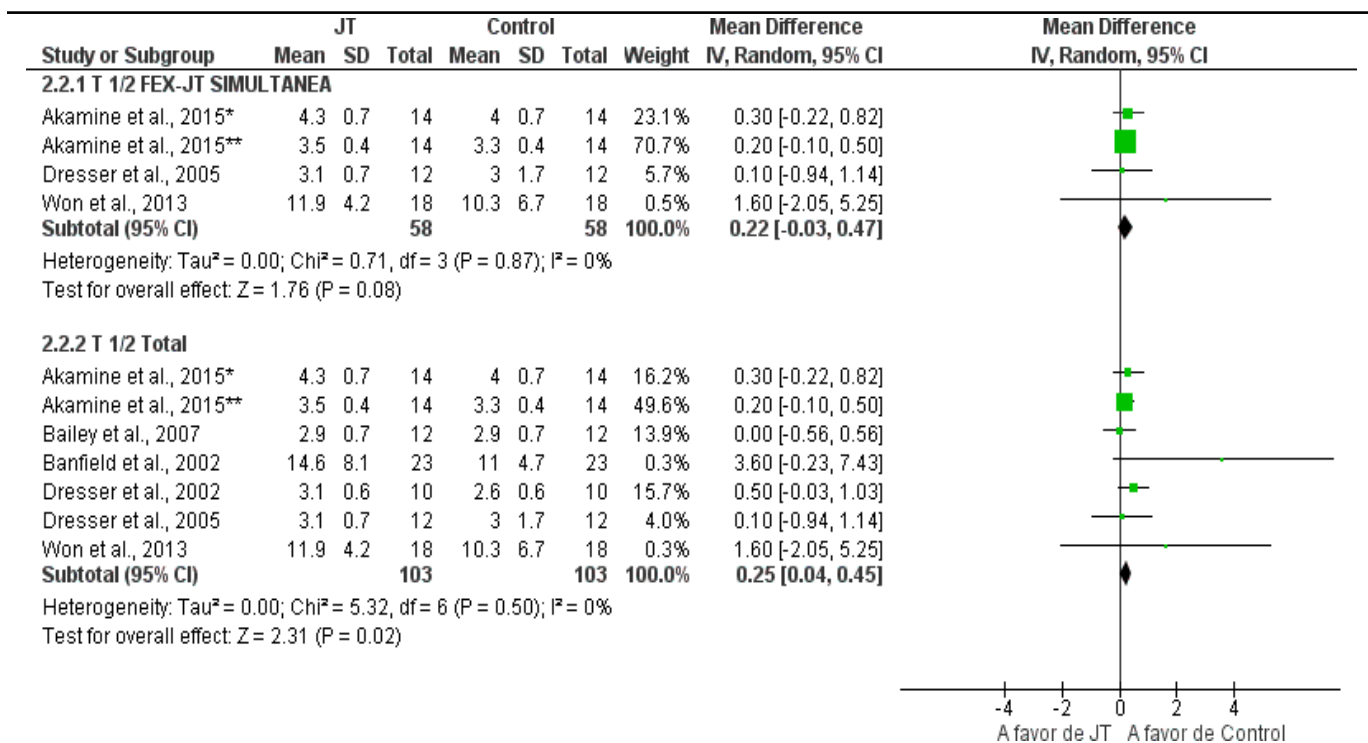


Figura 7: Forest plot de T1/2 de los ensayos clínico



Resultados de Cmax

En la Figura 5 se ilustra el forest plot de Cmax en los ensayos clínicos. La unidad de medida de Cmax es de ng / mL, y se dividió en 10 de igual forma que

AUC0-8. El MD del grupo 1 fue de -7.83 [-11.44, -4.23]; La heterogeneidad no fue tan importante (I² = 27 %; P = 0.24) y la importancia del grupo en general fue de Z = 4.26 (P < 0.0001). Por otro lado, en el gru-

po 2, MD = -10.90 [-15.20, -6.61]; heterogeneidad substancial (I² = 66 %; P = 0.005); y la importancia del grupo fue de Z = 4.97 (P < 0.00001).

Resultados de Tmax

En la Figura 6 se visualiza el forest plot de Tmax. La unidad de medida es en horas (h). El MD del grupo 1 fue de -1.01 [-0.05, 2.06]; La heterogeneidad fue nula (I² = 0 %; P = 0.47) y la importancia del estudio en general fue de Z = 1.87 (P = 0.06). Por otro lado, en el grupo 2, MD = 0.60 [0.17, 1.04]; heterogeneidad nula (I² = 0 %; P = 0.93); y la importancia del estudio fue de Z = 2.71 (P = 0.007).

Resultados de T1/2

En la Figura 7 se muestra el forest plot de T1/2. La unidad de medida es en horas (h). El MD del grupo 1 fue de 0.22 [-0.03, 0.47]; La heterogeneidad fue nula (I² = 0 %; P = 0.87) y la importancia del grupo en general fue de Z = 1.76 (P = 0.08). Por otro lado, en el subgrupo 2, MD = 0.25 [0.04, 0.45]; heterogeneidad nula (I² = 0 %; P = 0.50); y la importancia del grupo fue de Z = 2.31 (P = 0.02).

DISCUSIÓN

Interpretación de los resultados

El presente trabajo es el primer meta-análisis sobre las alteraciones de los valores farmacocinéticos de la FEX en su interacción con el JT en seres humanos. A diferencia de las revisiones sistemáticas de Yu et al.³⁶ y Paško et al.³⁷, este meta-análisis se enfoca únicamente en el análisis estadístico (cuantitativo y cualitativo) de los ensayos clínicos sobre la interacción FEX-JT en seres humanos, sin abordar profundamente las revisiones sistemáticas elaboradas por los autores mencionados anteriormente. Los resultados del presente meta-análisis demuestran que las diferencias de medias de los valores farmacocinéticos (AUC0-8, CMAX, T1/2, TMAX) entre control e intervención en los dos grupos de estudios tuvieron significancia estadística [P < 0.05 (a excepción del grupo 1 en T1/2 y en TMAX)]. Además, para facilitar la interpretación médica, se presentan los cambios porcentuales entre el JT y el control en la Tabla 9. En este sentido, las principales diferencias porcentuales estadísticamente importantes observadas entre el subgrupo de JT y control en el análisis fueron: AUC0-8 en el grupo 1 [ingesta simultánea de FEX y JT] (-39.4 %) y grupo 2 [total de ensayos] (-42.9 %); Cmax en el grupo 1 (-46.3 %) y 2 (-45.8 %); Tmax en el grupo 2 (27 %); y T1/2 en el grupo 2 (7.3 %).

En comparación con resultados de estudios previos, la diferencia porcentual en el grupo 1 de la AUC0-8 (-39.4 %) es similar a los de Dresser et al.¹⁷ (-36.4 %), Aka-

mine et al.³ (en enantiómero R, -40.7 %) y a Glaeser et al.¹⁵ (-52.4 %); además, el resultado de este meta-análisis de AUC0-8 es considerablemente diferente a los de Dresser et al.¹⁴ (-62.3 %), Won et al.⁴ (-23.7 %) y a Akamine et al. (en enantiómero L, -59.1 %). Por otro lado, con relación a la variable Cmax en el grupo 1 (-46.3 %), los resultados obtenidos son de igual forma cercanos a los de Dresser et al.¹⁷ (-46.6 %) y a Akamine et al.³ (en enantiómero R, -48.1 %); por último, el resultado de Cmax del presente estudio es estimativamente distinto al de Dresser et al.¹⁴ (-61.4 %), Won et al.⁴ (-21.1 %) y de Akamine et al.³ (en enantiómero L, -59.1 %).

Con respecto a la heterogeneidad y el riesgo de parcialidad de publicación, el valor más alto de heterogeneidad se presentó en el grupo 2 en CMAX (66 %) y las pruebas de Egger y Begg fueron nulas o poco significativas (como en el valor P de la prueba Egger del grupo 1 en la variable AUC0-8 (0.0469) y en el valor P de la prueba Begg del grupo 1 y 2 (0.01 y 0.02)). La posible heterogeneidad en la prueba de Egger y Begg, y en la interpretación del funnel plot se pueden explicar por la cantidad insuficiente de estudios (n=8). Así mismo, en comparación con otros jugos de frutas como el jugo de naranja o el de manzana, el efecto del JT con la FEX es más leve.³⁶

Limitaciones de la evidencia incluida en el meta-análisis

El actual meta-análisis presenta múltiples limitaciones. Primero, con respecto al riesgo de parcialidad de los ensayos, seis estudios no especifican cómo se realizó la secuencia de generación aleatoria; ningún estudio cegó a los participantes y al personal; como también ninguno ejecutó el ocultamiento de la asignación; ni tampoco se especificó si ocurrió o sucedió el cegamiento de la evaluación de resultados; y en Dresser et al.¹⁴, se trató con brevedad cada punto del artículo.

Segundo, en algunos estudios utilizaron enantiómeros de FEX [Akamine et al.³]; o la dosis de JT fue de 250 mL o 240 mL [Akamine et al.³, Won et al.⁴ y Banfield et al.³⁹] en vez de 300 mL como en los otros artículos; o el JT tenía otro componente extra como la naringina [Bailey et al.¹³]; o en vez de una dosis, eran varios en el transcurso del día [Banfield et al.³⁹ y Dresser et al.⁷].

Tercero, el número de estudios no fue lo suficientemente alto para determinar con mayor precisión las alteraciones de los valores farmacocinéticos estudiados. Debido a esto, algunas desviaciones estándar y valores de la heterogeneidad son elevados. Cuarto, también se incluye la posibilidad que el reducido número de sujetos puede tener cierta importancia al momento de extrapolar los resultados.

Quinto, la gran variación entre valores farmacocinéticos de los distintos estudios puede ser atribuido a la alta variabilidad de los compuestos bioactivos entre

las marcas comerciales y lotes de JT y por la concentración de CYP3A4, de glucoproteína- P, los OATP1A2 y OATP2B1.⁴¹⁻⁴³

Por último, no se elaboró el meta-análisis a partir de la interacción de la FEX con las furanocumarinas (como la bergamotina) o flavonoides, a pesar de ser los principales compuestos que alteran el metabolismo de la FEX en el JT ya que no existen suficientes artículos en la literatura disponible para analizar su efecto en seres humanos.^{3,4,12}

Límites sobre el proceso de revisión

Una limitación en el proceso de la elaboración del meta-análisis fue la presencia de un solo revisor en todo el transcurso de la investigación. Sin embargo, eso no descarta la significancia del actual meta-análisis debido a los resultados positivos del riesgo de parcialidad de publicación (prueba de Egger y Bregg). Por último, al momento de la formación de los grupos, no se incluyó ni los efectos de mayor volumen de JT (1200 mL) ni la duración del efecto del JT debido a que no había suficientes ensayos clínicos para realizar un análisis sobre estos aspectos. Pese a esto, se incluye en la Tabla 6 los valores de AUC₀₋₈ y C_{MAX} al tomar 1200 mL en Dresser et al.¹⁷; y con respecto a la duración, en Dresser et al.¹⁴ y Glaeser et al.¹⁵ se estudian los cambios en la ingesta de JT 0, 2 y 4 horas antes de la toma de JT, donde concluyen que con el paso de las horas, el efecto va disminuyendo considerablemente [en Dresser et al.¹⁴, los efectos duran hasta 10 horas y en Glaeser et al.¹⁵ hasta las 4 horas].

CONCLUSIÓN

El presente trabajo mejora la precisión cuantitativa de las alteraciones de los valores farmacocinéticos de la fexofenadina en seres humanos provocados por la ingesta de jugo de toronja. Al ser este el primer meta-análisis realizado al respecto, se espera que con los resultados obtenidos se motive a la elaboración de más investigaciones sobre el tema con el propósito final de la aplicación clínica de esta contraindicación en la práctica médica diaria.

RECONOCIMIENTOS

Agradecimientos al Dr. Canizalez-Román por su función como tutor y al Dr. Francisco Martínez por la revisión del análisis estadístico.

REFERENCIAS

- Bushra R, Aslam N y Khan A. Food-drug interactions. *Oman Med J*. 2011; 26(2):77-83.
- López-Araujo D. Fármaco-nutrimiento: interacción insuficientemente considerada. *Rev. Esp. Med-Quir*. 2014; 19(2):244-250.
- Akamine Y, Hisakazu K, Masatomo M, Tamai I, Ieiri I, Yasui-Furukori N, y Uno T. The change of pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers through the single and simultaneous grapefruit juice ingestion. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015; 30 (5): p. 352-357.
- Won C, Lan T, Vander-Molen K, Dawson P, Oberlies N, Widmer W, Scarlett Y, y Paine M. A modified grapefruit juice eliminates two compound classes as major mediators of the grapefruit juice-fexofenadine interaction: An in vitro-in vivo "connect". *J Clin Pharmacol*. 2013. 53 (9): p. 982-990.
- Müller F y Fromm M. Transporter-mediated drug-drug interactions. *Pharmacogenomics*. 2011; 12 (7): p. 1017-1037.
- Fuentes-Noriega I. ¿qué sabe usted acerca de... la fexofenadina como antihistamínico?. *Rev Mex Cienc Farm*. 2014; 45 (4): p. 1-3.
- Dresser G, Bailey D, Leake B, Schwarz U, Dawson P, Freeman D, y Kim R. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 71(1): p. 11-20.
- Stieger B y Hagenbuch B. Organic anion-transporting polypeptides. *Curr Top Membr*. 2014; 73: p. 205-232.
- Haidich A. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*. 2010; 14(Suppl 1): p. 29-37.
- Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Landoni G y Modena MG. The rough guide to systematic reviews and meta-analyses. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2011; 3(3):161-73.
- Chen M, Zhou S, Fabriaga E, Zhang P y Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *J Food Drug Anal*. 2018; 26(2S): S61-S71.
- Lilja J, Kivistö K, y Neuvonen P. Grapefruit juice—simvastatin interaction: Effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 1998; 64 (5): p. 477-83.

13. Bailey D, Dresser G, Leake B, y Kim R. Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1a2 (OATP1A2) in grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81(4): p. 495–502.
14. Dresser G, Bailey D, y Kim R. Duration of grapefruit juice and bioavailability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 73(2): p. 48–48.
15. Glaeser H, Bailey D, Dresser G, Gregor J, Schwarz U., McGrath J, Jolicoeur E, Lee W, Leake B, y Tirona R. Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81(3): p. 362–370.
16. Ieiri I, Doi Y, Maeda K, Sasaki T, Kimura M, Hirota T, Chiyoda T, Miyagawa M, Irie S, y Iwasaki K. Microdosing clinical study: pharmacokinetic, pharmacogenomic (slco2b1), and interaction (grapefruit juice) profiles of celiprolol following the oral microdose and therapeutic dose. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52(7): p. 1078–1089.
17. Dresser G, Kim R, y Bailey D. Effect of grapefruit juice volume on the reduction of fexofenadine bioavailability: possible role of organic anion transporting polypeptides. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77(3): p. 170–177.
18. Lappin G, Shishikura Y, Jochemsen R, Weaver R, Gesson C, Houston B, Oosterhuis B, Bjerrum O, Rowland M, y Garner C. Pharmacokinetics of fexofenadine: evaluation of a microdose and assessment of absolute oral bioavailability. *Eur J Pharm Sci.* 2010; 40(2): p. 125–131.
19. Axelrod D y Bielory L. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of allergic disease: a review. *J Asthma Allergy.* 2008; 1: p. 19–29.
20. Mandola A, Nozawa A y Eiwegger T. Histamine, histamine receptors, y anti- histamines in the context of allergic responses. *LymphoSign Journal.* 2019; 6(2): p. 35–51.
21. Smith MS y Gums J. Fexofenadine: biochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its unique role in allergic disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009; 5(7): p. 813–822.
22. Chen C. Some pharmacokinetic aspects of the lipophilic terfenadine and zwitterionic fexofenadine in humans. *Drugs R D.* 2007; 8(5): p. 301–314.
23. Shimizu M, Fuse K, Okudaira K, Nishigaki R, Maeda K, Kusuhara H, y Sugiyama Y. Contribution of OATP (organic anion-transporting polypeptide) family transporters to the hepatic uptake of fexofenadine in humans. *Drug Metab Dispos.* 2005; 33(10): p. 1477 – 1481.
24. Tahara H, Kusuhara H, Fuse E, y Sugiyama Y. P-glycoprotein plays a major role in the efflux of fexofenadine in the small intestine and blood-brain barrier, but only a limited role in its biliary excretion. *Drug Metab Dispos.* 2005; 33(7): p. 963–968.
25. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, Shamseer L, Tetzlaff J, Akl E, Brennan S, Chou R, y Glanville J. The prisma 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021. 372 (71).
26. Santos C, Pimenta C, y Nobre M. Estrategia pico para la construcción de la pregunta de investigación y la búsqueda de evidencias. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2007; 15(3): p. 508–511.
27. Basu A. How to conduct meta-analysis: a basic tutorial. *PeerJ Preprints.* 2017.
28. Meca J. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula abierta.* 2010; 38(2): p. 53– 64.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, y Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. *Int J Surg.* 2010; 8(5): p. 336–341.
30. Halpern S y Douglas M. Evidence-based obstetric anesthesia. Estados Unidos de América: John Wiley & Sons; 2008.
31. Jadad A, Moore R, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D, Gavaghan D, y McQuay H. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996; 17(1): p. 1–12.
32. Higgins J, Altman D, Gøtzsche P, Jüni P, Moher D, Oxman A, Savovic J, Schulz K, Weeks L, y Sterne J. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343.
33. The Cochrane Collaboration. Revman. RevMan | Cochrane Training. 2021.
34. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, y Rothstein H. An introduction to meta-analysis. Estados Unidos de América: John Wiley & Sons; 2009.
35. Egger M, Smith D, Schneider M y Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997; 315(7109): p. 629–634.
36. Yu J, Zhou Z, Tay-Sontheimer J, Levy R y Ragueneau-Majlessi I. Intestinal drug interactions mediated by oatps: a systematic review of preclinical and clinical findings. *J Pharm Sci.* 2017; 106(9): p. 2312–2325.

37. Paško P., Rodacki T., Domagała-Rodacka R., Palimonka K., Marcinkowska M., y Owczarek D. Second generation h1-antihistamines interaction with food and alcohol—a systematic review. *Biomed Pharmacother.* 2017; 93: p. 27–39.
38. Higgins J y Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 6.2 ed. Estados Unidos de América: Cochrane; 2021.
39. Banfield C, Gupta S, Marino M, Lim J, y Affrime M. Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(4): p. 311– 318.
40. National Center for Biotechnology Information [NCBI]. PubChem Compound Summary for CID 3348, Fexofenadine [Internet]. Estados Unidos de América: National Center for Biotechnology Information; 2003 [Revisado 2021 Sep 25; Consultado 2021 Sep 27] Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fexofenadine>
41. Ho P, Saville D, Coville P, y Wanwimolruk S. Content of CYP3A4 inhibitors, naringin, naringenin and bergapten in grapefruit and grapefruit juice products. *Pharm Acta Helv.* 2000; 74(4): p. 379–385.
42. De Castro W, Mertens-Talcott S, Rubner A, Butterweck V, y Derendorf H. Variation of flavonoids and furanocoumarins in grapefruit juices: A potential source of variability in grapefruit juice-drug interaction studies. *J Agric Food Chem.* 2006; 54(1): p. 249–255.
43. Paine M, Khalighi M, Fisher M J, Shen D, Kunze K, Marsh C, Perkins J, y Thummel K. Characterization of interintestinal and intrainestinal variations in human CYP3A- dependent metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 283(3): p. 1552–1562.

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

Conceptualización: DI . **Recolección de datos:** DI **Análisis:** DI. **Redacción del manuscrito:** DI. **Revisión crítica:** DI **Aprobación:** DI.

Asesoría: Canizalez-Román Adrián

Este trabajo se rige bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Esta revista opera bajo los lineamientos y con el financiamiento de la Asociación Mexicana de Médicos en Formación A.C. (AMMEF)



AMMEF
ASOCIACIÓN MEXICANA DE MÉDICOS
EN FORMACIÓN A.C.



LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN ADULTOS. UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA ACTUAL.

ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN ADULTS. A NARRATIVE REVISION OF THE ACTUAL LITERATURE.

Pacheco-Can, Oscar Daniel¹

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea, siendo la leucemia más común en adultos y la segunda más común en niños, teniendo una mayor letalidad en estos últimos. Los últimos estudios determinan la presencia de nuevas moléculas, proteínas y genes involucrados en la patogenia, así como el pronóstico y el nivel de riesgo de estos pacientes. El objetivo de esta revisión es brindar una visión actualizada de la literatura actual sobre esta enfermedad.

Se realizó una revisión narrativa de la literatura; los artículos seleccionados se buscaron y se encuentran indexados en bases de datos como PubMed, Google Scholar, ScienceDirect y Medigraphic entre los años 2016-2021. Este trabajo se centró en las actualizaciones en el campo clínico y epidemiológico de la enfermedad basándose en las estadísticas de México y diversos países. Algunas de las limitaciones presentes fueron que se seleccionaron artículos en inglés o español, no incluye trabajos como tesis o carteles y algunos trabajos pueden carecer de rigor metodológico. Estos hallazgos muestran un reto para la medicina general y medicina oncológica debido al espacio entre el inicio de la enfermedad y la aparición de síntomas, así como los recursos insuficientes que existen en los hospitales para brindar un diagnóstico correcto.

Palabras Clave: Revisión, Leucemia, Mieloide, Cáncer, Inmunofenotipado.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las enfermedades no transmisibles (ENT) representan el 71 % de todas las muertes globales durante el 2020. Según el World Cancer Report, en el mismo año, cerca de un tercio de las ENT ocurrieron en el rango de edad de 30-69 años, donde 9.1 millones de muertes fueron debidas al cáncer. Debido a la mejora de los servicios de salud, se ha desplazado al cáncer como la primera o segunda causa de muertes prematuras en 134 a 183 países. Siendo así, el cáncer como una enfermedad compleja donde los patrones y las tendencias en mortalidad varían marcadamente entre los países y

a través de los diferentes tipos de cáncer.¹

Las leucemias son un grupo de enfermedades de células clonales derivados de una simple célula con una alteración genética en la médula ósea o tejido linfoide periférico. El diagnóstico de la leucemia mieloide aguda representa el 90 % de casos de leucemia en adultos con más de 20,000 casos diagnosticados anualmente en los Estados Unidos;²⁻⁴ sin embargo, ésta representa el segundo tipo más frecuente de leucemia en la infancia. Si bien no afecta un gran número de pacientes, la letalidad de esta enfermedad es mucho más elevada.⁵⁻⁷

¹ Universidad Autónoma de Yucatán. Comité de Estudiantes de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán.

La leucemia mieloide aguda es un tipo de cáncer que se reproduce de forma rápida en comparación con la crónica que es de instauración más lenta pero que puede agudizarse y es difícil de tratar. Esta forma de cáncer es un problema de salud pública debido a que tiene una elevada carga de enfermedad, y además genera elevados gastos para su tratamiento; es por ello que el conocer los factores pronósticos, tanto clínicos, inmunofenotípicos y citogenéticos, cobra vital importancia para poder dar un tratamiento adecuado individualizado a cada paciente.⁵ Debido a esto, el objetivo de esta revisión es brindar una visión actualizada de la literatura actual sobre esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión narrativa se tuvo como pregunta de investigación: “¿Cuál es el conocimiento actual sobre la leucemia mieloide aguda?” y “¿Cómo es la epidemiología de la leucemia mieloide aguda en adultos en México?”. Se investigó en las bases de datos PubMed, Google Scholar, ScienceDirect y Medigraphic incluyendo revisiones sistemáticas, artículos de revisión, estudios descriptivos, estudios analíticos y estudios clínicos controlados publicados entre el 2016 y el 2021. Utilizamos las palabras clave “acute myeloid leukemia” en combinación con los términos “epidemiology”, “diagnosis”, “classification” y “clinical prognosis”. Seleccionamos artículos publicados en los últimos 5 años sin excluir artículos más antiguos que brinden información valiosa sobre la epidemiología descriptiva en México. Eliminamos los artículos que sean en otro idioma diferente al inglés o español, que se hayan realizado en animales o que se enfoquen en la seguridad y eficacia de esquemas terapéuticos.

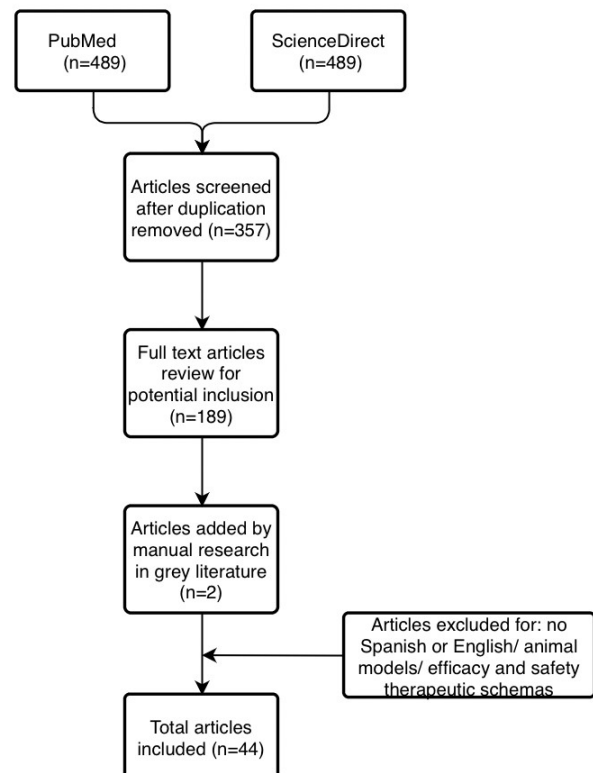
RESULTADOS

El proceso de búsqueda se muestra en la figura 1. A continuación se muestran los resultados obtenidos de la revisión de los artículos.

Epidemiología

En 2018, la leucemia fue el 15° cáncer más común. Existe una gran incidencia en el norte y este de África, Asia Occidental y partes de Latinoamérica. En Norteamérica, Oceanía y Europa la leucemia mieloide aguda es más común en adultos y la segunda en niños con predominancia en los hombres.⁸ Sin embargo, debido a que muchos países aún no tienen

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de la literatura en el presente artículo.



registros en cáncer de alta calidad y representatividad, sus estadísticas son un reto actual.¹ Las leucemias linfoblásticas agudas son predominantes en niños menores de 15 años. Por otra parte, en edades mayores las leucemias linfoblásticas crónicas, las neoplasias mieloproliferativas y las leucemias mieloides agudas son más comunes y más letales en comparación a los adultos.⁹ En los Estados Unidos se ha observado que la población asiática es la que tiene la mayor incidencia de LMA, seguida de la población de origen hispano. En México se han hecho algunos estudios sobre la epidemiología de las LMA, reportando frecuencias de LMA que van del 13.1 % al 17.2 % de los casos de leucemia infantil y la edad promedio en la que se presenta es de 57.7 años con un rango de 45-75 años de edad.^{5,6}

Las leucemias tienen causas genéticas y ambientales. Las exposiciones ambientales incluyen quimioterapia citotóxica, benceno, radiación ionizante e infecciones virales como el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) y rara vez se observan tendencias que son comunes con otros tipos de cáncer como lo es el estatus socioeconómico, estilo de vida, ingresos y privación. El único factor de riesgo demostrado para la leucemia mieloide

aguda es fumar, las sustancias cancerígenas presentes en el humo del tabaco son absorbidas por los pulmones y propagadas a través del torrente sanguíneo a muchas partes del cuerpo.¹⁰ Los factores genéticos involucrados son el ser hombre y edad avanzada. Ciertos desórdenes genéticos como el síndrome de Down con la leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda, la anemia de Fanconi y otros tipos de síndromes que involucran la médula ósea.⁹

Patogénesis

La leucemia mieloide aguda se desarrolla mediante la proliferación anormal y diferenciación del linaje clonal de las células madre mieloides. Se presenta en pacientes con un desorden hematológico subyacente o como consecuencia de exposición a topoisomerasas II, agentes alquilantes o radiación. En la mayoría de los casos éste aparece como neoplasias de novo en individuos previamente sanos. Existen translocaciones cromosómicas bien caracterizadas como la t(8:21) que altera el proceso de maduración de células precursoras mieloides y se ha observado que las mutaciones están presentes en el 97 % del desarrollo de este tipo de cáncer.⁸ Los blastos leucémicos presentan inmunodeficiencia además de presentar un número comparable de células T en la médula ósea y mayores niveles de células TDC8+ en sangre periférica y esto se relaciona con el grado de respuesta a quimioterapia y su pronóstico. El receptor del inhibidor del punto de control (CIR) PD-1 y el número de linfocitos Treg aumentan en el sitio del tumor donde el marcador PD-L1+ explica un escape inmune observado en los pacientes con recaída post-transplante de médula ósea. También se ha observado que la exposición al IFN-gamma incrementa dicho marcador como una respuesta adaptativa del sistema inmune generando así un microambiente supresivo a causa de los linfocitos Treg.¹¹

La reducción de la concentración de triptófano y el aumento de sus metabolitos tóxicos actúan sobre la fase G1 del ciclo celular deteniendo la proliferación de las células T sanas. Asimismo, el catabolismo de la arginina produce oncometabolitos y con ella mutaciones en el gen codificador de la proteína isocitrato-deshidrogenasa causando una función neomórfica en esta proteína y con ella cambios epigenéticos en la progresión de la leucemia. El receptor leucocítico similar a la inmunoglobulina-B4 (LILRB4) expresado en las células cancerosas causa una inhibición inmune de la proliferación de las células T. También, la expresión de CD200 en blastos leucémicos se relaciona con una reducción de células T de

memoria en humanos y una pobre prognosis ya que al unirse a su receptor en células mieloides y linfocíticas inhibe la función de los macrófagos e incrementará la expansión de los linfocitos Treg que influencia el cambio de fenotipo Th1 a células Th2 inhibidoras. En estos pacientes la quimioterapia se asocia con prolongados períodos de neutropenia, generando que las infecciones sean las mayores causas de morbilidad y mortalidad teniendo el torrente sanguíneo como principal fuente de infección seguido de los pulmones y tracto gastrointestinal.⁴

Los cocos Gram+ son las infecciones más frecuentes y en conjunto de los Gram- y los hongos son origen de infecciones severas. En pacientes adultos la fluoroquinolona está indicada como profilaxis mientras que en pediátricos se restringe a casos especiales. La cefepime intravenosa y las fluoroquinolonas orales se asocian con mejores tasas de decremento de bacterias mientras que las cefalosporinas orales muestran lo contrario. Adicionalmente, la quimioterapia interrumpe el balance entre bacterias aeróbicas y anaerobias a favor de las potencialmente patógenas cocos aerobios Gram+; la *Candida* y *Aspergillus* son los agentes más comunes.¹² Asimismo el factor más importante para la supervivencia es la edad donde los pacientes mayores de 60 años tienen mayores riesgos. Otros determinantes fueron el recibir ventilación mecánica o la falla hepática que ensombrecen el pronóstico.^{13,14} En los pacientes con VIH se ha incrementado el índice de casos de leucemias sin asociarse en algún tipo específico y se ha reconocido que la seropositividad en conjunto del consumo de retrovirales causan cambios morfológicos en la médula ósea pero una infección de VIH controlada no debe ser contraindicación de recibir quimioterapia intensiva en pacientes con LMA. En estos pacientes que reciban tratamiento de LMA se ha sugerido la suspensión de los fármacos retrovirales por inducciones farmacocinéticas, solo en algunos casos en el que se conozca concretamente las interacciones de los retrovirales se puede seguir indicando bajo vigilancia periódica.¹⁵

Clasificación

Los principales sistemas que se han estado usando para clasificar la leucemia mieloide aguda en subtipos son la clasificación francesa-americano-británica (FAB) y la clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud (Tabla 2).¹⁶⁻²¹

Estadificación

El grado o la diseminación del cáncer se describe en términos de estadios. En la leucemia mieloide agu-

Tabla 1. Clasificación de LMA según la FAB

Subtipo	Frecuencia	Pronóstico	Curso	Hallazgos histopatológicos e inmunofenotipado
M0	5 %	Mal pronóstico	Avance rápido curso agresivo	No muestra indicio de diferenciación mieloide y citocárquímicos en el microscopio óptico. Inmunofenotipado revela antígenos panmieloides (CD13, CD33 y CD117) sin antígenos B y T
M1	10 %	Promedio	Avance rápido curso agresivo.	Se observan porcentaje alto de blastocitos en la médula ósea con escasos indicios de maduración de neutrófilos maduros. Inmunofenotipado revela antígenos mielomonocíticos (CD13, CD33 o CD117).
M2	30-45 %	Bueno	Avance rápido curso agresivo.	Se caracteriza por 20% o más de mieloblastos en sangre o médula ósea y 10% o más de neutrófilos en diferentes etapas de maduración. Inmunofenotipado revela antígenos de asociación mieloide (CD13, CD33 y CD15).
M3	5 %-8 %	Muy bueno	Avance rápido curso agresivo.	Prodrominan promielocitos, existen dos tipos: hipergranular típica o microgranular.
M4	15 %-25 %	Promedio	Avance rápido agresivo	Se caracteriza por proliferación de precursores neutrófilos y monocitos. Inmunofenotipado revela marcadores de diferenciación monocítica (CD14, CD4, CD11b, CD64, CD36) y lizosima.
M4 eos	10 %-30 %	Bueno	Avance rápido curso agresivo.	Se caracteriza por proliferación de precursores neutrófilos, eosinófilos. Inmunofenotipado revela marcadores de diferenciación monocítica (CD14, CD4, CD11b, CD64, CD36) y lizosima.
M5	3 %-6 %	Promedio		Se caracteriza por tener el 80% de células de linaje monocítico. Inmunofenotipado revela antígenos mieloides (CD13, CD33, CD117, CD14, CD4, CD36, CD11b, CD11c, CD64 y CD68).
M6	5 %-6 %	Malo	Avance rápido curso agresivo	Se caracteriza por tener predominio eritrocitoide. Inmunofenotipado revela antígenos CD13, CD33, CD117, c-kit y MPO.
M7	3 %-5 %	Malo	Avance rápido curso agresivo	Se caracteriza por tener 50% o más blastocitos de linaje megacariocítico. Inmunofenotipado revela expresión de megacarioblastos de una o más glicoproteínas plaquetarias: CD41 o CD61.

da no existe un sistema de estadificación, en su lugar se usan el subtipo de LMA y si la enfermedad se diseminó fuera de la sangre y la médula ósea. La OMS recomienda clasificar la LMA durante su diagnóstico inicial en una estadificación de riesgo del paciente. Las organizaciones incluyendo la NCCN, European LeukemiaNet (ELN) y ESMO tienen propuestas guías similares para estadificar el riesgo de la leucemia mieloide aguda y determinar la terapia. El concepto unificado entre estas guías de estadificación de riesgos se basa en anomalías citogenéticas y mutaciones.²¹⁻²³ El German-Australian Acute Myeloid Leukemia Study Group recientemente validó la significancia del pronóstico del ELN 2017 para clasificar a los pacientes en remisión, superviviente y sobreviviente libre de recaída. Para determinar estos grupos, se realiza una evaluación inicial a los pacientes diagnosticados con LMA que se enfoca en el estado físico del paciente. La preexistencia de enfermedades del corazón, riñón, pulmón o hígado, enfermedades mentales, un puntaje mayor o igual a 3 en la escala Karnofsky, y edad mayor o igual 75 años son fuertes predictores de la induc-

ción de no recaída relacionada con la mortalidad.²³

Gradación

Debido a que ésta se encarga de clasificar a este tipo de leucemia mediante su morfología y el grado de maduración o diferenciación de la misma, algo que la Organización Mundial de la Salud no toma solo en cuenta (características morfológicas, citogenéticas, de genética molecular y los marcadores inmunológicos), la FAB tiene como objetivo determinar el grado de diferenciación del cáncer con el órgano que ataca, objetivo similar a lo que se busca en la gradación de un cáncer. La FAB, como ya se mencionó, describe 7 subtipos de LMA, las cuales se determinan mediante el examen hematológico y el inmunofenotipado para determinar el grado de diferenciación de las células leucémicas, así como las principales células afectadas (Tabla 3).¹⁷⁻²¹

Cuadro clínico

En las leucemias se puede presentar el siguiente cuadro clínico: ataque del estado general, fatiga, debilidad, síndrome anémico, síndrome febril y sín-

Tabla 2. Clasificación de LMA según la OMS 2016

Clasificación	Subtipo
LMA con anomalías genéticas recurrentes	LMA con una translocación entre los cromosomas 8 y 21 [t(8;21)] LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 16 [t(16;16) o inv(16)] LPA con el gen de fusión PML-RARA LMA con una translocación entre los cromosomas 9 y 11 [t(9;11)] LMA con una translocación entre los cromosomas 6 y 9 [t(6;9)] LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 3 [t(3;3) o inv(3)] LMA (megacarioblástica) con una translocación entre los cromosomas 1 y 22 [t(1;22)] LMA con el gen de fusión BCR-ABL1(BCR-ABL) LMA con gen mutado NPM1 LMA con gen mutado RUNX1
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia	-
LMA relacionada con administración previa de quimioterapia o radiación	-
LMA no especificada de otra manera	LMA con diferenciación mínima (FAB M0) LMA sin maduración (FAB M1) LMA con maduración (FAB M2) Leucemia mielomonocítica aguda (FAB M4) Leucemia monoblástica/ monocítica aguda (FAB M5) Leucemia eritroide pura (FAB M6) Leucemia megacarioblástica aguda (FAB M7) Leucemia basófila aguda Panmielosis aguda con fibrosis
Sarcoma mieloide	-
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down	-

drome infiltrativo, en asociación con síndrome purpúrico-hemorrágico. En la exploración física se encuentra palidez, púrpura de tegumentos y mucosa, gingivitis hipertrófica, adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia junto con una fiebre mayor a 38°. ²⁵

²⁶ La anemia, leucopenia, trombocitopenia, pueden ocurrir debido al deficiente espacio para que estas células crezcan y maduren en eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Los individuos afectados pueden experimentar debilidad, fatiga, disnea, infecciones recurrentes, hemorragias prolongadas, epistaxis, petequias y en las mujeres se presentan menstruaciones que duran más de lo normal. Algunos pacientes pueden tener debilidad esternal, lo cual se refiere con dolor crónico en el esternón. ²⁷

En la leucocitosis, con un número de leucocitos >100,000/μL, puede presentarse en un 5-13 % de los pacientes y estos deben ser vigilados para minimizar las complicaciones, siendo una de ellas la leucostasis que daña principalmente el SNC (que puede infiltrarse en un 19 % de los casos) y pulmón. ²⁶ Los síntomas del SNC pueden incluir confusión, mareos, dolor de cabeza, tinnitus, cambios en la visión, delirio, coma y ataxia; mientras que los síntomas respiratorios pueden incluir disnea, taquipnea e hi-

poxia. ²⁸ La leucemia cutis ocurre cuando las células cancerígenas viajan a través de la piel causando la aparición de manchas, protuberancias y erupciones. ^{28, 29}

Desde una perspectiva clínica, el entendimiento de cuándo y cómo sospechar de una predisposición de una línea germinal cuando un paciente está siendo evaluado por citopenias o síndrome mielodisplásico es crítico en la atención óptima del paciente y su familia. Incorporando preguntas específicas de antecedentes médicos y familiares sobre citopenias crónicas, anemia aplásica y síndrome mielodisplásico, predisposición a hemorragias o características específicas de un órgano y sistemas como fibrosis pulmonar o inmunodeficiencia son componentes clave para la detección clínica. ³⁰

Método diagnóstico

El diagnóstico se realiza por la presencia de >20 % de blastos en sangre periférica o en la médula ósea o a través de la presencia de anomalías genéticas únicas encontradas en la médula ósea sin importar el conteo de blastos. Es necesario complementar el estudio mediante un aspirado de médula ósea con la finalidad de realizar los exámenes de

Tabla 3. Aspectos morfológicos y citoquímicos de la LMA

Clasificación	Descripción
M0	No muestra indicios de diferenciación mieloide por morfología citoquímica en el microscopio óptico. Se observan blastocitos de mediano tamaño con cromatina nuclear dispersa con un citoplasma agranular. Negativo a reacción de mieloperoxidasa, Sudán negro B, naftol AS-D-cloroacetato-esterasa, alfa-naftilacetato y alfa-naftilbutirato.
M1	Alto porcentaje de blastocitos en la médula ósea con escasos indicios de maduración de neutrófilos maduros. Mieloblastos de 90% o más células no eritroides en la médula ósea que pueden contener cuerpos de Auer o gránulos azurófilos, semejantes a linfoblastos y positividad a la mieloperoxidasa y Sudán negro B.
M2	Se caracteriza por 20% o más de mieloblastos en sangre periférica o médula ósea y 10 o más de neutrófilos en diferentes etapas de maduración. Se observan mieloblastos con gránulos azurófilos, cuerpos de Auer, segmentación nuclear anormal en los neutrófilos, aumento de los precursores de eosinófilos y blastocitos y neutrófilos reactivos en proceso de maduración con anticuerpos a mieloperoxidasa y lisozima.
M3	Predominan los promielocitos, existen dos tipos: la típica muestra núcleos en forma de riñón o bilobulados, citoplasma densamente poblado de gránulos grandes con cuerpos de Auer dentro del citoplasma y reacción intensamente positiva a la mieloperoxidasa. La M3 microgranular o hipogranular tiene un contorno nuclear bilobulado, gránulos que parecen escasos o ausentes, número bajo de promielocitos anómalos con gránulos visibles y reacción intensamente positiva a la mieloperoxidasa.
M4	Se caracteriza por proliferación de precursores neutrófilos y monocitos con 20% o más de blastocitos en médula ósea, 20% o más de neutrófilos, monocitos y sus precursores en la médula ósea. Los monoblastos tienen núcleos redondos, citoplasma abundante y nucleolos prominentes. Monoblastos, promonocitos y monocitos habitualmente positivos a la esterasa no específica.
M5	Existe un 80% o más de células del linaje monocítico. En la leucemia monoblástica aguda, la mayoría de las células son monoblastos con características basófilas con citoplasma abundante, formación de pseudópodos, núcleos redondos y uno más nucleolos con positividad intensa a la esterasa no específica y negatividad a la mieloperoxidasa con positividad a la lisozima. La leucemia monocítica aguda tiene un predominio de promonocitos con configuración nuclear irregular con citoplasma moderadamente basófilico y gránulos azurófilos citoplasmáticos con positividad intensa a la esterasa no específica, a la lisozima y ocasionalmente a la mieloperoxidasa.
M6	50% o más precursores eritroides en toda la población de células nucleadas de la médula ósea. 20% o más de los mieloblastos en la población no eritroides de la médula ósea. Precursores eritroides displásicos con núcleos megaloblastoides. Células eritroides multinucleadas. Puede existir sideroblastos en anillo. Positividad a la tinción de Ácido peryódico de Schiff en los precursores eritroides.
M7	Megacariocitos de tamaño mediano a grande con núcleo redondo y uno o más nucleolos. Citoplasma agranular basófilico con formación de pseudópodos. Micromegacariocitos en circulación; fragmentos megacarioblásticos, plaquetas displásicas grandes y neutrófilos hipogranulares. Tinciones negativas de Sudán negro B y mieloperoxidasa. Blastocitos reactivos a Ácido peryódico de Schiff y a fosfatasa ácida y esterasa no específica.

citoquímica, inmunofenotipo, citogenética y genética molecular.^{26,27} Los pacientes con sospecha de diagnóstico de LMA deben someterse a investigaciones moleculares para informar el riesgo de estratificación y consecuentemente las estrategias de tratamiento. Los antecedentes médicos deben revelar signos de antecedentes de enfermedad de la médula ósea así como exposición previa a radiación, quimioterapia o toxinas leucemógenas como benceno o insecticidas organoclorados. A pesar del progreso en el inmunofenotipado que permite el reconocimiento de displasia por patrones aberrantes de citometría de flujo, la citomorfología sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de displasia y síndrome mielodisplásico.²⁶

En el aspirado de médula ósea para citología y citoquímica se recomienda las reacciones Sudán Negro B, mieloperoxidasa y esterasa inespecífica, el inmunofenotipado y una biopsia trefina para la histología al momento del diagnóstico. La clasificación citogenética debe ser basada en la evaluación de al menos 20 metafases. Un clon es reportado como anormal solo si al menos 2/20 células son identificadas llevando consigo el mismo cariotipo, los cuales pueden presentarse como un cariotipo complejo en el 10-14 % de los pacientes con LMA y puede ascender hasta el 23 % entre los pacientes mayores de LMA.^{24,31}

En el estudio de citogenética la detección de las mutaciones genéticas incluyendo NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53 y ASXL1 además detección de reordena-

mientos genéticos. Otras pruebas adicionales que pueden ayudar al diagnóstico son el análisis de comorbilidades, la bioquímica, pruebas de coagulación, análisis urinario, test de embarazo serológico, información de los ovocitos y espermias mediante criopreservación, pruebas de hepatitis (A, B, C), VIH y radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiografía y punción lumbar.³²

Pronóstico

El pronóstico, al ser una enfermedad muy heterogénea, depende de los factores de alto riesgo, la existencia de comorbilidades y la cuenta inicial de leucocitos. Estos factores son: 1) Edad > 40 años 2) Leucocitos > 30,000c/dl 3) Nivel de actividad ECOG >2/5 o índice de Karnofsky <80 % 4) Síndrome mielodisplásico primario e inestabilidad cromosómica y son de ayuda para guiar al médico en la decisión entre la intensidad estándar o incrementada del tratamiento, la utilización de quimioterapia de consolidación o trasplante de células madre hematopoyéticas o fundamentalmente escoger entre las terapias establecidas o investigacionales.^{8, 25, 26}

Entre los factores clínicos, la edad incrementada y un bajo rendimiento se asocian a menores tasas de remisión y decreta la supervivencia global. Para estos pacientes su pronóstico está determinado por los subtipos de leucemia mieloide aguda o las entidades definidas a través de sus cariotipos o características moleculares específicas clasificándolos en riesgo favorable, intermedio y adversos. En Estados Unidos el 80 % de pacientes mayores a 65 años tiene una supervivencia no mayor al año y de manera global, el 76 % de la población tiene una expectativa de vida menor a 5 años, donde solo el 24 % se espera que sobrepase esta cantidad de tiempo.²⁷ En adultos mayores, la insuficiencia en órganos debido a la edad o enfermedades puede alterar la farmacocinética de los agentes neoplásicos, lo que provoca que los pacientes no tengan muy baja tolerancia a la toxicidad. La presencia de cariotipos complejos ocurre en el 10 %-14 % de todos los pacientes con LMA y un 23 % entre todos los pacientes de mayor edad y este se basa en la presencia de al menos 3 anomalías cromosómicas así como la ausencia de anomalías equilibradas recurrentes como la t(8;21), inv.(16)/t(16;16) y t(15;17). Cada anomalía adicional en el cariotipo decreta significativamente la tasa de remisión y aumenta la mortalidad.³¹

En un estudio realizado por Huang, et al. En 2019, mostraron un total de 112 genes, incluyendo 9 genes Hub, que fueron correlacionados significativamente con una pobre supervivencia utilizando la

prueba de rango logarítmico. El análisis de ontología de genes pronósticos también mostraron una fuerte asociación con la respuesta inmune, actividad de citoquinas, quimiotaxis y activación leucocitaria. El análisis sobre el camino de estos genes mostró que se encontraban principalmente involucrados en "la interacción de receptor citoquina-citoquina", "señalización del receptor de célula B", "señalización de quimiocinas", "linaje de células hematopoyéticas" y "presentación y proceso de antígeno".³⁴ Se ha observado que entre mayor sea el intervalo de recaída dentro de la primera remisión completa, menor edad de recaída y ningún trasplante de células madre previo durante la primera línea terapéutica fueron de igual manera factores con un pronóstico favorable.³⁵

DISCUSIÓN

La literatura muestra que la incidencia de LMA en el mundo es de 5 y 8 casos nuevos por cada millón de niños menores de 15 años.¹ Haciendo contraste en nuestro país, se ha obtenido recientemente que los datos varían respecto a otras poblaciones donde se ha reportado que las frecuencias de LMA van del 13.1 % al 17.2 % de los casos de leucemia infantil y la edad promedio de detección de esta patología es de 57,7 años con un intervalo de 45-75 años, dato que en estudios anteriores se consideraba inexistente o escaso con reportes como el de Cruz-Santana, et al, de una mediana de 43 años, Buitrón-Santiago en el 2010 que reportó una mediana de 44 años y en 2014 que Jaime-Pérez indicó una mediana 32 años donde en este último estudio se incluyeron pacientes pediátricos.^{5, 6, 36, 37, 44}

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad orientan al médico a llevar a cabo métodos diagnósticos que le brinden la certeza necesaria para poder iniciar un tratamiento que, como menciona Leyto-Cruz, et al, existen dificultades para realizar el diagnóstico por la brecha que existe entre el inicio de la enfermedad, la búsqueda de ayuda por los síntomas y el uso de estudios de laboratorio, en relación a esto, Cruz-Santana, et al. menciona que en México es necesario tener creatividad para poder realizar todo estos procedimientos debido a que en nuestras instituciones no se cuentan con los métodos diagnósticos más adecuados que incluyen morfología, citometría de flujo, citogenética y en casos selectos, hibridación fluorescente in situ.^{26, 36}

Diversas publicaciones a lo largo del mundo han mostrado la heterogeneidad en el pronóstico en los pacientes con LMA. La supervivencia de los pacientes

puede variar si la remisión es temprana o retardada después de la inducción de la quimioterapia, siendo la sobrevida mayor a 5 años de un 83 % y 35 % respectivamente.³⁹ Tomando los aspectos genéticos en los pacientes que la expresión del gen WT1 sea alta (>5000 copias/104) después de 2 ciclos de quimioterapia se observó una expectativa de vida del 18 % de 3-5 años, mientras que los pacientes que mostraban una expresión normal (<50 copias/104), la esperanza de vida en el mismo lapso fue del 54 %.⁴⁰ Respecto a la edad, En los pacientes jóvenes de 15 a 34 años se ha demostrado mejoría en la supervivencia a 5 años desde el diagnóstico, que llega hasta 52.3 % mientras que en los pacientes de 60-79 años mostraron pronósticos variables que eran así una esperanza de vida de menor tiempo a mayor edad y el uso de un solo agente terapéutico, mostrando así la importancia de la terapia personalizada en pacientes mayores con LMA, basado en las categorías de riesgo de LMA, el estado funcional del paciente y el aumento de una sobrevida mayor a 5 años es presumiblemente gracias a los avances de los cuidados de apoyo mejor, uso de los fármacos existentes, avances en transplatación y un mejor entendimiento en la enfermedad biológica.^{26, 41, 42}

Por otro lado, en pacientes adultos mexicanos tratados con quimioterapia intensiva con metotrexato/6-mercaptopurina y citarabina se tiene evidenciado que la sobrevida mayor a 3 años fue del 34.8 % donde se encontró una media de 45.2 meses para los pacientes con riesgo citogenético favorable, 20.5 meses para el grupo intermedio y 12 meses para el grupo desfavorable.⁴³ Pero en la población pediátrica los pacientes menores a 15 años la supervivencia menor general fue de 57 %, con un 71.42 % de supervivencia en LMA-M3 y un 54.05 % en LMA-NPM. Se mostró una probabilidad de una sobrevida libre de eventos en 5 años donde solo el 23% de los pacientes con leucocitos >100,000/mm³ conseguían esta probabilidad.⁴⁴ El pronóstico en la LMA es heterogéneo, donde los marcadores citogenéticos y moleculares son los mejores predictores en la sobrevida, pero de igual manera el tratamiento brindado con sus respectivas pautas e intensidad junto con el estado general de salud del paciente tienen una trascendental importancia en el pronóstico.

CONCLUSIÓN

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad prevalente en nuestro país con un panorama epidemiológico en construcción y constante actualización, con manifestaciones clínicas generales de la leucemia pero con diferencias morfológicas y citogenéticas que

las separan de las demás. Sin embargo, es un reto para la medicina general y la medicina oncológica debido al espacio que existe entre el inicio de la enfermedad, la manifestación clínica y el proceso diagnóstico, aunando el hecho de que en nuestras instituciones no existen los recursos suficientes para poder brindar la mejor labor diagnóstica cayendo en los estudios de base, pero sin dejar de ser indispensable determinar el estado molecular de la enfermedad para poder brindar un buen tratamiento, pronóstico y seguimiento. Es importante destacar que las futuras investigaciones deben tener como eje aquellos aspectos en los que carecen las investigaciones centradas en nuestra población como los aspectos epidemiológicos, pronósticos y de diagnóstico mediante el uso eficiente de los recursos utilizados desde los distintos niveles de atención.

RECONOCIMIENTOS

Agradezco a la Oficial Local de Publicaciones Médicas de CEMUADY, Saliha Karina Hernández Chávez, por el apoyo y la guía en mi formación en la investigación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no declaran conflictos de interés

FINANCIACIÓN

No se recibió financiación alguna para la realización de esta revisión narrativa

AGRADECIMIENTOS

A todos los miembros de la AMMEF, A.C. que contribuyeron con la difusión de la herramienta e hicieron esta investigación posible.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no tienen financiación, relaciones económicas o conflictos de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cao B, Soerjomataram I, Bray F. The burden and prevention of premature deaths from noncommunicable diseases, including cancer: a global perspective. Geneva; 2020 Jan.
2. Soares Almeida AL, Campos de Azevedo I, de Souza Rego Pinto Carvalho DP, Fortes Vitor A, Pereira Santos VE, Ferreira Júnior MA. Clinical and epidemiological aspects of leukemias. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2017;33(2):1-14.
3. Koenig K, Mims A, Levis MJ, Horowitz MM. The

- Changing Landscape of Treatment in Acute Myeloid Leukemia. American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO. 2020 Mar;343-343.
4. Li Z, Philip M, Ferrell PB. Alterations of T-cell-mediated immunity in acute myeloid leukemia. *Oncogene*. 2020 Apr 30;39(18):3611-9.
 5. Mejía-Aranguré JM, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Rodríguez-Zepeda M del C, Martín-Trejo JA, Duarte-Rodríguez DA, et al. Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo de Mexicano Interinstitucional para la identificación de las Causas de la Leucemia en Niños. *Gaceta Médica de México*. 2016;152:66-77.
 6. Terreros-Muñoz E, Solís-Poblano JC, Reyes-Pérez EN, López-Marthen JL, Alvarado-Ibarra M, García-Stivalet LA, et al. Tratamiento con midostaurina de leucemia mieloide aguda con mutación en FLT-3 en México: los retos en un país de desarrollo. *Revista de Hematología*. 2019 Apr;20(2):117-23.
 7. Elgarten CW, Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. *Current Opinion in Pediatrics*. 2020 Feb;32(1):57-66.
 8. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *The Lancet Haematology*. 2018 Jan;5(1):e14-24.
 9. Roman E, Smith AG. leukaemias. Understanding pathogenesis through similarities and differences. Geneva; 2020.
 10. American Cancer Society. Causas, factores de riesgo y prevención. 2018.
 11. de Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update.' *Blood Cancer Journal*. 2016 Jul 1;6(7):e441-e441.
 12. Vago L, Gojo I. Immune escape and immunotherapy of acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Investigation*. 2020 Apr 1;130(4):1552-64.
 13. Arad-Cohen N, Rowe JM, Shachor-Meyouhas Y. Pharmacological prophylaxis of infection in pediatric acute myeloid leukemia patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020 Jan 22;21(2):193-205.
 14. García Cruz C, Vivar Maldonado J, Frías Toral E, Zambrano García C. Mortalidad de Pacientes Oncológicos vinculados a Neutropenia. *Oncología (Ecuador)*. 2019 Apr 30;29(1):12-26.
 15. Forghieri F, Nasillo V, Bettelli F, Pioli V, Giusti D, Gilioli A, et al. Acute Myeloid Leukemia in Patients Living with HIV Infection: Several Questions, Fewer Answers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Feb 6;21(3):1081.
 16. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *Rhode island Medical Journal*. 2020;103(3):38-40.
 17. American Cancer Society. Subtipos y factores pronósticos de la leucemia mieloide aguda. 2018.
 18. Fundación Josep Carreras. Leucemia mieloide aguda del adulto. 2020.
 19. Gobierno de México. Clasificación por etapas- Leucemia Mieloide Aguda. INFOCáncer. 2019.
 20. MedlinePlus. Leucemia Mielógena aguda en adultos. ADAM. 2020.
 21. Instituto Nacional de Cáncer. Tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos (PDQ). 2020.
 22. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020 Feb 10;42(1):3-15.
 23. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2020 Nov 17;95(11):1368-98.
 24. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 Jun;31(6):697-712.
 25. Navarrete-Herrera JR. Leucemia en adultos. In: *Oncología general para profesionales de la salud en primer contacto*. 2018. p. 331-331.
 26. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. *Revista de Hematología*. 2018;19(1):24-40.
 27. Blackburn LM, Bender S, Brown S. Acute Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Seminars in Oncology Nursing*. 2019 Dec;35(6):150950.
 28. DeZern AE. Acute Myeloid Leukemia. *Rare Disease Database*. 2017;

29. Emadi A, Law JY. Acute Myeloid Leukemia (AML). 2020.
30. Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/ acute myeloid leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2017 Dec;30(4):287–9.
31. Daneshbod Y, Kohan L, Taghadosi V, Weinberg OK, Arber DA. Prognostic Significance of Complex Karyotypes in Acute Myeloid Leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*. 2019 Feb 11;20(2):15.
32. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424–47.
33. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Reviews*. 2019 Jul;36:70–87.
34. Yan H, Qu J, Cao W, Liu Y, Zheng G, Zhang E, et al. Identification of prognostic genes in the acute myeloid leukemia immune microenvironment based on TCGA data analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2019 Dec 24;68(12):1971–8.
35. Schlenk RF, Müller-Tidow C, Benner A, Kieser M. Relapsed/refractory acute myeloid leukemia: any progress? *Current Opinion in Oncology*. 2017 Nov;29(6):467–73.
36. Cruz-Santana L, Garza-Ledezma M, Méndez-Ramírez N, Cárdenas-Araujo D, Gómez-Almaguer D. Observaciones relacionadas con los métodos diagnósticos ideales en el paciente con leucemia mieloide aguda. *Revista de Hematología*. 2016;17(3):187–94.
37. Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, Aguayo Á, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. *Cohorte 2003-2008. Revista de Investigación Clínica*. 2010;62(2):100–8.
38. Jaime-Pérez JC, Brito-Ramirez AS, Pinzon-Uresti MA, Gutiérrez-Aguirre H, Cantú-Rodríguez OG, Herrera-Garza JL, et al. Characteristics and Clinical Evolution of Patients with Acute Myeloblastic Leukemia in Northeast Mexico: An Eight-Year Experience at a University Hospital. *Acta Haematologica*. 2014;132(2):144–51.
39. Ciftçiler R, Demiroglu H, Haznedaroglu IC, Sayinalp N, Aksu S, Ozcebe O, et al. Impact of Time Between Induction Chemotherapy and Complete Remission on Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019 Nov;19(11):729–34.
40. Šálek C, Vydra J, Cerovská E, Šestáková Š, Ransdorfová Š, Válková V, et al. WT1 Expression in Peripheral Blood at Diagnosis and During the Course of Early Consolidation Treatment Correlates With Survival in Patients With Intermediate and Poor-Risk Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2020 Dec;20(12):e998–1009.
41. Bhatt VR, Shostrom V, Holstein SA, Al-Kadhimi ZS, Maness LJ, Berger A, et al. Survival of Older Adults With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Effect of Using Multiagent Versus Single-agent Chemotherapy. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2020 May;20(5):e239–58.
42. Rowe JM. Will new agents impact survival in AML? *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2019 Dec;32(4):101094.
43. Demichelis R, Zapata N, Leyto F, Terreros E, Carrillo Á, Montaña E, et al. Survival Analysis of Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Treated with Intensive Chemotherapy: Results of a Mexican National AML Registry. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019 Sep;19:S209–10.
44. de Lima MC, da Silva DB, Freund APF, Dacoregio JS, Costa TEJB, Costa I, et al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *Jornal de Pediatria*. 2016 May;92(3):283–9.

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

Conceptualización: OP . **Recolección de datos:** OP **Análisis:** OP. **Redacción del manuscrito:** OP. **Revisión crítica:** OP. **Aprobación:** OP.

Asesoría: Medina-Escobedo, Gilberto Jesús†

Este trabajo se rige bajo la licencia **Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**.

Esta revista opera bajo los lineamientos y con el financiamiento de la Asociación Mexicana de Médicos en Formación A.C. (AMMEF)



AMMEF
ASOCIACIÓN MEXICANA DE MÉDICOS
EN FORMACIÓN A.C.



CARDIOPATIA CONGENITA COMPLEJA Y MUERTE INESPERADA DE UN INFANTE. REPORTE DE CASO

COMPLEX CONGENITAL CARDIOPATHY AND UNEXPECTED DEATH OF AN INFANT. CASE REPORT

Montaño-Tello, Humberto¹; Muñoz-Varela, Angelica²

Resumen

Las cardiopatías congénitas son el defecto congénito más frecuente presentado en 1 de cada 100 nacimientos, dentro de las cuales destaca el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico como un conjunto de anomalías estructurales de la mitad izquierda del corazón. Reporte de caso de un lactante de cuatro meses de edad, asintomático, que inicia repentinamente con dificultad respiratoria y cianosis generalizada. Se realiza ecocardiografía, así como radiografía y tomografía toracoabdominal de urgencia donde se diagnostica neumonía adquirida en la comunidad con consolidación en focos múltiples e hipoplasia del ventrículo izquierdo con arco aórtico hipoplásico. A su ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) el estado hemodinámico se vuelve crítico, se administran líquidos intravenosos 80 ml/kg/día aunado a triple apoyo aminérgico y ventilación mecánica sin mejoría, paciente sufre tres eventos de paro cardiorrespiratorio y muerte secundaria a shock cardiogénico horas después de su ingreso. Este caso demuestra la importancia de la ecografía diagnóstica durante la atención prenatal como piedra angular para salvar vidas en esta población pediátrica. La falta de seguimiento en el control posnatal, así como las múltiples enfermedades típicamente relacionadas con la infancia exacerbaron la afección cardíaca subyacente y provocaron una muerte inesperada.

Palabras clave: Neumonía, Hipoplasia, Síndrome, Reporte de Caso.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía congénita (CPC) es una enfermedad de por vida que resulta de un defecto cardíaco o anomalía estructural al nacimiento. La cardiopatía coronaria es el defecto congénito más común, aproximadamente 1 de cada 100 bebés nacidos en los Estados Unidos anualmente la presentan.¹

En este sentido, México no tiene datos estadísticos sólidos de cardiopatías congénitas. La mayoría de los centros de salud de tercer nivel atienden solo a la población pediátrica con CPC.²

El síndrome del corazón izquierdo hipoplási-

co (SCIH) se describe como una enfermedad cardíaca funcional de un sólo ventrículo, siendo la cardiopatía funcional del ventrículo único más común con una prevalencia de nacimientos de aproximadamente 2 a 3 casos por cada 10,000 recién nacidos vivos en los Estados Unidos.³ El SCIH es ligeramente más común en los hombres y generalmente resulta en un feto viable en el útero, sin embargo, sin intervención quirúrgica, es letal durante la infancia.⁴

El presente caso es relevante debido a la duración del estado aparentemente saludable sin síntomas cardíacos y la neumonía comunitaria adquirida que exacerbó la afección cardíaca subyacen-

¹ Universidad Autónoma de Chihuahua. Médico interno de pregrado Hospital Lázaro Cárdenas ISSSTE Chihuahua, Chihuahua.

² Universidad Autónoma de Chihuahua. Hospital de especialidades del estado de Chihuahua. Miembro del colegio de Pediatría del estado de Chihuahua.

Correspondencia

Samuel Ruiz Pérez
samuel.ruiz.perez@uabc.edu.mx
664 508 37 67

Editor Asociado: Cosme-Chávez, Monserrat
Revisores pares: Pacheco-Can, Oscar Daniel; Rodríguez-Rubio, Héctor Axel.
Revisor científico: Cerecer-Callu, Paris
Traductor: Santiago-Mazlum, M. J.; Torres-Meza, N.H.

Envío: Jul 08, 2021

Periodo de revisión: Ago 25 — Nov 01, 2021

Aceptado: Nov 04, 2021 **Publicado:** Mar 04, 2022

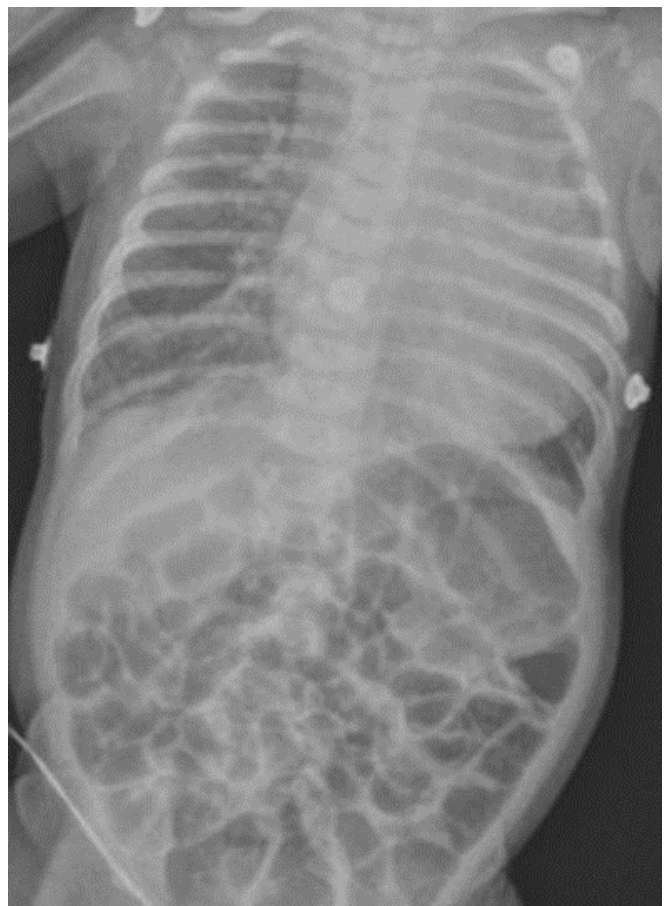
Proceso: Revisión por pares doble ciego

te. No existe una estadística sólida proporcionada por la Secretaría de Salud de México que confirme el número de consultas prenatales y postnatales que existen por nacimiento; sin embargo, éstas son tan importantes como el nacimiento mismo para lograr un crecimiento y una vida adecuados.

CASO CLÍNICO

Un bebé varón de cuatro meses de edad, de la zona rural de Bocoyna, Chihuahua. Producto de un segundo embarazo, nacido por cesárea debido a presentación de nalgas. 38,4 semanas de edad gestacional por ecografía. Respira y llora espontáneamente. Peso 2800 mg (6.17 Lb), tamaño 52 cm (1.70 Ft), puntuación APGAR desconocida. Los antecedentes médicos y familiares refieren tres consultas prenatales en el consultorio de un médico local donde se realizaron tres ecografías (una dentro del primer trimestre y dos en el segundo trimestre), todas reportadas normales, la madre negó el consumo de drogas ni alcohol, falta de registros de infecciones del tracto urinario o la ingesta de antibióticos durante el embarazo, excepto hierro y ácido fólico, la lactancia materna es exclusiva a partir del primer día. No hay registros clínicos de cirugía, alergias ni vacunas. La condición actual comienza horas antes del ingreso, donde la madre informa la aparición repentina de dificultad respiratoria acompañada de cianosis, sin antecedentes de ninguna enfermedad registrada. El infante es recibido en el hospital rural con un 45 % de desaturación de oxígeno, es intubado y se inicia ventilación mecánica en modo Asistido-Controlado (AC). Teniendo en cuenta la puntuación de la escala de Glasgow de 7 y la puntuación de la escala de Silverman Anderson de 4, el paciente fue transferido al centro de tercer nivel de atención para la posterior admisión a la UCI. El examen físico concluyó mucosa oral hidratada hipocrómica, cabeza normocefálica con fontanela anterior palpable y fontanela posterior cerrada, pupilas isocóricas normo-refléxicas, cuello cilíndrico simétrico sin adenomegalia. La auscultación reveló campos pulmonares con soplo vesicular presente junto con estertores bilaterales, el primer sonido cardíaco aumentó en tono y había desdoblamiento del segundo ruido cardíaco. Abdomen distendido, blando, con peristalsis presente, extremidades eutróficas y recarga capilar inmediata. Las cifras diagnósticas de emergencia se obtuvieron mediante radiografía (Figura 1.1), tomografía computarizada sin contraste (Figura 1.2) y ecocardiografía (Figura 1.3).

Figura 1.1 Radiografía postero-anterior: tórax y abdomen muestran silueta cardíaca agrandada, sombra tímica normal en el mediastino superior derecho y asas del intestino delgado ligeramente dilatadas.



DIAGNÓSTICO

Paciente ingresado en UCI con diagnóstico de HLHS con neumonía comunitaria adquirida.

TRATAMIENTO

Durante su estancia hospitalaria, el paciente en ayunas fue sedado con midazolam 1000 mcg/kg/hora y fentanilo 5 mcg, escala RASS de -3, antibiótico bajo cefotaxima 100 mg/kg/día. Se realiza un análisis de sangre completo, el cuadro hemático completo (CBC) permite descartar anemia con un nivel de Hb de 16 g/dl. El estado hemodinámico se deteriora después del ingreso, requiere parámetros más altos del ventilador mecánico, el broncoespasmo severo se trata con nebulización de salbutamol y dosis en bolo de sulfato de magnesio intravenoso 25-50 mg/kg. No obstante, el paciente sufrió una crisis hipóxica que dio paso a dos episodios de paro cardiorrespiratorio que duraron once y cinco minu-

tos respectivamente, se aplican 2 dosis de adrenalina 1 mcg/kg, recuperando la circulación espontánea.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Se obtuvo la gasometría arterial completa con los siguientes resultados: pH 6.68 CO₂ 70.80 PO₂ 84 HCO₃ 9.20, se proporciona bicarbonato intravenoso para compensar la acidosis mixta, a pesar de la bradicardia severa con 30 latidos por minuto reacios al líquido intravenoso, requiere soporte aminérgico triple como infusión de epinefrina a 0.1 mcg/kg/minuto, dobutamina 20 mcg/kg/minuto y milrinona 1 mcg/kg/minuto; los tres son administrados por bomba de infusión programable. Eventualmente, el paciente presenta niveles de presión arterial por debajo del percentil 5, así como disminución progresiva de la diuresis por hora, y finalmente muere de shock cardiogénico 24 horas después de su ingreso.

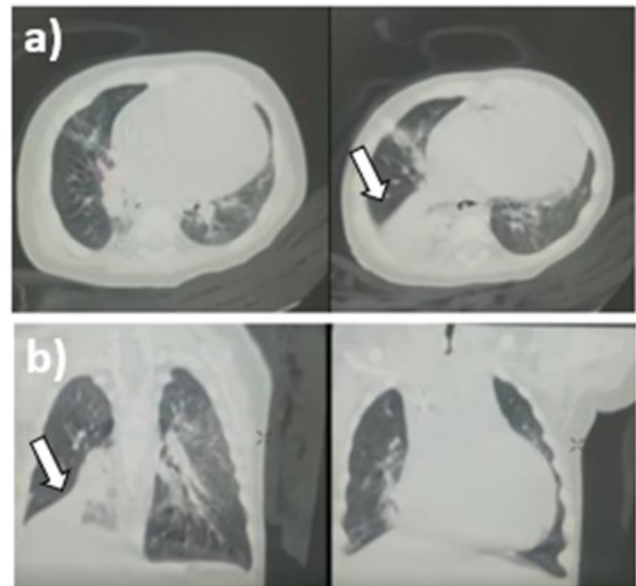
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El SCIH es la anomalía cardíaca congénita más grave, se caracteriza por hipoplasia o atresia completa de la aorta ascendente, la válvula aórtica, el ventrículo izquierdo y la válvula mitral;⁵ el ductus arterioso aumenta el flujo sanguíneo cuando se reduce la circulación de la aorta. Por otro lado, descrito en el informe del ecocardiograma, el paciente tenía un ductus arterioso persistente de 4 mm, que la bibliografía consultada ayuda a explicarlo como un mecanismo compensatorio secundario.

La hermana del paciente es actualmente una adolescente de 17 años sin antecedentes de enfermedad cardíaca, sin embargo, el riesgo estimado de recurrencia del corazón izquierdo hipoplásico en familiares de primer grado es del 18,3%.⁴

Dado que el estado hemodinámico era crítico y el paciente tenía ventilación mecánica, la ecocardiografía no siguió el protocolo regular y no se obtuvieron imágenes para este material de investigación. El servicio de cardiología proporcionó un resumen de la anomalía estructural del paciente; resumen de la ecocardiografía: Ecografía bimodal en modo M y en Doppler se presenta: Levocardia, retorno venoso pulmonar y sistémico normal. Válvula tricúspide sin estenosis, insuficiencia moderada. Se conecta a un ventrículo derecho dilatado que drena a una arteria pulmonar dilatada con ramas pulmonares normales. Severa hipoplasia del ventrículo izquierdo con comunicación interventricular

Figura 1.2 Tomografía simple: a) Vista transversal b) Vista coronal, ambas a nivel del corazón demuestran cardiomegalia, atelectasia subsegmentaria dispersa y atelectasia lobar del lóbulo inferior derecho (flecha) debido a la compresión bronquial por cardiomegalia.



de 3 mm, reflujo bidireccional presente. Válvula mitral hipoplásica severa con un anillo hipoplásico de 5 mm, dilatación severa de la aurícula derecha con abultamiento de tabique interauricular hacia la izquierda con un foramen oval permeable de 3 mm, regurgitación bidireccional presente. Válvula aórtica triválvula con displasia severa, arco aórtico de 4 mm

Figura 1.3 Ecocardiografía Doppler: Ventrículo izquierdo hipoplásico secundario a atresia aórtica. La cavidad del ventrículo izquierdo se reduce (VI); sin embargo, las paredes del ventrículo izquierdo son hipertróficas, simulando un tumor miocárdico.¹⁰



con flujo inverso de 4 mm desde el conducto arterioso persistente. Ejemplo de la condición estructural del paciente (Imagen 1.3)

Una vez confirmado el diagnóstico de SCIH, las opciones de tratamiento deben ser claras y honestas hacia los padres, para que puedan elegir adecuadamente de acuerdo con sus creencias. Sin tratamiento quirúrgico, la tasa de mortalidad de los lactantes con HLHS en el primer año de vida supera el 90 %.⁶ En este sentido, en la comparación entre la edad de muerte del paciente y aquella referida en la literatura, éste sobrevivió sólo 4 meses, siguiendo las estadísticas. Los padres del paciente pertenecen a una zona rural que carece de atención postnatal; a lo largo de las intervenciones hospitalarias, dieron su consentimiento y fueron plenamente informados. Como no se le administraron vacunas al paciente, era propenso a infecciones pulmonares virales y bacterianas. La vacunación sistemática contra enfermedades infantiles comunes se ha identificado como una estrategia muy rentable para prevenir la muerte por neumonía.⁷ La combinación entre la neumonía comunitaria adquirida y la anomalía cardíaca preexistente generó una sinergia mortal. La insuficiencia respiratoria aguda relacionada con la neumonía se asocia con insuficiencia cardíaca congestiva incluso entre niños sanos sin la existencia de riesgos cardíacos.⁸ La madre afirmó que las tres ecografías realizadas en el control prenatal fueron normales, sin embargo, no existen registros clínicos de estas ecografías para corroborar la historia. Dado que la madre del bebé pertenece a una clase sociocultural baja, no existe un registro genético de ella ni del resto de los familiares. El corazón fetal se evalúa de forma rutinaria en México por medio de ecografía fetal detallada, empíricamente alrededor de la semana 20-24; siendo la malformación cardíaca más común detectada en la vida fetal.⁹ Debido a la gravedad de la afección cardíaca del paciente, la cirugía no era una opción terapéutica, el SCIH sin tratamiento es mortal; siendo responsable del 22 % de las muertes por CPC dentro del primer año de vida.¹⁰ La cardiopatía coronaria debe diagnosticarse durante el período intrauterino para reducir la tasa de mortalidad perinatal. La ecografía diagnóstica

durante la atención prenatal es la piedra angular para salvar vidas dentro de esta población pediátrica. El diagnóstico precoz es la clave para realizar una cirugía a tiempo y corregir cualquier variante del SCIH que esté presente en el siguiente paciente.

REFERENCIAS

- Hueckel RM. Pediatric Patients With Congenital Heart Disease. *J Nurse Pract* [Internet]. 2019;15(1):118-24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2018.10.017>
- Márquez-González H, Yáñez-Gutiérrez L, Rivera-May JL, López-Gallegos D, Almeida-Gutiérrez E. Demographic analysis of a congenital heart disease clinic of the Mexican Institute of Social Security, with special interest in the adult. *Arch Cardiol Mex*. 2018;88(5):360-8.
- Sadineni RT, Kumar BS, Chander NB, Boppana DM. Prenatal sonographic diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017;7(3):213-5.
- Benson DW, Martin LJ, Lo CW. Genetics of hypoplastic left heart syndrome. *J Pediatr* 155 [Internet]. 2016;173:25-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.052>
- C GR, Shrinivasan S, Bruntha D, Chidambaram R. Imaging of hypoplastic left heart syndrome – A rare antenatal cardiac anomaly Imaging of hypoplastic left heart syndrome – A rare antenatal cardiac anomaly. 2017;(December 2016).
- Kane JM, Canar J, Kalinowski V, Johnson TJ, Hoehn KS. Management options and outcomes for neonatal hypoplastic left heart syndrome in the early twenty-first century. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(2):419-25
- Oliwa JN, Marais BJ. Vaccines to prevent pneumonia in children – a developing country perspective. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2017;22:23-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2015.08.004>
- Nimdet K, Techakehakij W. Congestive heart failure in children with pneumonia and 166 respiratory failure. *Pediatr Int*. 2017;59(3):258-64.
- Yerebakan C, Valeske K, Elmontaser H, Yörüker U, Mueller M, Thul J, et al. Hybrid therapy for hypoplastic left heart syndrome: Myth, alternative, or standard? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(4):1112-1123.e5.
- Sadineni RT, Kumar BS, Chander NB, Boppana DM. Prenatal Sonographic Diagnosis of Hypoplastic Left Heart Syndrome. Vol. 7, *International journal of applied & basic medical research*. 2017. p. 213-5).

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

Conceptualización: HM . Recolección de datos: HM Análisis: HM. Redacción del manuscrito: HM. Revisión crítica: OP & AM. Aprobación: AM. Aporte de pacientes: AM. Financiamiento: AM. Asesoría estadística: AM. Asesoría técnica: AM.

Este trabajo se rige bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Esta revista opera bajo los lineamientos y con el financiamiento de la Asociación Mexicana de Médicos en Formación A.C. (AMMEF)





Adenomiomatosis Vesicular Diagnosticado Por Ultrasonido. Reporte De Un Caso Clínico

Gallbladder Adenomyomatosis Diagnosed By Ultrasound. Report Of A Clinical Case

Delgado-Sánchez, Jonathan Dazaeth¹; González-Campos, Erick Israel²; Quezada-Ávila, Estefanía Montserrat²; Moreno-Casillas, Karen Verónica²; Lara-Ruiz, Lesly Manelli²; Gutiérrez-Estrada, Luis Ángel²; Gamboa-Solís, Raúl³

La adenomiomatosis de la vesícula biliar se considera un padecimiento benigno y poco frecuente, con una incidencia aproximada de 2.8-5 %; normalmente es diagnosticada a partir de los 50 a los 60 años, contando con una distribución mayor en mujeres que en hombres. Frecuentemente, los pacientes presentan cuadros clínicos asintomáticos o síntomas inespecíficos (dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos, etc.), logrando que esta enfermedad pase desapercibida y sea detectada hasta que se realizan los estudios complementarios para la evaluación del padecimiento de manera incidental; la detección primaria se hace por ultrasonografía. Existen características específicas que sugieren esta lesión, aunque es difícil hacer un diagnóstico definitivo por este estudio, ya que las imágenes pueden ser inespecíficas e imitar malignidad; la resonancia magnética se considera el estándar de oro para el diagnóstico. Si el paciente se presenta asintomático, será suficiente un tratamiento conservador, realizando dos ultrasonidos por año. En cambio, si el paciente presenta síntomas, se debe de considerar la colecistectomía laparoscópica.

En este artículo, se presenta el caso de un paciente masculino de 74 años de edad con adenomiomatosis de vesícula biliar manejada con tratamiento conservador, en donde se aborda la importancia de individualizar el manejo en los casos asintomáticos o cuando el abordaje quirúrgico no es una opción. Se reporta el caso de un hombre de 74 años que acude al servicio de imagenología de una unidad privada por referencia del médico familiar, al presentar dolor en hipocondrio derecho y distensión abdominal de un mes de evolución que aumenta con el consumo de alimentos colecistoquinéticos.

Las pruebas de laboratorio, incluyendo AFP, CA19-9, CEA, SGOT, SGPT, bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina estaban dentro de los límites normales. El ultrasonido reveló una masa sólida hipoeoica con límites borrosos y superficie irregular, se observó un engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, senos de Rokitansky-Aschoff, y artefactos en cola de cometa, lo cual es consistente con adenomiomatosis de vesícula biliar de tipo difuso.

Palabras clave: Adenomiomatosis de la vesícula biliar, Vesícula biliar, Senos de Rokitansky-Aschoff, reporte de caso

INTRODUCCIÓN

La adenomiomatosis de la vesícula biliar (AB) se puede definir como una enfermedad adquirida, benigna y degenerativa que se caracteriza por la presencia de tumoraciones de lento crecimiento, resul-

tado de una proliferación epitelial, con invaginaciones hacia la capa muscular, acompañándose además de hipertrofia del tejido muscular liso.¹⁻⁴ Aunque la patogénesis de la AB no es bien conocida, existen varias hipótesis para explicar la formación

1 Hospital General de Pabellón de Arteaga, Aguascalientes. Sociedad Aguascalentense de Estudiantes de Medicina

2 Carrera de Medicina del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes. Miembro Activo de la Sociedad Aguascalentense de Estudiantes de Medicina.

3 Universidad del Noreste de Tampico, Tamps. Consejo Mexicano de Radiología e Imagen. Federación Mexicana de Radiología e Imagen. Colegio de Médicos Radiólogos del Estado de Aguascalientes.

Correspondencia

Samuel Ruiz Pérez
Samuel.ruiz.perez@uabc.edu.mx
664 508 37 67

Editor Asociado: Cosme-Chávez, Monserrat

Revisores pares: Cruz-Corona, Litzzy; Torres-Rodríguez, Dara Lizeth

Revisor científico: Pérez-Gaxiola, Giordano

Traductor: Santiago-Mazlum, M. J.; Torres-Meza, N.H.

Envió: May 19, 2021

Periodo de revisión : Ago 24 — Sep 09, 2021

Aceptado: Oct 20, 2021 **Publicado:** Mar 04, 2022

Proceso: Revisión por pares doble ciego

de los senos de Rokitsansky- Aschoff (SRA). Una de ellas es el aumento de la presión intraluminal vesicular, a causa de una obstrucción periódica intermitente del conducto cístico por impactación de cálculos preexistentes en el cuello vesicular, particularmente si está asociada con inflamación crónica.⁵

También se ha postulado que la disfunción neurogénica primaria de la vesícula puede llevar a una hipertrofia muscular de la pared vesicular y formación de los SRA presentes en la AB. Aunque la adenomiomatosis es una proliferación epitelial benigna, otros factores secundarios a la adenomiomatosis como cálculos o colecistitis, pueden conducir a cambios displásicos y cáncer.^{6,7}

Según el grado de afectación de la pared, se identifican tres tipos morfológicos de adenomiomatosis;⁸ la tipo focal es un engrosamiento polipoideo focal de la pared del fondo de la vesícula biliar, quien, a menudo, imita un cáncer de vesícula biliar;⁹ la tipo segmentaria es un engrosamiento del cuerpo de la vesícula biliar y da como resultado la aparición de una vesícula biliar característica en forma de reloj de arena; por último, la tipo difusa, donde existe un engrosamiento diseminado, y una irregularidad de la mucosa y musculares dando como resultado una apariencia de quiste en la vesícula biliar.^{10,11}

El tipo de AB más frecuente es controversial. Algunos estudios mencionan que el tipo segmentario es el más común, mientras que otros autores consideran al de tipo focal.¹²⁻¹⁴ La AB teóricamente no requiere ningún tratamiento específico, excepto cuando es sintomático, con o sin cálculos en la vesícula biliar.¹¹ La AB es un tumor benigno de baja incidencia y de diagnóstico incidental en ultrasonidos o procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, se encuentra en el catálogo de diagnósticos diferenciales de otras patologías de carácter maligno. El propósito de esta investigación es hacer el reporte de un caso clínico de AB en un paciente mayor masculino, como diagnóstico incidental en un estudio de ultrasonido.

CASO CLÍNICO

Un hombre de 74 años acude a servicio de imagenología de una unidad privada por referencia del médico familiar por presentar dolor de hipocondrio derecho y distensión abdominal leves, de un mes de evolución que aumenta con el consumo de alimentos colecistoquinéticos.

El paciente tiene como antecedentes de importancia: Diabetes Mellitus tipo 2 de 10 años de

evolución en tratamiento con metformina, microadenoma hipofisiario de 1 año de evolución en tratamiento con cabergolina e hiperplasia prostática de reciente diagnóstico en tratamiento con finasterida y tamsulosina.

Antecedentes heredofamiliares sin importancia. Como antecedente personal no patológico, se resalta el mal apego a la dieta y la poca realización de actividad física. Los informes no mostraban vómitos, ictericia ni pérdida de peso. Signos vitales dentro de los parámetros normales.

A la exploración física el abdomen era blando, con sensibilidad en la región hipocondríaca derecha; el signo de Murphy era positivo.

Las pruebas de laboratorio, incluyendo AFP, CA19-9, CEA, SGOT, SGPT, bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina estaban dentro de los límites normales. El ultrasonido reveló una masa sólida hiperecogénica con límites borrosos y superficie irregular, un engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, pequeñas cavidades quísticas ecogénicas (SRA) y dos zonas hiperecogénicas nodulares con artefactos en cola de cometa (Figura 1).

No se observó ninguna captación de color evidente en la evaluación Doppler. Dichos hallazgos son consistentes con AB de tipo difuso. Como tratamiento se utilizó dieta sin alimentos colecistoquinéticos. Se citó 6 meses después para un control, donde no se observaron cambios significativos a la evaluación con ultrasonido ni en las pruebas de laboratorio, incluyendo biometría hemática, química sanguínea de 12 elementos, AFP, CA19-9 y CEA, las cuales estaban en parámetros normales. El paciente refirió mejoría de los síntomas al llevar control de dieta con servicio de nutriología y caminata de 30 minutos 3 veces por semana.

DISCUSIÓN

La incidencia es de aproximadamente el 1 al 8.7% en pacientes post operados de colecistectomía y 1-5% en autopsias.¹⁴⁻¹⁷

La AB es diagnosticada normalmente a partir de los 50 a los 60 años, 110 con una distribución mayor en mujeres que en hombres (3:1).¹⁷⁻¹⁹ Aunque la AB suele ser asintomática, puede manifestarse como dolor abdominal o estar asociada a una enfermedad inflamatoria crónica del tracto biliar.²⁰ Estas lesiones suelen pasar desapercibidas debido a su presentación completamente asintomática. Se

Figura 1. Adenomiomatosis vesicular por ultrasonido.



Imagen de ultrasonido en escala de grises que muestra una adenomiomatosis de vesícula biliar de tipo difuso con una masa hiperecogénica (flecha doble punteada) y un engrosamiento difuso de la pared (flecha doble) que contiene múltiples quistes pequeños (flecha curvas) que representan artefactos RAS y cola de cometa (círculos) que se traduce en agregados de colesterol.

detecta mediante un examen incidental o un examen postoperatorio de muestras de vesícula biliar.²¹ Los síntomas son inespecíficos: dolor abdominal difuso o en el cuadrante superior derecho, algunas veces con náuseas y vómito, con niveles normales de transaminasas.

En la mayoría de los casos el diagnóstico de adenomiomatosis se realiza de forma incidental por una ecografía abdominal realizada para detectar litiasis vesicular o durante el estudio anatomopatológico de vesículas extirpadas quirúrgicamente.⁽⁵⁾ Debido a que la patología no se presenta con una sintomatología específica, los estudios de imagen desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico.¹¹

El ultrasonido es la modalidad primaria para la detección de adenomiomatosis, debido a su superioridad en rentabilidad, fácil manipulación, ausencia de radiación y repetibilidad. Sin embargo, hacer un diagnóstico definitivo con el ultrasonido convencional puede ser difícil, debido a que las características de las imágenes de adenomiomatosis son inespecíficas en algunas ocasiones y pueden imitar malignidad.²²

Se describe como: a) un engrosamiento focal o difuso de la pared vesicular; b) divertículos pequeños intramurales (SRA) que al estar llenos con bilis aparecen como espacios quísticos pequeños, múltiples y anecoicos o ecogénicos; c) focos ecogénicos intramurales, cuando contienen cálculos diminutos de colesterol o barro biliar, asociándose o no a sombra acústica, o artefactos de reverberación y d) artefacto de centelleo en la ecografía Doppler color.^{23,24}

El ultrasonido mejorado por contraste abdo-

minal es una modalidad emergente de imagen que utiliza el contraste de microburbujas y explora la microvasculatura tisular. Su uso ha traído resultados alentadores, especialmente en la diferenciación de enfermedades benignas y malignas de la vesícula biliar.²⁵ Con las pequeñas áreas no realzadas en la fase arterial y en la fase venosa (representadas como SRA), junto con focos ecogénicos y la presencia o no del signo de la cola de cometa, el diagnóstico se haría fácilmente.^{22,26}

En la bibliografía se menciona¹¹ que la resonancia magnética se considera el estándar de oro para el diagnóstico, debido a que demuestra claramente el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y revela los SRA como lesiones intramurales que son hiperintensas en las imágenes en T2, hipointensas en las imágenes en T1 y sin contraste. El signo del collar de perlas es muy específico (92%) de AB y no se ve en el carcinoma de vesícula biliar.^{27,28}

La tomografía computarizada tiene un valor limitado en la detección y diferenciación de AB. En un análisis retrospectivo,²⁹ hubo diferencias significativas en otros hallazgos basados en la resonancia magnética y la tomografía computarizada entre la adenomiomatosis con y sin inflamación crónica. La tomografía por emisión de positrones se indica cuando hay algún dilema diagnóstico en imágenes convencionales.^{30, 39}

El diagnóstico diferencial incluye todas las enfermedades que causan engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, como la colecistitis xantogranulomatosa, la colecistitis crónica o el cáncer de vesícula biliar.^{6, 13, 32, 33} La relación entre la AB y el carcinoma sigue siendo controvertida; algunos estudios propusieron que el tipo segmentario de AB

precedía al desarrollo del cáncer de vesícula biliar.^{13,34} Sólo hay evidencia que del 6.4 al 6.6% de pacientes con AB de tipo segmentaria, desarrollarán un cáncer de vesícula biliar a partir de los 60 años.^{12,35}

No hay evidencia concreta de lesiones malignas en la AB difusa y focal. Pero investigaciones más recientes han considerado que la AB y el cáncer de vesícula biliar presentan características histológicas diferentes: la adenomiomatosis se caracteriza por la proliferación epitelial y del músculo liso, mientras que el cáncer de vesícula biliar representa una displasia celular.²⁰ Actualmente, la AB no puede considerarse una lesión premaligna según las pruebas disponibles. Sin embargo, la presencia de cálculos y la colecistitis pueden provocar cambios displásicos y cáncer.^{16,34}

No existe un consenso universalmente aceptado para el manejo de AB. La presencia de adenomiomatosis sintomática es indicación para la colecistectomía, la de tipo focal puede ser tratada con una colecistectomía laparoscópica parcial y el tipo segmentario y difuso deben someterse a una colecistectomía laparoscópica total, debido al riesgo de neoplasias malignas coexistentes y a la difícil interpretación de las imágenes.^{11,12, 36-38} En los casos asintomáticos se recomienda un tratamiento conservador con dos exámenes de ultrasonido al año y se debe de discutir la posibilidad de cirugía evaluando cada caso por separado.^{16,39} Algunos autores sugieren la intervención quirúrgica en la AB sintomática o asintomática, por el riesgo de proliferación. Sin embargo, los estudios más recientes hacen hincapié que la AB asintomática no requiere cirugía, pero el diagnóstico radiológico debe excluir la malignidad de la vesícula biliar.^{20,32}

CONCLUSIÓN

La edad en la que suele ser diagnosticada la AB es entre los 50 y 60 años. Sin embargo, existen hasta el momento 11 casos de niños y adolescentes con AB.^{17,21} El caso presentado es el primer reporte de un hombre de 74 años de edad con AB, permitiendo ampliar el panorama del rango de presentación de esta entidad que puede ser diagnosticada en cualquier momento de la vida. Es una entidad que se ha caracterizado por ser diagnosticada de forma incidental. La bibliografía disponible muestra que el diagnóstico de esta entidad ha aumentado con el uso del ultrasonido como parte de los estudios de gabinete básico en los pacientes.

Mantiene una incidencia baja por ser infra

diagnosticada o no ser reportada. Entre los casos publicados, encontramos reportes que se concentran en eventos de mal pronóstico y con un abordaje siempre quirúrgico, por lo que no hay estudios que aporten evidencia sólida respecto al tratamiento conservador o un tratamiento farmacológico. Sin embargo, en el AB asintomático no hay un consenso sobre el tratamiento recomendado, debido a que la mayoría de la bibliografía existente no recomienda iniciar tratamiento. En el caso presentado, los cambios en el estilo de vida fueron pilar en la mejoría de la sintomatología, por ello, se sugiere individualizar el tratamiento conservador en la AB asintomática y no ser estrictos con la afirmación de que no es necesario proporcionar ningún tipo de tratamiento en esta situación.

El ultrasonido es una herramienta importante para el diagnóstico oportuno de la AB, por esto, es importante que la AB se encuentre entre los diagnósticos diferenciales de dolor abdominal en el hipocondrio derecho o en la presencia de sintomatología sugestiva de colecistitis o de obstrucción de la vesícula biliar.

Hasta el momento, el ultrasonido es el método de imagen para el seguimiento de la AB, con un intervalo de 3 a 6 meses. Sin embargo, aún no es claro cuánto debe durar el seguimiento ni cuales pruebas de laboratorio o estudios de imagen deben realizarse de forma rutinaria en dichos seguimientos.

PERSPECTIVA DEL PACIENTE

El paciente refiere que es confuso asimilar tener un tipo de cáncer de carácter benigno sin pensar en el riesgo de malignidad o en los estigmas que conlleva la palabra. Pero que la oportunidad para aclarar dudas y miedos del paciente es importante para comprender el pronóstico.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El paciente proporcionó autorización escrita para el uso de su expediente clínico para la elaboración este reporte.

FINANCIAMIENTO

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

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses alguno.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

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

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

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

REFERENCIAS

- Chatterjee A, Lopes Vendrami C, Nikolaidis P, Mittal PK, Bandy AJ, Menias CO, et al. Uncommon Intraluminal Tumors of the Gallbladder and Biliary Tract: Spectrum of Imaging Appearances. *RadioGraphics* [Internet]. 2019 Mar;39(2):388–412. Available from: 217 <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2019180164>
- Pérez-Alonso A, Argote-Camacho Á, Rubio-López J, Del Olmo-Rivas C, Petrone P. Adenomiomatosis de la vía biliar, incidencia de 10 años y revisión de la bibliografía actual. *Rev Colomb Cirugía* [Internet]. 2015;30(2):112–8. Available from: <https://www.revistacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/319>
- COLQUHOUN J. Adenomyomatosis of the gall-bladder (intramural diverticulosis). *Br J Radiol*. 1961 Feb;34:101–12.
- Adusumilli S, Siegelman ES. MR imaging of the gallbladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2002 Feb;10(1):165–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064968903000552>
- Burgos AM, Csendes A, Villanueva M, Cárdenas G, Narbona S, Caballero M, et al. Hallazgos clínicos e histopatológicos en pacientes con adenomiomatosis vesicular. *Rev Chil Cirugía* [Internet]. 2016 Sep;68(5):363–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2016.06.010>
- Bang SH, Lee JY, Woo H, Joo I, Lee ES, Han JK, et al. Differentiating between Adenomyomatosis and Gallbladder Cancer: Revisiting a Comparative Study of High-Resolution Ultrasound, Multidetector CT, and MR Imaging. *Korean J Radiol* [Internet]. 2014;15(2):226. Available from: <https://www.kjronline.org/DOIx.php?id=10.3348/kjr.2014.15.2.226>
- Ghersin E, Soudack M, Gaitini D. Twinkling Artifact in Gallbladder Adenomyomatosis. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2003 Feb;22(2):229–31. Available from: [238http://doi.wiley.com/10.7863/jum.2003.22.2.229](http://doi.wiley.com/10.7863/jum.2003.22.2.229)
- Lee K-F, Hung EHY, Leung HHW, Lai PBS. A narrative review of gallbladder adenomyomatosis: what we need to know. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020 Dec;8(23):1600–1600. Available from: <http://atm.amegroups.com/article/view/55024/html>
- Ching BH, Yeh BM, Westphalen AC, Joe BN, Qayyum A, Coakley F V. CT Differentiation of Adenomyomatosis and Gallbladder Cancer. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2007 Jul;189(1):62–6. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.06.0866>
- Bonthu S, Parthasarathy M, Sill A, Cunningham S. Gallbladder adenomyomatosis: experience at a community teaching hospital. *Hpb* [Internet]. 2017;19:S107. Available from: [247 http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2017.02.161](http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2017.02.161)
- Golse N, Lewin M, Rode A, Sebah M, Ma-brut J-Y. Gallbladder adenomyomatosis: Diagnosis and management. *J Visc Surg* [Internet]. 2017 Oct;154(5):345–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878788617300607>
- Nabatame N, Shirai Y, Nishimura A, Yokoyama N, Wakai T, Hatakeyama K. High risk of gallbladder carcinoma in elderly patients with segmental adenomyomatosis of the gallbladder. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2021 May 4];23(4):593–8. Available from: <http://europepmc.org/article/med/15743029>
- Nishimura A, Shirai Y, Hatakeyama K. Segmental adenomyomatosis of the gallbladder predisposes to cholecystolithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(5):342–7.
- Kim JH, Jeong IH, Han JH, Kim JH, Hwang JC, Yoo BM, et al. Clinical/pathological analysis of gallbladder adenomyomatosis; type and pathogenesis. *Hepatogastroenterology* [Internet]. 2010;57(99–

- 100):420–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20698201>
15. Hammad AY, Miura JT, Turaga KK, Johnston FM, Hohenwarter MD, Gamblin TC. A literature review of radiological findings to guide the diagnosis of gallbladder adenomyomatosis. *HPB [Internet]*. 2016 Feb;18(2):129–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15000246>
16. Pang L, Zhang Y, Wang Y, Kong J. Pathogenesis of gallbladder adenomyomatosis and its relationship with early-stage gallbladder carcinoma: an overview. *Brazilian J Med Biol Res [Internet]*. 2018;51(6):1–5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2018000600201&tlng=en
17. Joshi J, Kirk L. Adenomyomatosis [Internet]. *StatPearls [Internet]*. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482244/>
18. Meguid MM, Aun F, Bradford ML. Adenomyomatosis of the gallbladder. *Am J Surg [Internet]*. 1984 Feb;147(2):260–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002961084901028>
19. Martin E, Gill R, Debru E. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasonography for gallbladder polyps: systematic review. *Can J Surg [Internet]*. 2018 Jun 1;61(3):200–7. Available from: <http://canjsurg.ca/vol61-issue3/61-3-200/>
20. Hoang VT, Van HAT, Nguyen TTT, Chansomphou V, Trinh CT. Diffuse Gallbladder Adenomyomatosis with an Inflammatory Complication in an Adult. *Case Rep Gastroenterol* 278 [Internet]. 2021 Feb 1;15(1):100–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000511762>
21. Tang S, Huang L, Wang Y, Wang Y. Contrast-enhanced ultrasonography diagnosis of fundal localized type of gallbladder adenomyomatosis. *BMC Gastroenterol [Internet]*. 2015 Dec 5;15(1):99. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-015-0326-y>
22. Shi X-C, Tang S-S, Zhao W. Contrast-enhanced ultrasound imaging characteristics of malignant transformation of a localized type gallbladder adenomyomatosis: A case report and literature review. *J Cancer Res Ther [Internet]*. 2018;14(8):263. Available from: <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2018/14/8/263/183208>
23. Yu MH, Lee JY, Yoon J-H, Baek JH, Han JK, Choi B-I. Color Doppler twinkling artifacts from gallbladder adenomyomatosis with 1.8 MHz and 4.0 MHz color Doppler frequencies. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Jul;38(7):1188–94.
24. Hirsch S M, Palavecino B T, León R B. Artefacto de centelleo en ultrasonido Doppler color: Más que un incomprendido, un signo de utilidad. *Rev Chil Radiol [Internet]*. 2011;17(2):82–4. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071793082011000200006&tlng=en&nrm=iso&tlng=en
25. Yu MH, Kim YJ, Park HS, Jung S Il. Benign gallbladder diseases: Imaging techniques and tips for differentiating with malignant gallbladder diseases. *World J Gastroenterol [Internet]*. 2020 Jun 14;26(22):2967–86. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-2973/2020/v26/i22/2967.htm>
26. Meacock LM, Sellars ME, Sidhu PS. Evaluation of gallbladder and biliary duct disease using microbubble contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol [Internet]*. 2010 Jul;83(991):615–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20603412>
27. Michalak M, Milewski T, Żurada A, Pachó R, Snarska J, Koziolec Z. Segmental type of gallbladder adenomyomatosis – Case report and literature review. *Polish Ann Med [Internet]*. 2015 Jun;22(1):55–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1230801315000065>
28. Haradome H, Ichikawa T, Sou H, Yoshikawa T, Nakamura A, Araki T, et al. The Pearl Necklace Sign: An Imaging Sign of Adenomyomatosis of the Gallbladder at MR Cholangiopancreatography. *Radiology [Internet]*. 2003 Apr;227(1):80–8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2271011378>
29. Lee HJ, Chung W-S, Kim JY, An JH, Park S. Chronic inflammation-related radiological findings of gallbladder adenomyomatosis. *Jpn J Radiol [Internet]*. 2020 May 18;38(5):463–71. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11604-020-00931-7>
30. Oe A, Kawabe J, Torii K, Kawamura E, Kotani J, Hayashi T, et al. Distinguishing benign from malignant gallbladder wall thickening using FDG-PET. *Ann Nucl Med [Internet]*. 2006 314 Dec;20(10):699–703. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02984683>

Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02984683>

31. Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Llamas-Elvira JM, Ortega-Lozano S, Ferrón-Orihuela JA, Ramia-Angel JM, et al. Positron-emission tomography with fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D- glucose for gallbladder cancer diagnosis. *Am J Surg* [Internet]. 2004 Aug;188(2):171–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961004001412>

32. Bonatti M, Vezzali N, Lombardo F, Ferro F, Zamboni G, Tauber M, et al. Gallbladder adenomyomatosis: imaging findings, tricks and pitfalls. *Insights Imaging* [Internet]. 2017 Apr 321 26;8(2):243–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13244-017-0544-7>

33. Kinoshita H, Ariga H, Shiota J, Sasaki K, Shibukawa Y, Fukuda Y, et al. Combined Fundal and Segmental Adenomyomatosis of the Gallbladder in a Child: A Rare Case Report. *Case Rep Pediatr* [Internet]. 2019 Nov 28;2019:1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31871811>

34. Kai K, Ide T, Masuda M, Kitahara K, Miyoshi A, Miyazaki K, et al. Clinicopathologic features of advanced gallbladder cancer associated with adenomyomatosis. *Virchows Arch* [Internet]. 328 2011 Dec 26;459(6):573–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00428-011-3291155-1>

35. Ootani T, Shirai Y, Tsukada K, Muto T. Relationship between gallbladder carcinoma and the segmental type of adenomyomatosis of the gallbladder. *Cancer* [Internet]. 1992 Jun 1;69(11):2647–52. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-3330142\(19920601\)69:11%3C2647::AID-CNCR2820691105%3E3.0.CO;2-0](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-3330142(19920601)69:11%3C2647::AID-CNCR2820691105%3E3.0.CO;2-0)

36. Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, Perna G, Santoriello A, Canonico S, et al. Stepwise approach and surgery for gallbladder adenomyomatosis: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2013 Apr;12(2):136–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499387213600223>

37. Terzi C, Sökmen S, Seçkin S, Albayrak L, Uğurlu M. Polypoid lesions of the gallbladder: Report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* [Internet]. 2000 Jun;127(6):622–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606000997071>

38. Morikawa T, Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Saisaka Y, et al. Adenomyomatosis Concomitant with Primary Gallbladder Carcinoma. *Acta Med Okayama* 344 [Internet]. 2017 Apr;71(2):113–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.18926/AMO/54979>

39. Agrusti A, Gregori M, Salviato T, Codrich D, Barbi E. Adenomyomatosis of the Gallbladder as a Cause of Recurrent Abdominal Pain. *J Pediatr* [Internet]. 2018 Nov;202:328–328.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347618306760348>

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

Conceptualización: DJ, GE, QE, MK, LL, GL, & GR. **Recolección de datos:** DJ, GE, QE, MK, LL, GL, & GR. **Análisis:** DJ, GE, QE, MK, LL, GL, & GR. **Redacción del manuscrito:** DJ, GE, QE, MK, LL, GL, & GR. **Revisión crítica:** DJ, GE, QE, MK, LL, GL, & GR. **Aprobación:** DJ, GE, QE, MK, LL, GL, & GR. **Aporte de pacientes:** DJ, GE, QE, MK, LL, GL, & GR. **Financiamiento:** DJ, GE, QE, MK, LL, GL, & GR. **Asesoría estadística:** DJ, GE, QE, MK, LL, GL, & GR. **Asesoría técnica:** DJ, GE, QE, MK, LL, GL, & GR.

Este trabajo se rige bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Esta revista opera bajo los lineamientos y con el financiamiento de la Asociación Mexicana de Médicos en Formación A.C. (AMMEF)



AMMEF
ASOCIACIÓN MEXICANA DE MÉDICOS
EN FORMACIÓN A.C.



COMENTARIO EDITORIAL: ADENOMIOMATOSIS VESICULAR DIAGNOSTICADA POR ULTRASONIDO. REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

EDITORIAL COMMENT: GALLBLADDER ADENOMYOMATOSIS DIAGNOSED BY ULTRASOUND. REPORT OF A CLINICAL CASE.

Luna-Gómez, Edgar Manuel¹

El abdomen es una de las zonas más interesantes del cuerpo; una gran parte de los órganos que nos conforman se ubican en él, incluyendo la vesícula biliar, ubicada bajo el hígado y que tiene la función de almacenar la bilis, que drena desde el hígado a través de los conductos biliares a la vesícula, para posteriormente ser liberada por el conducto cístico a la segunda porción del duodeno, por medio de la colecistocinina. La bilis se encarga de la emulsión y absorción de grasas y vitaminas liposolubles, excreción de bilirrubina y colesterol, e incluso del transporte de IgA y efectos antimicrobianos como la ruptura de membranas de algunas bacterias. La formación de cálculos biliares sucede en la vesícula biliar, y pueden transportarse al conducto cístico e incluso al conducto biliar común, generando obstrucciones e incluso complicaciones mayores.

Una de las enfermedades de la vesícula biliar es la adenomiomatosis, cuya presentación consiste en tumoraciones e hipertrofia del músculo liso; aunque es benigna, también es degenerativa. Ésta suele ser de diagnóstico incidental, aunque se presenta como diferencial en patologías malignas, no requiere tratamiento a menos que sea sintomática.

Como en muchas patologías abdominales, los síntomas de la adenomiomatosis son difusos o incluso inexistentes, van desde dolor abdominal hasta náuseas y vómito; por lo anterior, para poder detectar de manera exitosa esta enfermedad debemos recurrir a estudios de gabinete, siendo la reso-

nancia magnética el estándar de oro para su diagnóstico. Sin embargo, a pesar de que la ultrasonografía es uno de los métodos más utilizados para ello, su uso puede ser complicado por la falta de especificidad; ejemplo de ello este caso clínico, en el cual se recurrió a la ultrasonografía para diagnosticar al paciente

Los servicios de salud de nuestro país nos orillan a utilizar los medios con los que cuentan las instituciones donde estos pacientes se atienden, aun cuando no sea la opción ideal para obtener un diagnóstico y para diferenciar esta enfermedad benigna del carcinoma.

Por otro lado, considero que el diagnóstico y el manejo del paciente del caso clínico presentado fue adecuado, pues la sintomatología y los antecedentes que el paciente presentaba no brindaban información concreta que pudieran darnos alguna idea sobre la enfermedad, por lo que lo correcto en definitiva fue emplear los estudios de gabinete para diagnosticar la adenomiomatosis, ya que los estudios de laboratorio se encontraban dentro de los límites normales. El tratamiento utilizado fue meramente parte de la promoción de la salud en la persona, lo cual todo médico debe fomentar en sus pacientes como parte fundamental de nuestra profesión; además, la reevaluación posterior de la vesícula es un buen método de seguimiento y control de la enfermedad, aun cuando no se tengan datos concretos sobre la temporalidad de la misma.

1. Universidad Autónoma de Chiapas

Afortunadamente, la adenomiomatosis es una enfermedad benigna, pues su detección es debida a otras problemáticas abdominales y su presentación puede ser asintomática o con síntomas compartidos con muchas otras enfermedades abdominales. Con todo esto, es importante tener en cuenta la ficha de identificación de nuestras y nuestros pacientes para descartarla durante la atención de algún malestar abdominal cuando se realicen los estudios de gabinete en quienes acudan a nuestra consulta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado-Sánchez, JD; González-Campos, EI; Quezada-Ávila, EM; Moreno-Casillas, KV; Lara-Ruiz, LM; Gutiérrez-Estrada, LA; Gamboa-Solís, R. Adenomiomatosis Vesicular Diagnosticado Por Ultrasonido. Reporte De Un Caso Clínico. [Preprint]. 2021 [citado 2022 Mar 10]: [7 pag]. Disponible en: <https://cimmaf.com/wp-content/uploads/2021/12/A0013.pdf>

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

Conceptualización: EL. **Redacción del manuscrito:** EL. **Revisión crítica:** EL.
Aprobación: EL.

Este trabajo se rige bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Esta revista opera bajo los lineamientos y con el financiamiento de la Asociación Mexicana de Médicos en Formación A.C. (AMMEF)



AMMEF
ASOCIACIÓN MEXICANA DE MÉDICOS
EN FORMACIÓN A.C.



IMPORTANCIA DE LAS ACTIVIDADES EXTRACURRICULARES EN LA FORMACIÓN PROFESIONAL DE LOS ESTUDIANTES DE CIENCIAS MÉDICAS

THE VALUE OF EXTRACURRICULAR ACTIVITIES IN THE PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF MEDICAL STUDENTS

Guevara-Díaz, Jorge Alberto¹; Macías-Sánchez, Hassler Stefan²; Delgado-Uriarte, Juan Carlos³

Sr. Editor en Jefe

Según lo planteado en el artículo "Importancia de las sociedades científicas de estudiantes de medicina en Latinoamérica", publicado en la revista de investigación en educación médica en el volumen 8, los autores enfatizan que "las sociedades científicas, a través de sus actividades, impulsan y promueven el desarrollo de una cultura multidisciplinaria que tiene como eje principal la investigación y la generación de vínculos de trabajo entre estudiantes de diferentes ciudades e, incluso, de diferentes países."¹ Esto podría contribuir a solucionar el problema de desigualdad en educación generado por la pandemia en los estudiantes de educación superior.²

La llegada de la pandemia provocada por el virus del SARS-COV-2 trajo consigo un declive educativo a nivel mundial que sigue afectando a todos los niveles de educación. Tan solo la UNESCO estima que más de 100 millones de niños no alcanzarán el nivel mínimo en lectura a consecuencia de la pandemia.³ En el nivel de educación superior, específicamente en las áreas de ciencias de la salud, se vieron sumamente afectados los estudiantes desde el mes de marzo del 2020. Ante esto, se propuso una migración a la modalidad de aprendizaje de forma virtual para los alumnos de todo el país, haciéndose así indispensable el contar con una conexión a internet en casa y un dispositivo que permita la conectividad a la red, ya sea celular o computadora para poder continuar con su formación profesional.⁴

Según el INEGI, en 2020 sólo el 60.6 % de los

hogares en México contaban con conexión a internet y solo el 44.2 % de ellos contaban con una computadora.⁵ Debido a esta falta de conexión a internet y de equipos en los hogares mexicanos, es posible que miles de estudiantes del área de la salud se vieran perjudicados en su educación al no poder asistir a sus clases teóricas; particularmente, en el caso de los estudiantes de medicina, toda su educación médica (refiriéndose al periodo que comienza cuando el estudiante ingresa a la facultad de medicina y que termina al concluir con la licenciatura en medicina)⁶ se vio afectada, tanto en el periodo preclínico (la universidad) como clínico (internado médico de pregrado y servicio social). Estos últimos resultan indispensables para que los alumnos apliquen, integren y consoliden los conocimientos adquiridos durante los ciclos previos, permitiendo un despliegue de sus competencias para ejercer la práctica clínica.⁷

Esto genera un problema educativo en la formación del estudiante de medicina, provocando que las instituciones cambien sus esquemas de educación lineales y aislados, para pasar a estructuras flexibles donde se involucren a sociedades académicas, programas e intervenciones que inicien un nuevo sistema de educación médica y otros grupos de interés que complementen el desarrollo de los estudiantes. Esto es posible fomentando su inclusión en actividades extracurriculares de distintas áreas de enfoque relacionados con la salud.⁸

El pertenecer a organizaciones como la AMMEF A.C., la cual tiene como misión "Ofrecer al estu-

¹ Universidad Autónoma de Sinaloa Miembro Activo de la Academia Estudiantil de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa
² Universidad de las Américas Puebla Vicepresidente de Asuntos Internos de la Asociación Médica Estudiantil de las Américas
³ Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

dian de medicina una introducción integral a los temas globales de la salud, para desarrollar una actitud proactiva y resolutoria, al igual que generar competencias de liderazgo y participación social...”,⁹ podría impulsar al estudiante de medicina a encontrar las deficiencias educativas que la pandemia dejó en su currícula y complementarlas con las actividades que la asociación realiza. Otra organización, la cual podría contribuir a su desarrollo profesional es FELSOCM, la cual es una federación dedicada a promover la formación de la investigación científica en estudiantes de medicina, mediante el incremento del número de investigaciones de calidad realizadas por los estudiantes.¹⁰ Además de complementar el desempeño académico y profesional de los mismos, permiten que estos se involucren activamente en los cursos que integran su plan de estudios.¹¹

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Según lo planteado anteriormente, la pandemia ha ocasionado deficiencias educativas debido a la falta de recursos económicos y de accesibilidad a internet en los estudiantes, sin embargo, existen alternativas que permiten que los médicos en formación puedan superar estas dificultades de aprendizaje dadas por la situación de emergencia en salud global, por lo que recomendamos que las universidades fomenten y apoyen la inclusión de los estudiantes de medicina en organizaciones estudiantiles, proporcionándoles apoyo o recursos de conectividad a internet a aquellos alumnos que no cuenten con estos, para impulsarlos a realizar actividades extracurriculares que podrían contribuir a su formación como médico, complementando el plan de estudio de la institución. Asimismo, es importante recordar que estas organizaciones también desarrollan las habilidades de investigación científica en los estudiantes de pregrado, la cual es un área relevante para la medicina que no se fomenta entre los médicos en formación.

RECONOCIMIENTOS

A Daniela. – Hassler Macías

A mi familia – Jorge Guevara

BIBLIOGRAFÍA

1. Aveiro-Róbaldo TR, Escobar-Salinas JS, Ayala-Servín JN, Rotela-Fisch V. Importancia de las sociedades científicas de estudiantes de medicina en Latinoamérica. *Investigación educ. médica* [revista en la Internet]. 2019 Mar [citado 2021 Jun 02] ; 8 (29): 23-29. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-50572019000100023&lng=es. <https://doi.org/10.22201/facmed.20075057e.2019.29.1761>
2. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. El impacto del COVID-19 en la educación – Información del Panorama de la Educación (Education at a Glance) 2020. *Ocde* [Internet]. 2020;1–22. Available from: https://www.oecd.org/centrodemexico/medios/EAG2020_COVID.
3. <https://plus.google.com/+UNESCO>. Interrupción y respuesta educativa [Internet]. UNESCO. 2020 [citado el 6 de junio de 2021]. Disponible en: <https://es.unesco.org/covid19/educationresponse>
4. Abreu-Hernández Luis F, León-Bórquez Ricardo, García-Gutiérrez José F. Pandemia de COVID-19 y educación médica en Latinoamérica. *FEM* (Ed. impresa) [Internet]. 2020 [citado 2021 83 Mayo 30] ; 23(5): 237-242. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S201498322020000600002&lng=es. Epub 23-Nov-2020. [Internet]. 2021 [citado 30 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/ticshogares/>
5. Caparó FL. Educación médica y educación médica continua no es lo mismo. *Horiz Med* (Lima). 91 el 23 de septiembre de 2013;13(3):4-5.
6. Tapia Villanueva Rosa M, Núñez Tapia Rosa M, Syr Salas Perea Ramón, Rodríguez-Orozco Alain R. El internado médico de pregrado y las competencias clínicas: México en el contexto latinoamericano. *Educ Med Super* [Internet]. 2007 Dic [citado 2021 Jun 07] ; 21(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421412007000400005&lng=es.
7. Abreu-Hernández L, Valdez J, Esperón-Hernández R, Olivares S. El reto de COVID-19 respecto a la responsabilidad social de las escuelas de medicina: nuevas perspectivas profesionales y humanas. *Gaceta medica de Mexico*. el 1 de junio de 2020;156. [Internet]. 2021 [citado 30 mayo 2021]. Disponible en: <https://ammef.org.mx/>
8. Rodríguez-Morales, Alfonso & Renald, Niño & Rodrigo, Marañón. (2003). FELSOCM: visión científica de un pasado, un presente y un futuro. *CIMEL. Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana*.
9. Anderson I. Student representation in managing the medical curriculum. *The Clinical Teacher*. 2006;3(3):154–7.
10. Rodríguez-Morales, Alfonso & Renald, Niño & Rodrigo, Marañón. (2003). FELSOCM: visión científica de un pasado, un presente y un futuro. *CIMEL. Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana*.
11. Anderson I. Student representation in managing the medical curriculum. *The Clinical Teacher*. 2006;3(3):154–7.

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

Conceptualización: JG & HM. Redacción del manuscrito: JG & HM. Revisión crítica: JG & HM. Aprobación: JG & HM.

Este trabajo se rige bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Esta revista opera bajo los lineamientos y con el financiamiento de la Asociación Mexicana de Médicos en Formación A.C. (AMMEF)





IMPORTANCIA DE LAS DIRECTRICES PARA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS DE CUESTIONARIOS Y ENCUESTAS ONLINE

IMPORTANCE OF GUIDELINES FOR COMMUNICATION OF RESULTS OF QUESTIONNAIRES AND ONLINE SURVEYS

Delgado-Sánchez, Jonathan Dazaeth¹

Sr. Editor:

Los médicos en formación y la comunidad científica que utilizan recursos en línea, deben de conocer y utilizar las directrices disponibles, congruentes a los instrumentos, al igual que herramientas online disponibles como las encuestas en línea, Google Trends, redes sociales, etc. Las encuestas en línea representan una herramienta útil para médicos en formación o asociaciones de médicos en formación interesados en la investigación y la publicación. Sin embargo, existen diferentes conceptos que con frecuencia son olvidados en el informe de los resultados de investigaciones procedentes de cuestionarios y encuestas basadas en la web. El objetivo de esta carta es destacar la importancia de la difusión y la proporción de información sobre directrices para el reporte apropiado de los resultados de estudios basados en la web, por parte de cuerpos editoriales de revistas científicas, utilizando la iniciativa CHERRIES (Improving the quality of Web surveys: the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys)^{1,2} como ejemplo de su impacto.

En los últimos años, el alcance e impacto de la tecnología y las redes sociales han repercutido cada vez con más fuerza en la salud de la población. Sin embargo, esto ha permitido superar brechas en la metodología de la investigación en diferentes modalidades y ofreciendo una gran oportunidad para

investigar.³ Una herramienta muy socorrida en la investigación médica son las encuestas, es decir, la investigación observacional.⁴ El internet ha supuesto un aumento en el número de encuestas o cuestionarios que se realizan de forma online, tanto por su envío por medios como el correo electrónico o compartidas en redes sociales como Facebook.⁵ El Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) es una institución académica mexicana que ha utilizado la red social Facebook para llevar a cabo encuestas online como parte de sus líneas de investigación, un ejemplo es la segunda toma de la encuesta "Efecto de la contingencia COVID-19 en el consumo y compra de alimentos" en la que colaboran investigadores del Centro de Investigación en Nutrición y Salud del Instituto Nacional de Salud Pública (CINyS-INSP) y del Programa mundial de alimentos.⁶

En 2004, Eysenbach⁷ publicó la iniciativa CHERRIES como una propuesta ante las deficiencias de STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), donde no recoge la especificidad de los detalles necesarios a incluir en la metodología y los resultados propios de las encuestas en línea.⁸ Sin embargo, el CHERRIES se ha citado en 1866 artículos desde su primera publicación, mientras que la corrección que fue realizada de 2012 solo se ha citado 56 veces.^{2,7}

Al realizar una búsqueda rápida en PubMed,

¹ Hospital General de Pabellón de Arteaga, Aguascalientes. Sociedad Aguascalentense de Estudiantes de Medicina.

usando la palabra clave “web survey”, se observó un aumento de los estudios basados en la web o encuestas online. Desde 1979 al 20 de agosto del 2021, se han publicado un total de 23,126 artículos utilizando este tipo de diseño observacional. Sin embargo, el artículo publicado por Eysenbach² ha sido citado 805 según los registrados de PubMed.

Recientemente se publicó una adaptación de CHERRIES al castellano, con el objetivo de mejorar la descripción de resultados de investigación procedentes de encuestas y cuestionarios de entornos web como parte de un diseño observacional.^{2,7,9} Esta es una adaptación clara que incluye las correcciones publicadas en 2012 para las revistas científicas publicadas en español y los autores interesados en la metodología que aborda.² La implementación de las pautas que proponen estas directrices puede permitir a los investigadores y editores de las revistas médicas ser más críticos sobre el riesgo de sesgos en el reporte de los resultados, como el sesgo de no respuesta o de autoselección (efecto del voluntariado) y el de la falta de representatividad de la población en internet.⁷ Actualmente, el Journal Of Medical Internet Research¹⁰ es de las principales revistas científicas que tienen como tópico la investigación médica y que orientan al autor a usar el CHERRIES en las encuestas basadas en la web o encuestas online.¹¹ Esta revista concentra la mayoría de las publicaciones que vinculan la investigación en ciencias de la salud y el internet. Sin embargo, esto no limita a otras revistas científicas que tienen tópicos muy específicos o generales para promover las publicaciones de este tipo de investigaciones. La revista científica ACOG, que se caracteriza por publicar temas relacionados con ginecología y obstetricia, incluye en sus normas de publicación las directrices CHERRIES para los autores interesados en reportar los resultados de estudios basados en la web.¹²

CONCLUSIONES

Toda revista científica se encuentra en constante actualización a los avances en las metodologías de la investigación, sin embargo, las metodologías que incluyen al internet se encuentran rezagadas e infravaloradas. La Revista Científica de Médicos en Formación (CIMMEF)¹³ es un espacio formal para la divulgación científica donde participan de forma activa los médicos en formación. El equipo editorial, autores y lectores de esta revista se encuentran ante la oportunidad de divulgar y emplear la directriz CHERRIES como pilar inicial para profun-

dizar en directrices y metodologías de la investigación más complejas que estudian el impacto del internet y las redes sociales en la salud, como la infodemiología e infovigilancia.¹⁴⁻¹⁶ Es una responsabilidad colectiva e individual actualizarse o prepararse para la investigación y el análisis de publicaciones donde la internet sea un instrumento o una variable.

REFERENCIAS

1. Eysenbach G. Improving the Quality of Web Surveys: The Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). *J Med Internet Res* 2004;6:e34. <https://doi.org/10.2196/jmir.6.3.e34>.
2. Eysenbach G. Correction: Improving the Quality of Web Surveys: the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES) Corresponding Author: 2012;14:2012. 76 <https://doi.org/10.2196/jmir.2042>.
3. Eysenbach G. How to Fight an Infodemic: The Four Pillars of Infodemic Management. *Journal of Medical Internet Research* 2020;22:e21820. <https://doi.org/10.2196/21820>.
4. Blanco D, Hren D, Kirkham JJ, Cobo E, Schroter S. A survey exploring biomedical editors' perceptions of editorial interventions to improve adherence to reporting guidelines [version 2; peer review: 2 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research* 2019;8. 82 <https://doi.org/10.12688/f1000research.20556.2>.
5. VanGeest JB, Johnson TP, Welch VL. Methodologies for Improving Response Rates in Surveys of Physicians: A Systematic Review. *Evaluation & the Health Professions* 2007;30:303-21. 85 <https://doi.org/10.1177/0163278707307899>.
6. Centro de Investigación en Nutrición y Salud del Instituto Nacional de Salud Pública, Programa Mundial de Alimentos (PMA). Efecto de la contingencia COVID-19 en el consumo y compra de alimentos. Instituto Nacional de Salud Pública 2020:1. <https://www.insp.mx/dieta-covid>.
7. Eysenbach G, Street E. Improving the Quality of Web Surveys: The Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES) Corresponding Author: Related Article: 2004;6:1-6. 92 <https://doi.org/10.2196/jmir.6.3.e34>.
8. López-Rodríguez JA. Declaración de la iniciativa CHERRIES: adaptación al castellano de directrices para la comunicación de resultados de cuestionarios y encuestas online. *Atención Primaria* 2019;51:586-9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.03.005>.
9. Editor CAL. Declaración de la iniciativa CHERRIES: adaptación al castellano de directrices para la comunicación de resultados de cuestionarios y encuestas online Improving. *Aten Primaria* 2019;51:586-9. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.03.005>.
10. Journal Medical of Internet Research. JMIR Publications n.d. www.jmir.org.
11. What kind of reporting guidelines should I follow for my article? *Journal Medical of Internet Research* 2016:1. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.03.005>.
12. Instructions for Authors—July 2020. *Obstetrics & Gynecology* 2020;136.

13. Revista Científica de Medicos en Formación. Normas de publicación e información para autores 2021. <https://cimmaf.com/normas-de-publicaciin-e-infromacion-para-autores>.
14. Eysenbach G. Infodemiology and infoveillance tracking online health information and cyberbehavior for public health. American Journal of Preventive Medicine 2011;40:S154-8. 107 <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.02.006>.
15. Eysenbach G. Infodemiology: tracking flu-related searches on the web for syndromic surveillance. AMIA . Annual Symposium Proceedings AMIA Symposium 2006;2006:244-8.
16. Eysenbach G. Infodemiology and infoveillance: framework for an emerging set of public health informatics methods to analyze search, communication and publication behavior on the Internet. Journal of Medical Internet Research 2009;11. <https://doi.org/10.2196/jmir.1157>.

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

Conceptualización: DJ. **Recolección de datos:** DJ. **Análisis:** DJ. **Redacción del manuscrito:** DJ. **Revisión crítica:** DJ. **Aprobación:** DJ. **Aporte de pacientes/material:** DJ. **Financiamiento:** DJ. **Asesoría estadística:** DJ. **Asesoría técnica:** DJ.

Este trabajo se rige bajo la licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Esta revista opera bajo los lineamientos y con el financiamiento de la Asociación Mexicana de Médicos en Formación A.C. (AMMEF)



AMMEF
ASOCIACIÓN MEXICANA DE MÉDICOS
EN FORMACIÓN A.C.

Vol. 1 / No. 1

CIMMEF

REVISTA CIENTÍFICA MEXICANA DE MÉDICOS EN FORMACIÓN

www.cimmef.com



Este trabajo se rige bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Esta revista opera bajo los lineamientos y con el financiamiento de la Asociación Mexicana de Médicos en Formación A.C. (AMMEF)



AMMEF
ASOCIACIÓN MEXICANA DE MÉDICOS
EN FORMACIÓN A.C.



CIMMEF
REVISTA CIENTÍFICA MEXICANA
DE MÉDICOS EN FORMACIÓN