

**EDITORIAL**

- 163 **Mensaje del Consejo Mexicano de Medicina Interna**
Carlos Lenin Pliego-Reyes

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 167 **Lupus eritematoso sistémico en hombres**
Ulises Mercado, Ivonne Urquiza, Jesús Alan Guardado, Rodolfo Araiza-Casillas
- 173 **Electrocardiograma vs electrocardiograma celular en el servicio de Urgencias**
Jesús Edgar De la Torre-Paz, Guillermo Mo-Ye, Norberto Elenes-Zazueta, Oswaldo Arturo Lagunas-Uriarte, José Luis Triano-Doroteo, Josué Raúl De los Ríos-Ibarra, Deldhy Nicolás Moya-Sánchez
- 182 **Frecuencia de *Malassezia* spp en pacientes con VIH/SIDA con dermatitis seborreica en la piel cabelluda**
Andrea Merino-Ruisánchez, Roberto Arenas, Ramón Fernández-Martínez, Alejandra Angulo-Rodríguez, Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas, Patricia Ruiz-López, Gabriela Moreno-Coutiño
- 188 **Efecto del ácido omega 3 como inmunomodulador y reductor de complicaciones perioperatorias**
José Luis Bizueto-Monroy, Yashid León-Mayorga, Ivonne González-Espinosa, Jacqueline López-Gil, Benigno Linares-Segovia
- 196 **Características clínicas y microbiológicas de pacientes con pie diabético**
Pedro Mendoza-Martínez, Paloma Almeda-Valdés, Marcela Janka-Zires, Francisco Javier Gómez-Pérez
- 212 **¿Reinfección por SARS-CoV-2 del personal de salud en México?**
Nayeli Gabriela Jiménez-Saab, Gabriel Uribe-Padilla, Gerardo Sánchez-Hernández, Leticia Lira-Rivera, Alfredo Cabrera-Rayó, Inés López-Islas, Alberto Francisco Rubio-Guerra

REVISIONES NARRATIVAS

- 221 **Enfermedad por reflujo gastroesofágico resistente. ¿Cuándo sospechar pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo?**
Rodolfo Ramírez-del Pilar, Mayra Virginia Ramos-Gómez, Christian Navarro-Gerrard, Carlos Paredes-Amenabar
- 230 **Homeostasia del potasio: bases fisiopatológicas de las tubulopatías hereditarias**
Ailed Flores-Delgado, Luis Rodrigo Hernández-García, Paula Beltrán-Reyes, Gerardo Silerio-Maqueo, Miguel Ahumada-Ayala
- 244 **Seguridad cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos**
Guillermo González-Gálvez, María Guadalupe Castro-Martínez

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 256 **¿Cinco ratas son suficientes?**
Jorge Osada, Luis Aguilar
- 258 **La Niña Enferma**
Eduardo Corona-Rodarte, Kevin Terán-De la Sancha
- 261 **Videoconsultas: alcances y limitaciones**
Liz Hamui-Sutton, José Halabe-Cherem

CASOS CLÍNICOS

- 267 **Nesidioblastosis en el adulto**
Jeniffer Alejandra García-Rodríguez, Carlos Alberto Salcido-Carmona, Claudia Alejandra Ortega-Valdez, Edwin Leopoldo Maldonado-García
- 275 **Abscesos prostáticos con diseminación por *Klebsiella pneumoniae***
Noel Roig-Marin, Pablo Roig-Rico, Sara Bañón-Escandel, José Miguel Seguí-Ripoll, Jorge Calbo-Maiques, Coral Martín-González
- 280 **Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes sin VIH**
Lucía Martínez-Hernández, Claudia López-Enríquez, Adolfo Piedras-Hernández, Víctor Iván Salinas-Herrera, Gabriel Galván-Salazar
- 288 **Feocromocitoma**
Álvaro Nicolás Polanía-Andrade, Laura Fernanda Monroy-Tovar, Ángela María Alarcón-Vargas, Juan Camilo Barrios-Torres, Hernán Isaías Vargas
- 296 **Neumomediastino espontáneo asociado con COVID-19**
Fernando García-Villarreal, Edna Berenice Palacios-Mendoza
- 300 **Paciente con quemaduras por fuego que padece COVID-19 luego de estancia hospitalaria prolongada**
Raúl Carrillo-Esper, Sarahi Anilú Jacinto-Flores, Rebeca Estela Melgar-Bieberach, Mauricio Tapia-Salazar, Ángela Nallely Campa-Mendoza

CARTA A LOS COEDITORES

- 306 **Un paciente con COVID-19 grave atendido a domicilio y por vía remota**
Manuel Ramiro H

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 310 **El paciente. Una visión desde la medicina clínica**
Manuel Ramiro H

NUEVO

Quadrioid®

Lidocaína / Hidrocortisona / Clotrimazol / Neomicina

es *Quadriacción*

Alivia los **Q**uadros **D**ermatológicos¹

1 Anestésico¹

2 Antiinflamatorio¹

3 Antimicrobiano¹

4 Antifúngico¹

Consultar IPP
QUADRILOID



Referencias: Quadrioid®. Información para prescribir. Laboratorios Liomont.
Reg. Núm. 033M2019 SSA VI. Aviso de Publicidad No. 1993300202C3187



LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938
www.liomont.com



ESR EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

Línea *Dermatológica*
LIOMONT

Medicina Interna de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2021-2022

2

Volumen 37
marzo-abril, 2021

Presidente

Nikos Christo Secchi Nicolás

Vicepresidente

Rubén Antonio Gómez Mendoza

Primer secretario

María Cristina Guerrero de León

Segundo secretario

Juan Carlos Anda Garay

Tesorero

Miguel Ángel Gómez Pluma

Primer vocal

Francisco Zambrano Espíritu

Segundo vocal

Ramón Barrera Cruz

Primer secretario suplente

Rosalía García Peña

Segundo secretario suplente

Raúl Carrillo Esper

Protesorero

Larissa Vázquez García

Primer vocal suplente

Miguel Ángel Buenrosto Ahued

Segundo vocal suplente

Irma Archundia Riveros

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditores

Asisclo de Jesús Villagómez
J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial

David Kersenobich
Alberto Lifshitz G.
Adolfo Martínez-Palomo
Victor Hugo Olmedo-Canchola

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

COMISIONES ESPECIALES

Coordinador de la comisión de educación médica

Alejandro Ibarra Guillén

Comisión de investigación

Rodolfo Cano Jiménez, Alberto Rubio Guerra

Comisión de ética médica y bioética

Eva Perusquia Frías, Blanca Chong

Coordinador de la comisión de peritos

Carlos Lenin Pliago Reyes

Coordinador de la comisión de servicio social profesional

Ramón Barrera Cruz

Coordinador de la comisión de honor

Joaquín López Bárcena

Comité de seguimiento presupuestal

Asisclo Villagómez Ortíz
Víctor Hugco Córdova Pluma
Joaquín López Bárcena
Olga Lidia Vera Lastra

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2008-011713163100-102. Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. Domicilio de la publicación: Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 5678-2811. E-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores.

La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que el Colegio de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.



Ketorolaco trometamina más vitaminas **B1** **B6** **B12**

Esmisen®

Fusión que restablece



Esmisen tabletas e inyectable

- **Beneficios analgésicos.**
- **Acción antineurítica.**

Indicado para el tratamiento de:

- **Neuropatías** - Neuritis periférica
- Neuralgias
 - Diabética
 - Herpética
- **Dorsalgias** - Lumbalgia
- Cervicalgia
- Radiculitis
- **Dolor Postquirúrgico**

controla el dolor



Cetus

Senosiain®



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 163 **Mensaje del Consejo Mexicano de Medicina Interna**
Carlos Lenin Pliego-Reyes

EDITORIAL

- 163 **Message from the Mexican Council of Internal Medicine**
Carlos Lenin Pliego-Reyes

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 167 **Lupus eritematoso sistémico en hombres**
Ulises Mercado, Ivonne Urquiza, Jesús Alan Guardado, Rodolfo Araiza-Casillas
- 173 **Electrocardiograma vs electrocardiograma celular en el servicio de Urgencias**
Jesús Edgar De la Torre-Paz, Guillermo Mo-Ye, Norberto Elenes-Zazueta, Oswaldo Arturo Lagunas-Urriarte, José Luis Triano-Doroteo, Josué Raúl De los Ríos-Ibarra, Deldhy Nicolás Moya-Sánchez
- 182 **Frecuencia de *Malassezia* spp en pacientes con VIH/SIDA con dermatitis seborreica en la piel cabelluda**
Andrea Merino-Ruisanchez, Roberto Arenas, Ramón Fernández-Martínez, Alejandra Angulo-Rodríguez, Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas, Patricia Ruíz-López, Gabriela Moreno-Coutiño
- 188 **Efecto del ácido omega 3 como inmunomodulador y reductor de complicaciones perioperatorias**
José Luis Bizueto-Monroy, Yasshid León-Mayorga, Ivonne González-Espinosa, Jacqueline López-Gil, Benigno Linares-Segovia
- 196 **Características clínicas y microbiológicas de pacientes con pie diabético**
Pedro Mendoza-Martínez, Paloma Almeda-Valdés, Marcela Janka-Zires, Francisco Javier Gómez-Pérez
- 212 **¿Reinfección por SARS-CoV-2 del personal de salud en México?**
Nayeli Gabriela Jiménez-Saab, Gabriel Uribe-Padilla, Gerardo Sánchez-Hernández, Leticia Lira-Rivera, Alfredo Cabrera-Raygo, Inés López-Islas, Alberto Francisco Rubio-Guerra

ORIGINAL ARTICLES

- 167 **Systemic lupus erythematosus in males**
Ulises Mercado, Ivonne Urquiza, Jesús Alan Guardado, Rodolfo Araiza-Casillas
- 173 **Electrocardiogram vs cellular electrocardiogram in the Emergency Department**
Jesús Edgar De la Torre-Paz, Guillermo Mo-Ye, Norberto Elenes-Zazueta, Oswaldo Arturo Lagunas-Urriarte, José Luis Triano-Doroteo, Josué Raúl De los Ríos-Ibarra, Deldhy Nicolás Moya-Sánchez
- 182 **Frequency of *Malassezia* spp in HIV/AIDS patients with seborrheic dermatitis in the scalp**
Andrea Merino-Ruisanchez, Roberto Arenas, Ramón Fernández-Martínez, Alejandra Angulo-Rodríguez, Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas, Patricia Ruíz-López, Gabriela Moreno-Coutiño
- 188 **Effect of omega 3 fatty acids as immunoregulator and reductor of complications in surgery patients**
José Luis Bizueto-Monroy, Yasshid León-Mayorga, Ivonne González-Espinosa, Jacqueline López-Gil, Benigno Linares-Segovia
- 196 **Clinical and microbiological characteristics of patients with diabetic foot**
Pedro Mendoza-Martínez, Paloma Almeda-Valdés, Marcela Janka-Zires, Francisco Javier Gómez-Pérez
- 212 **SARS-CoV-2 reinfection of health personnel in Mexico?**
Nayeli Gabriela Jiménez-Saab, Gabriel Uribe-Padilla, Gerardo Sánchez-Hernández, Leticia Lira-Rivera, Alfredo Cabrera-Raygo, Inés López-Islas, Alberto Francisco Rubio-Guerra

REVISIONES NARRATIVAS

- 221 **Enfermedad por reflujo gastroesofágico resistente. ¿Cuándo sospechar pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo?**
Rodolfo Ramírez-del Pilar, Mayra Virginia Ramos-Gómez, Christian Navarro-Gerrard, Carlos Paredes-Amenabar
- 230 **Homeostasia del potasio: bases fisiopatológicas de las tubulopatías hereditarias**
Ailed Flores-Delgado, Luis Rodrigo Hernández-García, Paula Beltrán-Reyes, Gerardo Silerio-Maqueo, Miguel Ahumada-Ayala

NARRATIVE REVIEWS

- 221 **Refractory gastroesophageal reflux disease. When to suspect functional heartburn or reflux hypersensitivity?**
Rodolfo Ramírez-del Pilar, Mayra Virginia Ramos-Gómez, Christian Navarro-Gerrard, Carlos Paredes-Amenabar
- 230 **Potassium homeostasis: pathophysiological basis of hereditary tubulopathies**
Ailed Flores-Delgado, Luis Rodrigo Hernández-García, Paula Beltrán-Reyes, Gerardo Silerio-Maqueo, Miguel Ahumada-Ayala



- 244 **Seguridad cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos**
Guillermo González-Gálvez, María Guadalupe Castro-Martínez

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 256 **¿Cinco ratas son suficientes?**
Jorge Osada, Luis Aguilar
- 258 **La Niña Enferma**
Eduardo Corona-Rodarte, Kevin Terán-De la Sancha
- 261 **Videoconsultas: alcances y limitaciones**
Liz Hamui-Sutton, José Halabe-Cherem

CASOS CLÍNICOS

- 267 **Nesidioblastosis en el adulto**
Jeniffer Alejandra García-Rodríguez, Carlos Alberto Salcido-Carmona, Claudia Alejandra Ortega-Valdez, Edwin Leopoldo Maldonado-García
- 275 **Abscesos prostáticos con diseminación por *Klebsiella pneumoniae***
Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Sara Bañón-Escandel, José Miguel Seguí-Ripoll, Jorge Calbo-Maiques, Coral Martín-González
- 280 **Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes sin VIH**
Lucía Martínez-Hernández, Claudia López-Enríquez, Adolfo Piedras-Hernández, Víctor Iván Salinas-Herrera, Gabriel Galván-Salazar
- 288 **Feocromocitoma**
Álvaro Nicolás Polanía-Andrade, Laura Fernanda Monroy-Tovar, Ángela María Alarcón-Vargas, Juan Camilo Barrios-Torres, Hernán Isaías Vargas
- 296 **Neumomediastino espontáneo asociado con COVID-19**
Fernando García-Villarreal, Edna Berenice Palacios-Mendoza
- 300 **Paciente con quemaduras por fuego que padece COVID-19 luego de estancia hospitalaria prolongada**
Raúl Carrillo-Esper, Sarahi Anilú Jacinto-Flores, Rebeca Estela Melgar-Bieberach, Mauricio Tapia-Salazar, Ángela Nallely Campa-Mendoza

CARTA A LOS COEDITORES

- 306 **Un paciente con COVID-19 grave atendido a domicilio y por vía remota**
Manuel Ramiro H

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 310 **El paciente. Una visión desde la medicina clínica**
Manuel Ramiro H

- 244 **Cardiovascular safety of antidiabetic drugs**
Guillermo González-Gálvez, María Guadalupe Castro-Martínez

OPINION ARTICLES

- 256 **Are five rats enough?**
Jorge Osada, Luis Aguilar
- 258 **The Sick Child**
Eduardo Corona-Rodarte, Kevin Terán-De la Sancha
- 261 **Video consultations: scopes and limitations**
Liz Hamui-Sutton, José Halabe-Cherem

CLINICAL CASES

- 267 **Nesidioblastosis in adults**
Jeniffer Alejandra García-Rodríguez, Carlos Alberto Salcido-Carmona, Claudia Alejandra Ortega-Valdez, Edwin Leopoldo Maldonado-García
- 275 **Prostatic abscesses with dissemination by *Klebsiella pneumoniae***
Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico, Sara Bañón-Escandel, José Miguel Seguí-Ripoll, Jorge Calbo-Maiques, Coral Martín-González
- 280 ***Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV patients**
Lucía Martínez-Hernández, Claudia López-Enríquez, Adolfo Piedras-Hernández, Víctor Iván Salinas-Herrera, Gabriel Galván-Salazar
- 288 **Pheochromocytoma**
Álvaro Nicolás Polanía-Andrade, Laura Fernanda Monroy-Tovar, Ángela María Alarcón-Vargas, Juan Camilo Barrios-Torres, Hernán Isaías Vargas
- 296 **Spontaneous pneumomediastinum associated to COVID-19**
Fernando García-Villarreal, Edna Berenice Palacios-Mendoza
- 300 **Patient with fire burns who develops COVID-19 after prolonged hospital stay**
Raúl Carrillo-Esper, Sarahi Anilú Jacinto-Flores, Rebeca Estela Melgar-Bieberach, Mauricio Tapia-Salazar, Ángela Nallely Campa-Mendoza

LETTER TO THE COEDITORS

- 306 **A patient with severe COVID-19 attended at home and remotely**
Manuel Ramiro H

THE INTERNIST'S CORNER

- 310 **El paciente. Una visión desde la medicina clínica**
Manuel Ramiro H



Sirza®



Precisión en todas partes

Es una combinación para el tratamiento de la diabetes tipo 2:

Metformina:
Hipoglucemiante



Resveratrol:
Antioxidante

Biguanida, fármaco de 1° línea: Manejo de la **diabetes tipo 2**

Polifenol extraído de la cáscara de la uva

Sus efectos principales son:



Disminución de la producción hepática de glucosa



Aumento del uso de glucosa periférica por los músculos

Mediante la activación de SIRT1:



Evita la apoptosis de células beta



Mejora la sensibilidad a la insulina



Consulte la IPP



Itra.

Senosiain®



Mensaje del Consejo Mexicano de Medicina Interna

Message from the Mexican Council of Internal Medicine.

Carlos Lenin Pliego-Reyes

El Consejo Mexicano de Medicina Interna es la institución encargada de la certificación en Medicina Interna en el país, fundada en 1976, y este año celebramos su 45° aniversario. Una de las características de este Consejo ha sido la entrega de los que han tenido la responsabilidad de representarlo y pertenecer a él, y ello da la solvencia de proyectar nuevas metas, como la de mantenerse vigentes ante los retos que acontecen en nuestra sociedad.

Así, el pasado 22 de febrero el Consejo Mexicano de Medicina Interna inició la comunicación por redes sociales y transmitió en tiempo real la ceremonia de entrega de certificados y cambio de mesa directiva 2021-2024. Además, ya cuenta con una página web renovada, que muestra información actualizada de las actividades que realiza este Consejo, y con un plan próximo a concluir, donde se podrá realizar el proceso de vigencia de certificación por evaluación curricular, sin necesidad de enviar su documentación, teniendo una respuesta en medio electrónico de los elementos faltantes para completar su trámite. Asimismo, contaremos con los apartados pertinentes para actualizar el registro de las sedes formadoras de recursos humanos para la salud y poder retroalimentar en tiempo real el resultado de las evaluaciones que realizan sus residentes.

Este Consejo celebra sus 45 años aplicando un examen intermedio de certificación y vigencia de certificación, que se llevará a cabo en línea el próximo 31 de julio, otorgando la certeza que tendrá los mayores índices de confiabilidad, como se ha caracterizado en cada una de las evaluaciones que efectúa esta institución.

Presidente del Consejo Mexicano de Medicina Interna, AC.

Correspondencia

Carlos Lenin Pliego Reyes
dr_pliego_reyes@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Pliego-Reyes CL. Mensaje del Consejo Mexicano de Medicina Interna. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 163-165.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.5532>

Es de relevancia mencionar que la certificación en México sigue mostrando buenos resultados. Hoy existe un programa piloto con el gobierno de Estados Unidos y, después de muchos años, el *Medical Board* del estado de California ha otorgado una licencia de trabajo por tres años a un grupo de compañeros internistas certificados vigentes que realizaron sus estudios al 100% en México. Sin duda, esto representa un mensaje: la medicina en México es de calidad y la certificación representa un elemento fundamental en la atención médica de nuestra población, y no solo es un ejercicio evaluativo más, sino que se trata de un distintivo en la calidad de atención que otorga un médico certificado en beneficio de un bien común, que es la salud. Con ello, decimos que los consejos de especialidades médicas y su órgano regulador, el Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas –CONACEM–, son una fortaleza para otorgar atención médica a la población nacional, con calidad, ciencia y humanismo. Fue así como, en conjunto con el Consejo Mexicano de Geriátrica, los 47 Consejos de Especialidades Médicas, la Academia Nacional de Medicina y Academia Mexicana de Cirugía, entregamos un manifiesto donde argumentamos la necesidad de la existencia de estos Consejos, para así garantizar que en cada rincón de México, si existe un médico certificado, existe excelencia en la atención médica.

Hoy podemos decir que este Consejo ha certificado en su historia a 11,845 médicos internistas, y a los médicos que año con año reciben su certificación, mencionarles que éste es el inicio de una vida profesional plena de éxito, y la certificación significa la garantía que se ofrece al pueblo de México, contar con internistas capaces para enfrentar los retos de salud que nos aquejan, con humanismo, calidad, ética y alto valor científico.

Año con año, este Consejo, en conjunto con el trabajo realizado por los profesores, las sedes hospitalarias y las universidades que otorgan su aval, podemos decir: misión cumplida, la población mexicana tiene nuevos médicos internistas que velarán por la salud de la población. Y no importa lo invisible que sea el enemigo, su virulencia o letalidad, porque siempre existirá una nueva generación de especialistas que aplicarán todos sus conocimientos para salvaguardar el estado de bienestar biopsicosocial de los individuos, que no gustan que los llamen héroes, porque en la profesión está implícito el significado.

Los internistas son el orgullo de sus familias, sus padres, hermanos, hijos, pareja, amigos; todos ellos representan el resultado del éxito porque, sin duda, el privilegio de contar con un médico internista certificado en su entorno más cercano representa una esperanza de vida y bienestar.

Finalmente, reitero mi júbilo y responsabilidad para encabezar esta gran institución. A los Consejeros Titulares les exhorto a continuar trabajando en el fortalecimiento de este Consejo; a la Mesa Directiva, conformada por la Dra. Carmen Zavala, Vicepresidenta, Dr. Moisés Casarrubias, Secretario, y Dra. Inés López, Tesorera, externo el agradecimiento por el apoyo, y por compartir esta responsabilidad, así como a los titulares de los Comités, Dr. Arturo Olvera, de Exámenes, Dr. Víctor Hugo Olmedo, de Admisión y Dr. Alejandro Ibarra de Certificación y Vigencia.

Compañeros médicos, como todos en el mundo, hemos tenido que adaptarnos ante esta nueva normalidad, y orgullosamente, una vez más, el gremio médico, a pesar de encontrarse olvidado y rezagado por décadas por la autoridad, atacado y dilapidado por muchos, amenazado por la insuficiencia de recursos para desempeñar



nuestra labor, hemos dado la cara, hemos estado un año al frente de este enemigo invisible, que se ha llevado a amigos y familiares, que nos ha quitado hasta el placer de abrazarnos y despedirnos de nuestros seres queridos en un entorno de familia y tranquilidad, pero jamás existirá algo que nos quite nuestra esencia de sentirnos orgullosos de ser médicos internistas, capaces de entender y descifrar el proceso de salud y enfermedad del adulto. No existe nada que nos quite la satisfacción de expresar y honrar nuestra profesión, como siempre honraremos a nuestra familia, nuestros maestros, nuestro hospital y nuestra universidad.

Es momento de mantener la mirada al frente, y visualizar que con el trabajo diario podemos lograr un mundo mejor. Ayudemos a quien podamos

y lo necesite, seamos sensibles y empáticos con nuestro prójimo y entendamos que los médicos somos la única profesión que tiene un pacto divino al hacer un juramento ante los dioses, un Juramento Hipocrático, que nos hace diferentes y, con ello, tener mayor responsabilidad social e integridad moral.

Colegas médicos internistas recién certificados, éste es el inicio de un vertiginoso viaje por la medicina interna, independientemente del camino de la especialidad de rama que tal vez decidieron tomar. Dígase, Medicina Interna es un concepto holístico en la atención de un individuo; Medicina Interna es la no fragmentación de los órganos y sistemas; Medicina Interna es y será el principio y el fin de la atención médica.



Senovital®

Control a largo plazo

Senovital es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos en el tracto respiratorio.

Diversos estudios han demostrado que Montelukast previene la agudización de los cuadros asmáticos a largo plazo.



Indicaciones:

- 1** Asma crónica
• Alérgica
- 2** Rinitis alérgica
• Estacional
• Perenne
- 3** Prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio



Cetus®

Senosiain®



Lupus eritematoso sistémico en hombres

Systemic lupus erythematosus in males.

Ulises Mercado, Ivonne Urquiza, Jesús Alan Guardado, Rodolfo Araiza-Casillas

Resumen

ANTECEDENTES: El lupus eritematoso sistémico o lupus es una enfermedad inflamatoria crónica que predominantemente afecta a mujeres en edad reproductiva y solamente del 4 al 22% de la población con lupus son hombres.

OBJETIVO: Comparar las características clínicas y resultados de lupus entre hombres y mujeres.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, comparativo, efectuado en un hospital de segundo nivel de 2010 a 2018. Los hombres fueron pareados 1:4 por edad \pm 5 años con las mujeres. Para el diagnóstico de lupus se usaron los nuevos criterios del ACR/EULAR de 2019 que incluyen 7 manifestaciones clínicas y 3 criterios inmunológicos. El diagnóstico requiere 10 o más puntos. La actividad de la enfermedad y el índice de daño se evaluaron en una sola ocasión mediante Mex-SLEDAI y el daño por SLICC/ACR.

RESULTADOS: En total se identificaron 127 pacientes, de los que se incluyeron 16 hombres y 64 mujeres. Todos tenían 10 o más puntos para el diagnóstico de lupus y la prevalencia de anti-ADN positivo fue del 97%. La enfermedad renal fue más probable en hombres al inicio de la enfermedad (11/16 vs 19/64; $p = 0.006$). La enfermedad renal terminal se manifestó en 5/16 hombres y en 11/64 mujeres ($p = 0.18$).

CONCLUSIONES: Los hombres con lupus tienen características similares a los de artículos previos. Los hombres con lupus tuvieron mayor daño renal que las mujeres.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso sistémico; enfermedad renal terminal.

Abstract

BACKGROUND: Systemic lupus erythematosus or lupus is a chronic inflammatory disease that predominantly affects women of reproductive age and only 4% to 22% of the patients are males.

OBJECTIVE: To compare the clinical characteristics and outcome of lupus between male and female patients.

MATERIALS AND METHODS: A comparative cross-sectional study was carried out in a second level hospital from 2010 to 2018. Men were matched 1:4 by age \pm 5 years with women. For the diagnosis of lupus, the new ACR/EULAR criteria of 2019 were used, which include 7 clinical manifestations and 3 immunological criteria. The diagnosis requires 10 or more points. The disease activity and the damage index were evaluated only once by Mex-SLEDAI and the damage by SLICC/ACR.

RESULTS: In total 127 patients were identified, from which 16 men and 64 women were included. All had 10 or more points for diagnosis and the prevalence of positive anti-DNA was 97%. Kidney disease was more likely in men at the onset of the disease (11/16 vs 19/64; $p = 0.006$). End-stage renal disease developed in 5/16 men and 11/64 women ($p = 0.18$).

CONCLUSIONS: Men with lupus had similar characteristics to those of previous articles. Men with lupus had more kidney damage than women.

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus; End-stage renal disease.

Hospital General Mexicali, ISESALUD y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 11 de noviembre 2019

Aceptado: 17 de marzo 2020

Correspondencia

Ulises Mercado
abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Mercado U, Urquiza I, Guardado JA, Araiza-Casillas R. Lupus eritematoso sistémico en hombres. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 167-172. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3681>

ANTECEDENTES

El lupus es un desorden autoinmunitario multisistémico mediado por células B con producción de autoanticuerpos circulantes y depósito de inmunocomplejos en órganos y sistemas. Algunos autoanticuerpos son patogénicos: anti-ADN (nefritis), anti-Ro/La (bloqueo AV congénito) y anti-fosfolipídicos (trombosis arterial o venosa). El diagnóstico de lupus se basa en manifestaciones clínicas e inmunológicas. En 1997, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) estableció 11 criterios de lupus, de los que 4 o más características hacen posible el diagnóstico de la enfermedad. Los anticuerpos antinucleares formaban parte de los 11 criterios.¹ Recientemente Dornier y Furie revisaron los avances en lupus y dieron a conocer los nuevos criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo (ACR/EULAR, 2019).^{2,3} Estos criterios requieren un título de anticuerpo antinuclear (AAN) de al menos 1:80 utilizando células HEp-2 o un equivalente positivo al menos una vez. Si los AAN están ausentes, el paciente no tiene lupus. Si los AAN están presentes, se toman en cuenta 22 dominios para la clasificación que incluyen 7 variables clínicas separadas (fiebre, hematológicas, neuropsiquiátricas, mucocutáneas, serosas, músculo-esqueléticas, renales) y 3 diferentes dominios inmunológicos (anticuerpos antifosfolipídicos, proteínas del complemento, anticuerpos específicos de lupus). Un puntaje de 10 o más permite establecer el diagnóstico de lupus. La sensibilidad es del 96.1% comparada con 82.8% de los criterios del ACR de 1997. La especificidad de los criterios ACR/EULAR es del 93.4% comparada con 93.4% de los criterios de ACR de 1997.³

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal comparativo efectuado en un hospital de segundo nivel que incluyó pacientes

valorados por el reumatólogo y referidos por internistas, nefrólogos y médicos generales de los centros de salud de Mexicali y su valle vistos entre 2010 y 2018. Se incluyeron pacientes con lupus de 15 a 52 años de edad quienes cumplirían los nuevos criterios de lupus (ACR/EULAR, 2019) que incluyen manifestaciones clínicas (fiebre, artritis, hematológicas, serositis, neurológicas, y hallazgos histopatológicos de la biopsia renal/proteinuria) y pruebas de laboratorio (leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica) e inmunológicas. El anti-ADN se midió por ELISA (vn = 0.0-0.9) o inmunoanálisis enzimático (vn = 0-3.0 U/mL). Para anti-Sm se utilizó ELISA (vn = 0.0-0.9). Las proteínas del complemento C3, C4 se midieron por inmunoturbidimetría y anticardiolipina por ELISA (vn = 0.0-9.0 GPL y 0.0-15.0 MPL). Se utilizaron células HEP2 análisis de anticuerpo antinuclear. Una puntuación de 10 o más permite establecer el diagnóstico de lupus. La actividad de la enfermedad se midió mediante Mex-SLEDAI.⁴ Se escogió un punto de corte de Mex-SLEDAI de 2 o más para considerar enfermedad activa. También se midió el índice de daño mediante SLICC/ACR.⁵ Este índice se refiere a cambios no reversibles, no relacionados con la inflamación activa que ocurren desde el principio del lupus. Ambos índices se analizaron en una sola ocasión.

Análisis estadístico

Se utilizó el estadístico Minitab 16 para la prueba de la mediana (Mann-Whitney) y las pruebas de Fisher y χ^2 para variables nominales. La probabilidad de trastorno renal en hombres se determinó utilizando la razón de momios con IC de 95%. Un valor $p < 0.05$ se consideró significativo.

RESULTADOS

Se identificaron 127 pacientes con lupus de 15 a 52 años de edad que cumplieron los nuevos criterios de lupus. En el análisis final la población



de estudio consistió en 16 hombres (edad mediana de 28 años, intervalo: 17-52) y 64 mujeres (edad mediana de 26, intervalo: 15-52); ambos grupos se parearon 1:4 de acuerdo con la edad \pm 5 años. Los hombres tuvieron frecuencia del 12%; en 7 de ellos la biopsia renal mostró clase III-IV (clasificación ISN/RPS), un caso clase V y 3 reportaron proteinuria $>$ 0.5 g/24 h. Todos los hombres tuvieron anti-ADN positivo, en comparación con 62/64 mujeres ($p = 0.63$). El complemento C3 se encontró disminuido en 11/16 hombres con nefritis. Hubo más casos de fiebre en hombres que en mujeres (8/16 vs 30/64, $p = 0.000$). La coexistencia de artritis no mostró diferencia significativa ($p = 0.27$). De los 3 pacientes con trasplante renal, solo 2 tuvieron éxito (uno de cada sexo) y 16 de ambos grupos permanecieron en tratamiento de sustitución renal (5 hombres vs 11 mujeres, $p = 0.18$). El síndrome antifosfolípido se manifestó en dos casos; un hombre con trombosis de la arteria tibial que terminó en la amputación del medio pie izquierdo y una mujer con enfermedad vascular cerebral. Las crisis convulsivas ocurrieron en 5 mujeres y 2 hombres. Durante el seguimiento fallecieron un hombre y 7 mujeres (5 por neumonía, uno por meningitis y uno por linfoma); 5 hombres y 11 mujeres continuaron en diálisis. En las mujeres hubo mayor número de casos con eritema malar, leucopenia y trombocitopenia. La actividad de la enfermedad fue significativamente mayor en hombres que en mujeres (medianas 11.5 vs 8.0, $p = 0.010$). La probabilidad de trastorno renal en hombres fue de 5.2 con IC95% de 1.5-17. No hubo diferencia significativa en el índice de daño por SLICC/ACR ($p = 0.31$). **Cuadro 1**

DISCUSIÓN

Una pregunta que ha inquietado a los clínicos es si existen diferencias en la manifestación y resultado entre lupus en hombres y mujeres. En 2004 se publicó un estudio de caso-control no pareado que incluyó 151 pacientes de México,

36 (23%) eran hombres. Los autores encontraron que en los hombres fueron más frecuentes la nefropatía, las lesiones discoides, la pericarditis, la linfopenia/trombocitopenia, la existencia de anti-Sm y anti-RNP y la disminución de CH50, y en las mujeres fueron más comunes las lesiones mucocutáneas y el fenómeno de Raynaud.⁶ En 1996, Molina y su grupo⁷ realizaron un estudio transversal multicéntrico que incluyó 1209 pacientes con lupus, 107 eran hombres de Colombia y México. Los investigadores encontraron alta prevalencia de enfermedad renal, trombosis vascular y existencia de anti-ADN. Un estudio de cohorte del grupo latinoamericano (GLADEL),⁸ iniciado en 1997, que incluyó 1214 pacientes (123 hombres, 10%), encontró mayor incidencia de fiebre, hipertensión arterial, enfermedad renal, anemia hemolítica, anti-cardiolipina IgG y complemento C3 bajo. En otro estudio, Muñoz-Grajales y colaboradores⁹ reportaron los casos de 160 pacientes con diagnóstico de lupus reciente; 40 de ellos eran hombres que mostraron mayor actividad de la enfermedad. Una revisión de 16 estudios de nefritis lúpica mostró que 14 de ellos fueron comparativos con el sexo femenino; 6 encontraron aumento de daño renal en masculinos, 9 no encontraron diferencia entre el sexo y un estudio reveló resultados contradictorios. Además, 4 estudios mostraron que los hombres tuvieron un resultado renal más severo.^{10,11} En Malasia se informó que los pacientes masculinos con lupus tienen más daño renal y cardiovascular severo.¹² Hace poco, en Korea, Hwang y su grupo¹³ compararon 53 pacientes masculinos con 150 mujeres con lupus. Encontraron trastornos renales con más frecuencia al principio de la enfermedad. La razón de momios mostró un predominio significativo de pacientes masculinos con manifestaciones renales (3.2; IC95% 1.6 a 6.5).

La razón por la que el lupus ocurre predominantemente en las mujeres¹⁴ es difícil de explicar. Posiblemente los genes relacionados con el

Cuadro 1. Características clínicas y serológicas de lupus en los pacientes masculinos

Paciente núm.	Edad	Fiebre	Renal	Artritis	Hematológico	Enfermedad mucocutánea	SNC	Inmunológico	Serositis	Resultado	Mex-Sledai
1	20	Sí	GN III-IV	No	Leucopenia Trombocitopenia	No	No	Anti-ADN C3↓ AAN+	No	ERT Trasplante	13
2	45	No	GN > 0.5 g/24 h	Sí	Leucopenia	No	No	Anti-ADN C3↓	No	ERT Diálisis	9
3	24	No	GN > 0.5 g/24 h	Sí	Leucopenia	Sí	No	Anti-ADN C3↓, AAN+	No	ERT Diálisis	11
4	32	Sí	GN III-IV	Sí	Leucopenia	No	No	Anti-ADN C3↓	No	Remisión	10
5	17	No	GN III-IV	No	Leucopenia	Eritema malar	No	Anti-ADN C3↓, AAN+	No	ERT Se perdió	11
6	15	Sí	GN III-IV	Sí	Trombocitopenia	No	No	Anti-ADN C3↓	No	Remisión	12
7	45	Sí	GN > 0.5 g/24 h	Sí	Trombocitopenia	Eritema malar Úlceras orales	No	Anti-ADN AAN+	No	Remisión	14
8	35	Sí	GN IV+V	Sí	No	No	No	Anti-ADN C3↓	Sí	Remisión	11
9	23	Sí	III	Sí	Leucopenia Trombocitopenia	Úlceras orales	No	Anti-ADN C3↓	No	Remisión	14
10	43	No	GN IV	Sí	Leucopenia Trombocitopenia	Eritema malar	No	Anti-ADN C3↓	No	ERT Trasplante	12
11	38	No	GN V	No	Leucopenia Trombocitopenia	No	No	Anti-ADN C3↓	No	Remisión	12
12	22	No	No	Sí	No	Eritema malar	CC	Anti-ADN	No	Remisión	12
13	20	Sí	No	Sí	Leucopenia	Úlceras orales	CC	Anti-ADN AAN+	Sí	Falleció Meningitis	16
14	45	Sí	No	Sí	Leucopenia	Úlceras orales Eritema malar	No	Anti-ADN AAN+	No	Remisión	6
15	17	No	No	Sí	No	Eritema malar	No	Anti-ADN C3↓, AAN+ ACL+	No	Remisión Trombosis arterial	4
16	52	No	No	Sí	Trombocitopenia Leucopenia	No	No	Anti-ADN AAN+	No	Se perdió	6



sexo y hormonas juegan un papel importante en la etiopatogenia. Por ejemplo, se observa exacerbación de lupus en las primeras semanas posparto y en asociación con anticonceptivos orales. Es bien conocida la asociación de lupus en hombres con el síndrome de Klinefelter (47, XXY).¹⁵ Por el contrario, los efectos de la ooforectomía indican que las hormonas sexuales influyen en la respuesta espontánea a ADN y en la intensidad de la enfermedad en modelos animales de lupus, particularmente los ratones híbridos de Nueva Zelanda (NZB/NZW F₁). La influencia principal parece ser el efecto protector de los andrógenos.¹⁶

Algunos reportes muestran diferencias en las características clínicas y resultados cuando se comparan hombres y mujeres con lupus. Histó-

ricamente, el lupus en hombres se ha asociado con mayor daño renal, neurológico, serositis y hematológico.¹⁷ Nosotros observamos que los pacientes masculinos tuvieron frecuentemente enfermedad renal (razón de momios 5.2) y fiebre, sin ninguna diferencia en el daño de órganos y sistemas en relación con el sexo femenino. La nefritis proliferativa clase III/IV con hipocomplementemia y anti-ADN elevados fueron muy frecuentes en los hombres con lupus. Un paciente resultó con clase V. De acuerdo con los nuevos criterios, la proteinuria > 0.5 g/24 h proporciona 4 puntos, el hallazgo histopatológico de biopsia renal clase II o V proporciona 8 puntos y una biopsia renal clase III o IV es suficiente para el diagnóstico de lupus (10 puntos). La biopsia renal clase III o IV y anti-DNA positivo no deja duda para establecer el diagnóstico de lupus. **Cuadro 2**

Cuadro 2. Características clínicas principales de los estudios comparativos de lupus en hombres y mujeres

Autor	Tipo de estudio	Población	% hombres/ totales	Características clínicas más frecuentes en hombres	Características clínicas más frecuentes en mujeres
Soto, et al.	Caso control no pareado	México (100%)	19.2%/187	Enfermedad renal, lesiones discoides, pericarditis, linfopenia, trombocitopenia, anti-Sm, anti-RNP, complemento bajo	Alopecia, exantema malar, fenómeno de Raynaud
Molina, et al.	Transversal multicéntrico	Colombia (49%), México (51%)	8.1% /1316	Enfermedad renal, trombosis vascular, anti-ADN doble cadena	Fenómeno de Raynaud
García, et al.	Cohorte	América Latina, caucásicos (41.8%), mestizos (44.2%), africanos/latinoamericanos (12.5%), otros (1.5%)	10.1%/1214	Enfermedad renal, anemia hemolítica, enfermedad cardiovascular, fiebre, pérdida de peso, anticuerpos anti-cardiolipina IgG, C3 bajo	Artritis, alopecia, fotosensibilidad
Aranow, et al.	Caso-control pareado	USA multiétnico. Caucaásicos, hispanos de Texas y Puerto Rico, afroamericanos	18%/36	Cerebritis, trombosis vascular, anticuerpos antifosfolipídicos	
Muñoz-Grajales, et al.	Transversal	Colombia, mestizos (87.5%), ascendencia africana (10%), caucásicos (2.5%)	23%/160	Mayor actividad de enfermedad	Alopecia, anti-Ro
Shaharir SS, et al.	Transversal	Malasia	14%/418	Mayor frecuencia de nefropatía lúpica, anticoagulante lúpico	Anti-Ro
Kwang, et al.	Análisis retrospectivo	Korea	53 hombres vs 150 mujeres	Mayor daño renal al principio de la enfermedad	

Nosotros también observamos mortalidad alta; la infección fue la causa más común, seguramente por inmunosupresión, aunque también están implicados la pobreza y el complemento bajo.

REFERENCIAS

- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725. doi. 10.1002/art.1780400928.
- Dorner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019; 393: 2344-58. doi. 10.1016/S0140-6736(19)30546-X.
- Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, Brinks R, et al. 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1400-1412. doi. 10.1002/art.40930.
- Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus: prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992; 19: 1551-58.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-69. doi. 10.1002/art.1780390303.
- Soto ME, Vallejo M, Guillen F, Simon JA, et al. Gender impact in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 713-721.
- Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine* 1996; 75: 124-30. doi. 10.1097/00005792-199605000-00002.
- García MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005; 14:938-46. doi. 10.1191/0961203305lu2245oa.
- Muñoz-Grajales C, Gonzalez LA, Alarcon GS, Acosta-Reyes J. Gender differences in disease activity and clinical features in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2016; 0: 1-7. doi. 10.1177/0961203316635286.
- Shaukat F, Russinova L, Seihanova B, Rakhmetova A. Lupus nephritis; updates to current knowledge. *J Nephropharmacol* 2019; 8: 1-4. doi. 10.15171/npj.2019.09.
- Resende AL, Titan SM, Barros RT, Woronik V. Worse renal outcome of lupus nephritis in male patients: a case-control study. *Lupus* 2011; 20: 561-567. doi. 10.1177/0961203310392422.
- Shaharir SS, Abdul-Kadir WD, Nordin F, Abu-Bakar F, et al. Systemic lupus erythematosus among male patients in Malaysia: how are we different from other geographic regions. *Lupus* 2019; 28 (1): 137-144. doi. 10.1177/0961203318812676.
- Hwang J, Lee J, Kyoung JA, Park EJ, et al. Clinical characteristics of male and female Korean patients with systemic lupus erythematosus: a comparative study. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 242-49. doi. 10.3904/kjim.2015.30.2.242.
- Lu L-J, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, et al. Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus* 2010; 19: 119-129. doi. 10.1177/0961203309350755.
- Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, et al. Klinefelter's Syndrome, 47, XXY, in male systemic lupus erythematosus supports a gene dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 2008;58:2511-2517. doi. 10.1002/art.23701.
- Talal N. Factores inmunológicos y virales en enfermedades autoinmunitarias. *Clin Med N Am* 1977; 61: 205-215.
- Urrestarazu A, Otatti G, Silvareño R, Garau M, et al. Lupus nephritis in males: clinical features, course, and prognostic factors for end-stage renal disease. *Kidney Int Rep* 2017; 2: 905-912. doi. 10.1016/j.ekir.2017.05.011.

¿Ya recibe la revista en su correo electrónico?

MEDICINA INTERNA de México

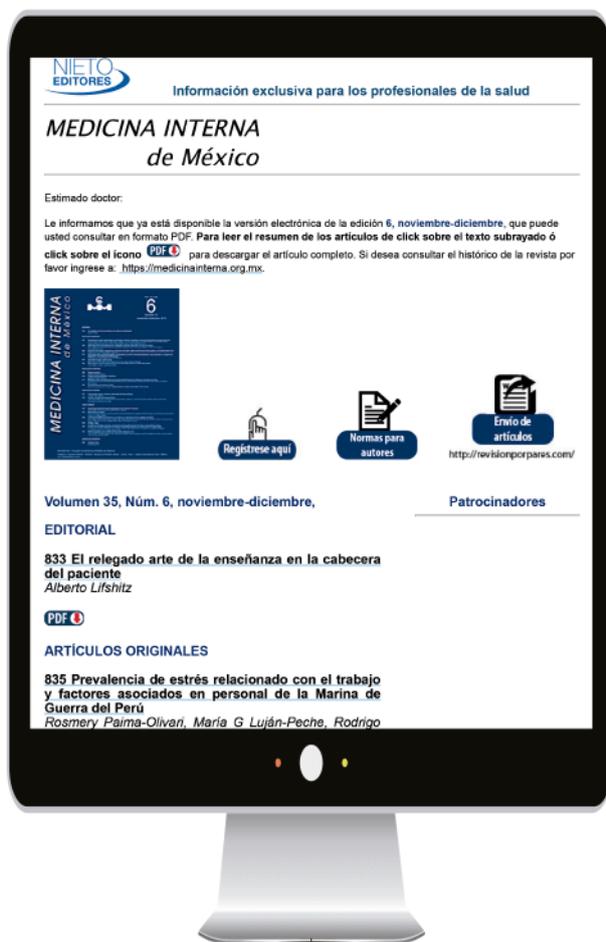


ISSN 0186-4866

REVISTA DEL COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO

Indizada en: Artemisa (CENIDS) • Periódica • Directorio de Revistas Latindex • LILACS
Nivel 1. Institutos Nacionales de Salud • EBSCO
www.medicinainterna.org.mx

INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD



Si usted desea mantenerse actualizado, por favor suscríbese y recibirá cada bimestre en su correo electrónico, el contenido de cada edición con ligas directas para la descarga de los artículos.

Suscríbese aquí: <https://uqr.to/huuq>

o
apunte al código QR



Consulte nuestro aviso de privacidad: <https://nietoeditores.com.mx/aviso-de-privacidad>



Electrocardiograma vs electrocardiograma celular en el servicio de Urgencias

Electrocardiogram vs cellular electrocardiogram in the Emergency Department.

Jesús Edgar De la Torre-Paz,¹ Guillermo Mo-Ye,¹ Norberto Elenes-Zazueta,³ Oswaldo Arturo Lagunas-Uriarte,² José Luis Triano-Doroteo,² Josué Raúl De los Ríos-Ibarra,² Deldhy Nicolás Moya-Sánchez³

Resumen

ANTECEDENTES: La clasificación del ritmo cardiaco en urgencias requiere electrocardiografía o monitor, por lo que la tecnología celular podría ser una alternativa más accesible. La pronta clasificación del ritmo en un servicio de urgencias puede salvar vidas.

OBJETIVO: Evaluar la exactitud de las lecturas electrocardiográficas obtenidas con un electrocardiograma convencional vs celular.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohortes prospectivo, efectuado en el servicio de Urgencias Médicas del Hospital Civil de Culiacán, México. Se realizaron electrocardiografía de 12 derivaciones y electrocardiografía celular a todos los pacientes que solicitaron atención médica de noviembre de 2018 a enero de 2019. Se clasificaron de acuerdo con el ritmo reportado para después comparar los ritmos por tipo de electrocardiograma.

RESULTADOS: Se incluyeron 100 pacientes, 48 hombres y 52 mujeres; con edad entre 20 y 90 años, con promedio de 39.4 ± 2.0 años. Tres cardiólogos independientes determinaron el ritmo, características de los segmentos y dieron una impresión diagnóstica global. Entre ellos el valor de Kappa general fue de 0.81 ($p = 0.000$). Con respecto a la capacidad de la detección del ritmo se encontró concordancia del 100% N95 ($p = 0.00$) para la detección del ritmo con la electrocardiografía celular inalámbrica, sin encontrar diferencia con el patrón de referencia que es el electrocardiograma de 12 derivaciones.

CONCLUSIONES: Con la electrocardiografía de una derivación utilizando un cardioclip es posible de manera clínicamente significativa grabar y traducir el ritmo cardiaco.

PALABRAS CLAVE: Electrocardiograma; servicio de Urgencias.

Abstract

BACKGROUND: The classification of the heart rate in emergencies requires electrocardiography or monitor, so cellular technology could be a more accessible alternative. The prompt classification of the rhythm in the Emergency department can save lives.

OBJECTIVE: To evaluate the accuracy of the electrocardiographic readings obtained with a conventional vs cellular electrocardiogram.

MATERIALS AND METHODS: Prospective cohort study, conducted at the Emergency Medical Service of Culiacan Civil Hospital, Mexico. 12 lead electrocardiography and cellular electrocardiography were performed on all patients who requested medical attention from November 2018 to January 2019. They were classified according to the rhythm reported and then compare the rhythms by type of electrocardiogram.

RESULTS: One-hundred patients were analyzed, 48 men and 52 women; aged between 20 and 90 years with an average of 39.4 ± 2.0 years. Three independent cardiologists determined rhythm, characteristics of the segments and overall diag-

¹ Servicio de Urgencias.

² Servicio de Cardiología. Hospital Civil de Culiacán, Culiacán, Sinaloa, México.

³ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.

Recibido: 19 de noviembre 2019

Aceptado: 5 de abril 2020

Correspondencia

Jesús Edgar De la Torre Paz
jesus.cdm@gmail.com

Este artículo debe citarse como: De la Torre-Paz JE, Mo-Ye G, Elenes-Zazueta N, Lagunas-Uriarte OA, et al. Electrocardiograma vs electrocardiograma celular en el servicio de Urgencias. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 173-181. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3694>

nostic impression and among them the value of general Kappa was 0.81 ($p = .000$). 100% N95 concordance ($p = 0.00$) for the detection of rhythm with wireless cellular electrocardiography, finding no difference with the standard that is the 12-lead electrocardiogram.

CONCLUSIONS: The electrocardiography of a shunt using a cardiochip is capable of clinically meaningful recording and translating the heart rate.

KEYWORDS: Electrocardiogram; Emergency Medical Service.

ANTECEDENTES

Entre los más grandes adelantos que se han podido realizar en la evaluación y seguimiento de los pacientes está la capacidad de registrar e interpretar los potenciales eléctricos del corazón entrando así en uno de los hitos de la cardiología moderna.^{1,2,3} Entre 1869 y 1870, Muirhead logró el primer trazo electrocardiográfico, seguido de Waller en 1889, siendo el primero en realizar esto en un ambiente clínico y publicar estos hallazgos y quien acuñó el término electrocardiograma a los trazos resultantes.^{4,5} Einthoven fue uno de los asistentes a esa presentación, se percató de las dificultades técnicas para lograr una corrección matemática de las curvas y consideró necesaria una mejoría técnica, por lo que Einthoven enfocó sus estudios al galvanómetro de bobina de Desprez y d'Arsonval.^{6,7} En 1901 Einthoven presentó su artículo clave "Un nuevo galvanómetro" que pasó prácticamente inadvertido hasta 1903 cuando, bajo el título de "El registro galvanométrico del electrocardiograma humano, con una revisión del electrómetro capilar en fisiología", detalló las diferencias entre los trazos obtenidos de ambos dispositivos resaltando las ventajas del galvanómetro sobre el electrómetro capilar; incluyó nomenclaturas entre ellas aquellas para detallar los segmentos del trazo, dando lugar a la nomenclatura P,

QRS, S y T que hasta la fecha son las deflexiones registradas.^{1,8,9}

A partir de 1881 el hijo menor de Charles Darwin, Horace Darwin, inició la comercialización en masa de los dispositivos de electrocardiografía, presentando el primer dispositivo de éxito comercial en 1908.^{1,10,11} Los cilindros de electrolitos colocados a los electrodos, que dificultaban su traslado y hacían cara y tardada la reparación implicaban una dificultad de comercialización de los dispositivos. Esto no cambió hasta 1930, cuando se introdujeron los electrodos en placa hechos con plata.^{1,12,13} Dos años después, en 1932, Rudolph Burger presentó los electrodos de succión para derivaciones precordiales.¹

En 1932 Duchosal diseñó las primeras máquinas de electrocardiografía con escritura directa del trazo que fueran compactas para Europa y Wilson para América.^{2,14} Wilson es más recordado por haber notado potenciales diferencias entre las extremidades en las derivaciones 1, 2 y 3; de estas observaciones, Golberger, en 1942, incrementó el número de derivaciones agregando V_f y removió las resistencias de los circuitos naciendo así la electrocardiografía de 12 derivaciones: 3 bipolares, 3 unipolares y 6 unipolares del tórax.^{2,3,15,16} En la actualidad la evolución de la electrocardiografía se limita a



generar *software* y *hardware* que mejoren la calidad y velocidad con la que se logran obtener los trazos electrocardiográficos, incluso, se ha experimentado con *software* de interpretación con resultados no concluyentes.

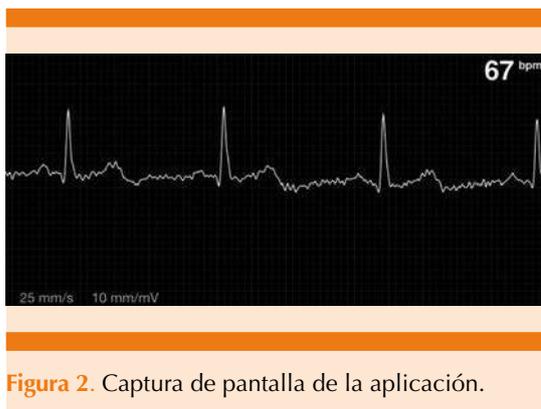
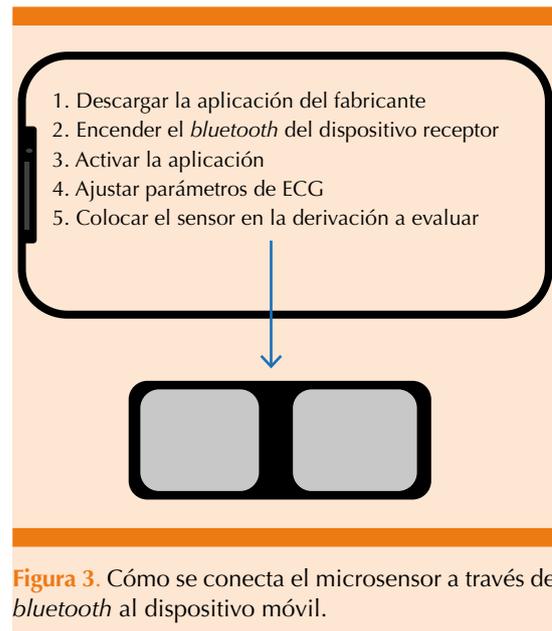
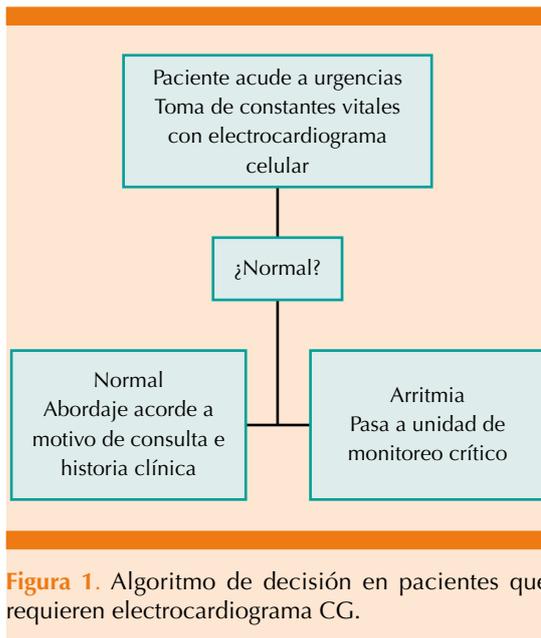
La historia de la telefonía celular, y más en específico la de los teléfonos inteligentes, es reciente. A finales de la segunda Guerra Mundial aparecieron los primeros modelos de teléfonos celulares inalámbricos, pero de uso limitado a automóviles.^{4,17} El primer teléfono con aplicaciones clasificable como inteligente apareció en 1982 a cargo de los laboratorios Bell en Estados Unidos (éstos fueron los de 1G); los dispositivos 2G aparecieron en 1990, se volvieron más pequeños y baratos, razón de ser de los primeros teléfonos inteligentes de acceso a población general.^{4,5,18} La necesidad de transmisión de información (imágenes, sonido, video o archivos), conocida como comunicación multimedia, apareció a finales del decenio de 1990, acompañada del acceso universal al internet, lo que dio nacimiento a la primera generación de dispositivos móviles con acceso multimedia 3G.^{4,6,19} De ahí, el escalado tecnológico dependió de mejorar la velocidad de transmisión de información, la característica del *hardware* telefónico compitió de manera directa con ordenadores, en algunos casos superándolos, logrando transmisiones en tiempo real internacionales desde un teléfono móvil; siendo actualmente conocida como la generación 4G.^{4,6}

Desde la 3G aparecieron las segundas protagonistas de esta revolución tecnológica que son los teléfonos inteligentes, las aplicaciones. Los primeros sistemas operativos en contar con un lenguaje de programación lo bastante accesible como para que desarrolladores independientes pudieran crear sus propias herramientas fueron Nokia y Palm en 1998.^{5,20} Desde esas primeras épocas existen las aplicaciones de interés médi-

co, bases de datos, calculadoras, estimadores de riesgo e incluso expedientes electrónicos.^{5,21} En la actualidad los sistemas operativos dominantes en el mercado son Android e IOS (Google y Apple, respectivamente) que, en adición a las características táctiles de los dispositivos, dan pie a combinaciones interesantes en el ámbito de la medicina. La tecnología para el monitoreo inalámbrico ambulatorio de electrocardiografía nació en 2003 a cargo de AliveCor Incorporated, actual poseedor de la patente de esa tecnología. Con estas características el tiempo actual de la tecnología electrocardiográfica inalámbrica permite el uso de estas tecnologías para la detección rápida y oportuna de trastornos del ritmo,^{6,22} con el beneficio de no requerir la colocación previa de electrodos y un acceso inmediato al ritmo.^{8,9,23}

En la actualidad se dispone de tratamientos muy efectivos contra la mayor parte de las arritmias. Los dispositivos utilizados para el mapeo eléctrico del corazón han tenido grandes avances permitiendo el desarrollo de tecnologías que han posicionado a la electrofisiología en una de las subespecialidades que han crecido de manera exponencial los últimos años.^{3,8,24} Sin embargo, un punto de menos evolución en esta rama es la comprensión de los factores predisponentes, limitando la precisión de los análisis de escrutinio o profilaxis.^{3,8,25}

En la actualidad la clasificación principal de las arritmias se realiza mediante fenotipos basados en frecuencia y ritmo, gracias a las tecnologías actuales esto puede medirse con muy aceptable precisión;^{3,8,22} esto contrasta con lo inespecífico de los síntomas de las arritmias, por lo que la mayor parte de éstas son silentes hasta que ocurren complicaciones,^{4,8,19} muchas de las arritmias son paroxísticas con un periodo de ventana de detección muy corto,^{4,8,17} por lo que los avances en la investigación de la detección de arritmias podrían significar más oportunidades de tratar estas enfermedades. **Figuras 1 y 2**



La manifestación clínica del paciente determina la urgencia con la que debe proceder la evaluación y el manejo. Los pacientes con signos y síntomas graves (es decir, choque, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva, dificultad respiratoria grave, alteración del nivel de conciencia, dolor torácico isquémico o infarto agudo de miocardio) requieren tratamiento inmediato. En pacientes estables se realiza con más tiempo, en la revisión secundaria, el electrocardiograma de 12 derivaciones (**Figura 3**) para la búsqueda

de arritmias cardíacas, entre las más frecuentes están la bradicardia sinusal, que es la frecuencia cardíaca más lenta de lo normal; sin embargo, el patrón sigue siendo el mismo. Por lo general, es benigno y resulta de un buen nivel de aptitud general o de medicamentos como los betabloqueantes. Otra es el bloqueo auriculoventricular, en ésta el nodo SA puede estar generando impulsos que hacen que las aurículas se contraigan a una velocidad normal, pero no todos los impulsos pasan a través del nodo AV a los ventrículos. En la taquicardia sinusal la frecuencia cardíaca es más rápida de lo normal. Por lo general, es una respuesta fisiológica, pero puede ser precipitada por ciertos medicamentos o trastornos endocrinos. Por último, la fibrilación auricular es la arritmia sostenida más común.^{5,8,15} Su prevalencia es directamente proporcional a la edad, con riesgo acumulado para la vida del 25% en una persona de 40 años. Su prevalencia estimada en Estados Unidos es de 2.7-6.1 millones de pacientes (0.4-1% de la población) y en 2050 se espera que haya 16 millones. Es más común con el aumento de la edad y puede ser difícil de tratar.



La electrocardiografía se mantiene como el método diagnóstico esencial para la clasificación fenotípica de los trastornos del ritmo cardiaco.^{6,8,19}

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de cohortes efectuado en el Hospital Civil de Culiacán, hospital público y académico, en la ciudad de Culiacán, México. Se incluyeron todos los pacientes que acudieron a consulta en urgencias, cuya clasificación de Triage fuera verde, en el periodo de noviembre de 2018 a enero de 2019. A los pacientes se les realizó electrocardiograma con cardiochip celular y electrocardiografía estándar de 12 derivaciones. Este estudio fue diseñado para evaluar la exactitud de las lecturas electrocardiográficas de un chip cardiológico para celular, utilizando un sensor modelo Alivekor (modelo general), que utiliza dos sensores (electrodos) secos Ag/Ag (10 mm de diámetro), que transmite por *bluetooth* a un celular con sistema operativo IOS en la aplicación del fabricante del sensor. Se evaluaron los parámetros demográficos, clínicos y factores de importancia que pudieran afectar el ritmo cardiaco, como: administración de fármacos beta-bloqueadores, fármacos calcio-antagonistas, antecedente de enfermedad coronaria, antecedente de un trastorno del ritmo cardiaco, entre otros. Se documentó la entrevista para posteriormente proceder a la toma del consentimiento informado. A cada paciente se le realizaron dos mediciones electrocardiográficas simultáneas, un D II largo con el cardiochip y un electrocardiograma estándar de 12 derivaciones.

Posteriormente tres cardiólogos independientes evaluaron la clasificación del ritmo y los diagnósticos. La evaluación de concordancia interobservador se sometió a kappa de Fleiss.

Para el análisis estadístico se utilizó un análisis comparativo en el que se realizó prueba t de

Student para variables continuas y χ^2 y prueba exacta de Fisher para variables categóricas cuando fue apropiado. Se estableció significación estadística cuando el valor p fue menor de 0.05. Se realizó un análisis de regresión logística univariable para identificar posibles factores asociados con aumento en la probabilidad de muerte, que incluyeron: diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías, dislipidemia, entre otros. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SAS/STATA versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, Estados Unidos). El protocolo del estudio fue valorado y autorizado por el comité de ética de nuestra institución. Este estudio no tiene conflictos de interés y no fue apoyado económicamente por alguna industria farmacéutica o de otra índole.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se evaluaron 100 sujetos que acudieron a urgencias, sin necesidad de realizar exclusiones; 48 (48%) hombres y 52 (52%) mujeres; con edad promedio de 39.4 ± 2.0 años (intervalo: 20-90 años). **Cuadro 1**

En los 100 pacientes incluidos en la muestra se observaron 84 (84%) coincidencias IC95% (70.89, 92.83). El valor de Kappa general fue de 0.81 ($p = 0.000$), considerado adecuado para este modelo de estudio.

Al analizar las características demográficas, observamos que 34 pacientes (34%) tenían el diagnóstico de diabetes mellitus, 10 pacientes (10%) tenían hipertensión y 5 pacientes (5%) recibían algún fármaco que podría afectar el potencial eléctrico cardiaco.

Hubo diferencias estadísticamente significativas al calcular la frecuencia cardiaca (FC12D 83 IC 81-85 $p: 0.00$; FCM 74 IC 71-76 $p: 0.00$); respecto a la capacidad de la detección del ritmo se encontró una concordancia del 100%

Cuadro 1. Características de la población seleccionada

Edad	Sexo masculino Núm. = 48 (48%)	Diabetes mellitus	Hipertensión arterial	Edad	Sexo femenino Núm. = 52 (52%)	Diabetes mellitus	Hipertensión arterial
20-30	21	0	0	20-30	24	0	0
31-40	11	3	1	31-40	2	1	0
41-50	3	2	1	41-50	8	5	0
51-60	9	6	1	51-60	1	1	0
61-70	0	0	0	61-70	9	5	1
71-80	0	0	1	71-80	4	3	1
81-90	4	4	2	81-90	4	4	2
Total	48	15	6		52	19	4

N95 (P0.00) para la detección del ritmo con la electrocardiografía celular inalámbrica con el estándar de 12 derivaciones. **Cuadro 2**

Al controlar factores clínicos de importancia y potenciales factores de confusión, como sexo, edad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, fármacos, se puede asumir la correcta interpretación del electrocardiograma en sus dos modalidades.

DISCUSIÓN

Es de importancia la medición del electrocardiograma en el área de urgencias médicas en la evaluación inicial de un paciente, independientemente del motivo de consulta inicial, pudiendo llegar a considerarse un signo vital más. La bibliografía actual del uso de dispositivos como el cardiochip y similares está limitada por casos

en los que los sujetos de estudio ya tienen un diagnóstico establecido o tienen algún dispositivo compatible con la evaluación del ritmo y ante la existencia de un síntoma comparten esta información con sus médicos, lo que conlleva riesgos de sesgo de selección; muy pocos estudios se enfocan a la evaluación de estos dispositivos en la práctica diaria.

Entre las limitantes del uso de dispositivos como el cardiochip, destaca que no tienen por el momento la capacidad de detectar enfermedades complejas, al ser una evaluación de una sola derivación DI, padecimientos dependientes de la elevación del ST, no sería suficiente una sola derivación para el diagnóstico o clasificación, lo que se compensaría no dejando de lado la clínica del paciente para filtrar los casos en los que se requiere más de una derivación para el correcto diagnóstico y clasificación.

La utilización de un dispositivo móvil como método de evaluación y clasificación del ritmo en los servicios de urgencias plantea grandes ventajas en comparación con la alternativa tradicional del electrocardiograma de 12 derivaciones con D II largo; la primera de estas ventajas es el tiempo de realización del estudio, un electrocardiograma de 12 derivaciones requiere recostar al

Cuadro 2. Hallazgos de arritmias con ECG vs dispositivo móvil

Arritmia	ECG 12 derivaciones	Dispositivo móvil
Fibrilación auricular	5	4
Bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His	4	3
Taquicardia sinusal	6	6



paciente, retirar la ropa y artículos que pudieran interferir en la realización del mismo, y el traslado del paciente a un área donde se encuentre la cama o el equipo; esto en promedio puede tardar, dependiendo de la edad y facultades físicas del paciente, entre 10 y 20 minutos. En comparación, el electrocardiograma móvil solo requiere ser sujetado en las manos o colocado en el tórax o las extremidades, no requiere el retiro de ropa, gracias al *software*, la interferencia actualizable logra ser disminuida (la mayor parte de los electrocardiogramas institucionales no tienen actualizaciones de *software*), puede realizarse por tiempo indefinido o las veces que sea necesario y puede llevarse el sensor a donde está el paciente, mostrando superioridad respecto a la facilidad de realización. En el caso de urgencias, es una herramienta subestimada, porque la mayor parte de las emergencias cardiacas se acompañarán o estarán derivadas de trastornos del ritmo y en la práctica institucional cotidiana se obtiene el electrocardiograma después de un evento desencadenante o al momento de la colocación de un monitor que evidencia un potencial trastorno que pudo ser clasificado y en ocasiones atendido antes; con la implementación rutinaria del electrocardiograma móvil en nuestra institución la clasificación del ritmo del paciente ha alcanzado el estatus de “un signo vital más”.

Un tema que no se puede dejar de mencionar son los costos institucionales de la realización del electrocardiograma. Un electrocardiograma estándar cuesta entre 30 y 100 pesos mexicanos (es difícil saber el consumo eléctrico de luz); los principales insumos son: gel, papel, tinta y electrodos, el costo varía dependiendo de si los electrodos son desechables o no; además, en algunas instituciones este costo lo cubre el paciente. En el caso del electrocardiograma celular, el costo es la inversión institucional en el sensor cuyo valor comercial varía entre 2000 y 5000 pesos mexicanos, dependiendo

de la compañía y características del mismo (las diferencias en costo son características no trascendentales para la clasificación del ritmo como: resistencia al agua, ser recargables o usar pilas, etc.) y este sensor tiene una vida media de 5 a 10 años dependiendo de los cuidados; asimismo, el reporte es electrónico directo al celular y puede compartirse en la mayor parte de los expedientes electrónicos para su visualización, con una calidad más que aceptable; no existen estudios que demuestren este análisis de costo-efectividad por la falta de popularidad de esta herramienta como parte de una rutina clínica institucional, esperamos que con los años de uso en nuestra institución pueda profundizarse en esta evaluación.

Uno de los ya aplicables usos de estos sensores es en el seguimiento de pacientes con fibrilación auricular o palpitaciones; al momento de esta publicación las guías estadounidenses los consideran una herramienta con nivel de evidencia 2-B, esto último derivado de que en la teoría hay beneficios de una evaluación móvil del ritmo en un celular, pero no se cuenta con estudios grandes que puedan evidenciarlo, pero es casi seguro su papel en el futuro con la generalización de estos dispositivos inteligentes en nuestro medio y el progreso de la tecnología en estos sensores, que son cada día más pequeños y económicamente al alcance de la mayor parte de las instituciones y practicantes de la medicina.

CONCLUSIONES

La electrocardiografía con sensores inalámbricos de una sola derivación es adecuada para la rápida detección y clasificación del ritmo en pacientes que acuden a las áreas de urgencias médicas; faltan más estudios que permitan evaluar el papel de la electrocardiografía por sensores inalámbricos en las áreas de urgencias.

REFERENCIAS

1. Whitehead L, Seaton P. The effectiveness of self-management mobile phone and tablet apps in long-term condition management: A systematic review. *J Med Internet Res* 2016; 18 (5): e97. doi. 10.2196/jmir.4883.
2. Pew Research Center. Mobile Fact Sheet; 2017. Available from: <http://www.pewinternet.org/fact-sheet/mobile/>. Accessed August 30, 2017.
3. Guzik P, Malik M. ECG by mobile technologies. *J Electrocardiol* 2016; 49 (6): 894-901. doi. 10.1016/j.jelectrocard.2016.07.030.
4. Maurizi N, Faragli A, Imberti J, Briante N, et al. Cardiovascular screening in low-income settings using a novel 4-lead smartphone-based electrocardiograph (D-Heart®). *Int J Cardiol* 2017; 236: 249-252. doi. 10.1016/j.ijcard.2017.02.027.
5. Maurizi N, Fumagalli C, Targetti M, Passantino S, et al. 217 Comparative analysis of multiple leads smartphone electrocardiograph versus standard 12-leads electrocardiograph in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *EP Europace* 2018; 20 (suppl_1): i26. <https://doi.org/10.1093/europace/euy015.066>.
6. Karijo E. Testing low-cost portable smartphone electrocardiographs in the screening of pregnant women in Mwingi West and Mwingi Central, Kitui County, Kenya; 2016. Available from: https://docs.wixstatic.com/ugd/5cb79f_27fe047906794f2dbe5a0c500defb369.pdf.
7. Lim MCL, Lim I, Devaraj LM. Qualitative and quantitative accuracy of a novel multi-lead mobile phone ECG. *Eur Heart J Suppl* 2010; 12 (suppl_A): S26.
8. Lim M, Lin Z, Michael L. ASSA13-07-1 Comparison of the ECG recordings using a novel mobile ECG recorder (EPI Mini) with a clinically validated mobile phone with ECG recording function (EPI Life). Presented at: Annual Scientific Sessions of APHA. Singapore; 2013. Available from: <http://epimhealth.com/images/pdf/Abstract-ASSA13-07-1.pdf>. Accessed January 16, 2018.
9. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110 (9): 1042-1046. doi. 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
10. Borowsky LH, Regan S, Chang Y, Ayres A, et al. First diagnosis of atrial fibrillation at the time of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2017; 43 (3-4): 192-199. doi. 10.1159/000457809.
11. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005; 9 (40): iii-iv, ix-x, 1-74. doi. 10.3310/hta9400.
12. Lau JK, Lowres N, Neubeck L, Brieger DB, et al. iPhone ECG application for community screening to detect silent atrial fibrillation: a novel technology to prevent stroke. *Int J Cardiol* 2013; 165 (1): 193-194. doi. 10.1016/j.ijcard.2013.01.220.
13. Orchard J, Lowres N, Freedman SB, Ladak L, et al. Screening for atrial fibrillation during influenza vaccinations by primary care nurses using a smartphone electrocardiograph (iECG): A feasibility study. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23 (2 suppl): 13-20. doi. 10.1177/2047487316670255.
14. Chan N-Y, Choy C-C. Screening for atrial fibrillation in 13 122 Hong Kong citizens with smartphone electrocardiogram. *Heart* 2017; 103 (1): 24-31. doi. 10.1136/heartjnl-2016-309993
15. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost* 2014; 111 (6): 1167-1175. doi. 10.1160/TH14-03-0231.
16. Treskes RW, Gielen W, Wermer MJ, Grauss RW, et al. Mobile phones in cryptogenic stroke patients Bringing single Lead ECGs for Atrial Fibrillation detection (MOBILE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18 (1): 402. doi. 10.1186/s13063-017-2131-0.
17. Hendrikx T, Rosenqvist M, Wester P, Sandström H, et al. Intermittent short ECG recording is more effective than 24-hour Holter ECG in detection of arrhythmias. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 41. doi. 10.1186/1471-2261-14-41.
18. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25 (16): 1385-1394. doi. 10.1016/j.ehj.2004.04.015.
19. Tarakji KG, Wazni OM, Callahan T, et al. Using a novel wireless system for monitoring patients after the atrial fibrillation ablation procedure: the iTransmit study. *Heart Rhythm* 2015; 12 (3): 554-559. doi. 10.1016/j.hrthm.2014.11.015.
20. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, et al. 2016 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130 (23): 2071-2104. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>.
21. Chung EH, Guise KD. QTC intervals can be assessed with the AliveCor heart monitor in patients on dofetilide for atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 2015; 48 (1): 8-9.
22. Garabelli P, Stavrakis S, Albert M, Koomson E, et al. Comparison of QT interval readings in normal sinus rhythm between a smartphone heart monitor and a 12-lead ECG for healthy volunteers and inpatients receiving sotalol or dofetilide. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27 (7): 827-832. doi. 10.1111/jce.12976.
23. Hickey KT, Hauser NR, Valente LE, Riga TC, et al. A single-center randomized, controlled trial investigating the efficacy of a mHealth ECG technology intervention to improve the detection of atrial fibrillation: the iHEART study protocol. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 152. doi. 10.1186/s12872-016-0327-y.



24. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133 (4): e38-e360. doi. 10.1161/CIR.0000000000000350.
25. Muhlestein JB, Le V, Albert D, et al. Smartphone ECG for evaluation of STEMI: results of the ST LEUIS Pilot Study. *J Electrocardiol* 2015; 48 (2): 249-259. doi. 10.1016/j.jelectrocard.2014.11.005.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Frecuencia de *Malassezia* spp en pacientes con VIH/SIDA con dermatitis seborreica en la piel cabelluda

Frequency of *Malassezia* spp in HIV/AIDS patients with seborrheic dermatitis in the scalp.

Andrea Merino-Ruisanchez,¹ Roberto Arenas,² Ramón Fernández-Martínez,³ Alejandra Angulo-Rodríguez,¹ Carlos Daniel Sánchez-Cárdenas,¹ Patricia Ruíz-López,⁴ Gabriela Moreno-Coutiño³

Resumen

ANTECEDENTES: La dermatitis seborreica es una dermatosis cutánea crónica y recidivante, caracterizada por descamación, inflamación y eritema en áreas con grandes cantidades de glándulas sebáceas.

OBJETIVO: Determinar mediante tinción de azul de metileno la presencia de *Malassezia* spp en pacientes con VIH/SIDA con dermatitis seborreica en la piel cabelluda, para valorar si existe alguna correlación entre ambas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo realizado de enero a agosto de 2019 en el que se incluyeron pacientes de la consulta de Infectología del Hospital General Dr. Manuel Gea González y de la Clínica de especialidades Condesa Iztapalapa. Se tomó escama mediante raspado con hoja de bisturí estéril de piel cabelluda, con posterior barrido sobre una laminilla igualmente estéril.

RESULTADOS: Se estudiaron 204 pacientes, de los que 187 (92%) eran hombres y 17 (8%) mujeres. En sus últimos resultados de laboratorio el 40% de los pacientes tuvo una cuenta mayor de 500 linfocitos CD4+, mientras que el 37% tuvo 200-500 linfocitos CD4+ y únicamente el 23% tuvo menos de 200 linfocitos CD4+. El 100% de los pacientes fueron positivos para *Malassezia* spp en la escama de la piel cabelluda.

CONCLUSIONES: En el examen directo teñido con azul de metileno, *Malassezia* spp estuvo presente en el 100% de los pacientes con dermatitis seborreica, mostrando una fuerte relación entre la existencia de la levadura y la de la dermatosis.

PALABRAS CLAVE: Dermatitis seborreica; VIH; SIDA; *Malassezia*; tinción con azul de metileno.

Abstract

BACKGROUND: Seborrheic dermatitis is a chronic and relapsing skin disease, characterized by scales, inflammation and erythema, mainly on body areas rich in sebaceous glands, such as the scalp, face and chest.

OBJECTIVE: To determine by methylene blue staining the presence of *Malassezia* spp on patients with HIV/AIDS and seborrheic dermatitis on the scalp, in order to determine if a correlation exists.

MATERIALS AND METHODS: A prospective study done from January to August 2019, in which patients from the Infectious Diseases Clinic of the Dr. Manuel Gea González General Hospital and the Condesa Iztapalapa Specialty Clinic were included. Scale was taken by scraping with a sterile scalp blade from the scalp, with subsequent sweeping over an equally sterile slide.

¹ Médico pasante.

² Jefe de servicio.

³ Médico adscrito.

Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

⁴ Médico adscrito a la Clínica Especializada Condesa-Iztapalapa, Ciudad de México.

Recibido: 21 de noviembre 2019

Aceptado: 14 de marzo 2020

Correspondencia

Gabriela Moreno Coutiño
gmorenocoutino@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Merino-Ruisanchez A, Arenas R, Fernández-Martínez R, Angulo-Rodríguez A, et al. Frecuencia de *Malassezia* spp en pacientes con VIH/SIDA con dermatitis seborreica en la piel cabelluda. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 182-187. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3701>



RESULTS: Two hundred four patients were studied, of which 187 (92%) were men and 17 (8%) were women. In their last laboratory results, 40% of the patients had a CD4+ lymphocyte count greater than 500, while 37% had 200-500 CD4+ lymphocytes and only 23% had less than 200 CD4+ lymphocytes. One hundred percent of the patients were positive for *Malassezia* spp on the scalp scale.

CONCLUSIONS: In the direct examination stained with methylene blue, *Malassezia* spp was present in 100% of the patients with seborrheic dermatitis, showing a strong relationship between the existence of yeast and that of dermatosis.

KEYWORDS: Seborrheic dermatitis; HIV; AIDS; *Malassezia*; Methylene blue staining.

ANTECEDENTES

La enfermedad de la piel es extremadamente común en pacientes con afectación inmunitaria, especialmente en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las dermatosis son causa de alta morbilidad en esta población porque generan alteraciones en la calidad de vida, además de defectos cosméticos importantes.¹

La dermatitis seborreica es una dermatosis cutánea crónica y recidivante, caracterizada por descamación, inflamación y eritema en áreas con grandes cantidades de glándulas sebáceas, como la piel cabelluda, la cara y el tórax.² La aparición de esta enfermedad se manifiesta cuando la actividad de las glándulas sebáceas es alta, con varios picos de incidencia a lo largo de la vida. No obstante, es frecuente en poblaciones especiales, como en pacientes con VIH/SIDA, en quienes se estima que se manifiesta hasta en el 80% de los casos, comparado con 3-5% de la población inmunocompetente.^{2,3} Asimismo, la dermatitis seborreica predomina en hombres, principalmente en los de edad más avanzada.

Aunque la patogénesis de esta dermatosis no está claramente descrita, se sabe que es multifactorial debido a que se han identificado factores

internos y externos implicados en su aparición y exacerbaciones; la colonización por levaduras de *Malassezia* es uno de los principales.⁴ Este microorganismo forma parte de la microbiota de la piel de, incluso, el 98% de pacientes adultos sanos, pero se convierte en oportunista en ciertas condiciones, como la inmunodeficiencia en pacientes con VIH/SIDA.⁵

En este grupo poblacional, la dermatitis seborreica muestra mayor severidad y se asocia con conteos bajos de linfocitos TCD4+, por lo que se considera un marcador temprano de progresión del VIH.² Se cree que la inmunosupresión genera alteraciones que favorecen el crecimiento de *Malassezia*, secundario a la disregulación en el perfil lipídico dérmico y que éste es un hongo lipofílico cuyo crecimiento es dependiente de la cantidad de sebo presente.^{5,6} No obstante, diversos autores difieren sobre el papel de estas levaduras en la patogénesis de la dermatitis seborreica, por lo que aún no está completamente definido si los pacientes con dermatitis seborreica tienen recuentos más altos que los pacientes sanos. Con todo, el hecho de que el tratamiento con antifúngicos suele aliviar el cuadro de dermatitis seborreica establece la asociación con *Malassezia*.⁷

El diagnóstico de dermatitis seborreica es clínico. En adultos, se distingue por placas

eritematosas de bordes irregulares, con descamación amarillenta, seca u oleosa y eccema variable. El prurito puede o no estar presente y la complicación principal es la sobreinfección bacteriana. En la piel cabelluda, la descamación puede estar firmemente adherida a la piel o ser de fácil desprendimiento.⁸ Pese a que existen diferentes maneras de identificar las levaduras de *Malassezia* en las escamas, se prefiere el uso de tinciones, como azul de metileno en el examen directo.

Debido a la alta prevalencia de dermatitis seborreica en pacientes con inmunodepresión, así como a la controversia en cuanto a la implicación de este hongo en su fisiopatología, se decidió determinar la presencia de *Malassezia* spp en pacientes con VIH/SIDA con dermatitis seborreica en la piel cabelluda, con el objetivo de determinar si existe alguna correlación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo realizado de enero a agosto de 2019 en el que se incluyeron pacientes de la consulta de Infectología del Hospital General Dr. Manuel Gea González y de la Clínica de especialidades Condesa Iztapalapa. Mediante formulación, se obtuvo un tamaño de muestra de 204 pacientes, quienes cumplieron con las siguientes características: mayores de 18 años de edad, diagnosticados con VIH/SIDA y dermatitis seborreica en la piel cabelluda, que no hubieran recibido tratamiento contra esa dermatosis durante el último mes, ni padecieran otra enfermedad de la piel cabelluda.

Una vez firmado el consentimiento informado, se obtuvo la información correspondiente sobre cuenta de CD4+ de cada sujeto de estudio. Se tomó escama mediante raspado con hoja de bisturí estéril de piel cabelluda, con posterior barrido sobre una laminilla igualmente estéril.

Tras su rotulación, en el laboratorio se fijó la escama en el mechero, se aplicó la tinción de azul de metileno y pasados cinco minutos se enjuagó con agua corriente para su observación bajo el microscopio con visión 40x, en busca de *Malassezia* spp. Se estableció la siguiente clasificación dependiente de la cantidad de levaduras visibles: + (1-3 levaduras), ++ (3-5 levaduras), +++ (más de 5 levaduras).

RESULTADOS

Se estudiaron 204 pacientes, de los que 187 (92%) eran hombres y 17 (8%) mujeres, de edades entre 18 y 69 años, con promedio de 30 años de edad. De éstos, en sus últimos resultados de laboratorio el 40% de los pacientes tuvo una cuenta mayor de 500 linfocitos CD4+, mientras que el 37% tuvo 200-500 linfocitos CD4+ y únicamente el 23% tuvo menos de 200 linfocitos CD4+. **Figura 1**

Del total de la muestra, el 100% de los pacientes fueron positivos para *Malassezia* spp en la escama de la piel cabelluda mediante el uso de tinción de azul de metileno. Se clasificaron con + 46 pacientes (22%), ++ 32 pacientes (15%) y +++ 126 pacientes (62%). **Figura 2.**

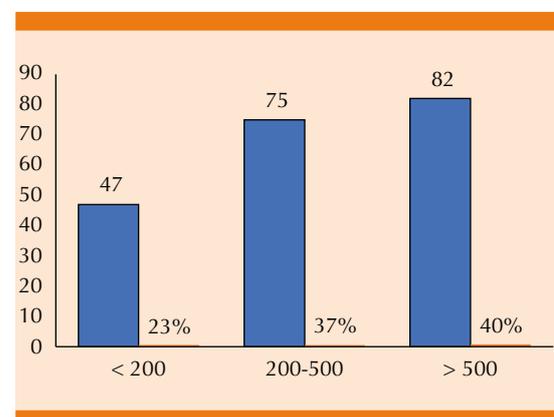


Figura 1. Distribución de los pacientes por cuenta de linfocitos CD4+.



Figura 2. El 100% de los pacientes fueron positivos para *Malassezia* spp mediante tinción de azul de metileno, 126 pacientes (62%) con +++, lo que representa existencia de más de 5 levaduras.

DISCUSIÓN

La dermatitis seborreica es una dermatosis crónica y recurrente de origen multifactorial, que afecta zonas ricas en glándulas sebáceas de la piel. Se considera que la proliferación de *Malassezia* es un factor predisponente para la aparición de dermatitis seborreica, aunque la relación causal no se ha establecido claramente, pues se han identificado otros factores implicados en su patogenia.^{9,10}

Los distintos géneros de *Malassezia* afectan a pacientes con trastornos neurológicos, enfermedades psiquiátricas y alteraciones nutricionales, pero se ha reportado principalmente en pacientes inmunosuprimidos, como los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sobre todo cuando el conteo de linfocitos TCD4+ es de 200 a 500 células/mm.⁸

En pacientes que viven con VIH/SIDA, la dermatitis seborreica suele ser más severa por su mayor extensión, episodios de recurrencia y difícil control, lo que sugiere progresión de la enfermedad.³ Algunos autores sugieren que el sobrecrecimiento de *Malassezia* ocurre en una

minoría de pacientes con estado inmunitario alterado, mientras otros establecen que en ellos existen concentraciones más altas del hongo en las escamas de la piel.⁷

Un estudio realizado en Colombia valoró a 134 pacientes de los que 95 resultaron positivos para *Malassezia* spp. De éstos, 23 pacientes tenían diagnóstico de dermatitis seborreica, 25 eran individuos sanos, 19 padecían dermatitis seborreica y VIH y 28 únicamente VIH. De los pacientes con dermatitis seborreica y VIH, 79% (n = 15) eran hombres y 21% (n = 4) mujeres, con mayor prevalencia en edades entre 30 y 50 años. Debido a que la dermatitis seborreica aumenta cuando las glándulas sebáceas tienen alta actividad, el estudio indica que en edades mayores también existe excreción incrementada de sebo, lo que permite que *Malassezia* spp actúe como oportunista. Este hongo utiliza lipasas y fosfolipasas para la hidrólisis de triglicéridos del sebo humano, liberando así ácidos grasos que exacerban la dermatitis seborreica.² En pacientes que viven con VIH/SIDA, este proceso está exacerbado, pues se cree que la alteración inmunitaria afecta la composición de los lípidos de la piel, favoreciendo el crecimiento del hongo.

Asimismo, una serie de 20 casos en pacientes afroamericanos con VIH y dermatitis seborreica mostró asociación entre la inmunosupresión y la severidad de la dermatosis. La mayoría de los pacientes eran resistentes al tratamiento convencional, requiriendo dosis más altas y prolongadas de antimicóticos tópicos y sistémicos, así como corticoesteroides orales. De igual forma, la extensión de la enfermedad implicaba áreas atípicas de afección. Siete pacientes tenían conteos menores de 200 linfocitos T CD4+; sin embargo, los sujetos con conteos aún más bajos mostraron que el grado de inmunosupresión es proporcional a la gravedad de la dermatitis seborreica. Con esto, se concluyó que las características mencionadas pueden utilizarse como marcador para diagnosticar VIH en pacientes con dermatitis seborreica.⁶

Además, un estudio en Londres valoró 33 pacientes con dermatitis seborreica sin otra comorbilidad y 17 pacientes con dermatitis seborreica y VIH, valorando los conteos de CD4+ en este último grupo. No se encontraron diferencias significativas entre la cuenta de levaduras de *Malassezia* spp entre ambos grupos; sin embargo, en pacientes con VIH se detectó una correlación inversamente proporcional entre la cuenta de CD4+ y la gravedad de la dermatitis seborreica. Esto sugiere que entre menor sea el estado inmunológico del paciente, la dermatitis seborreica será clínicamente más severa, aunque no se encontró aumento del número de levaduras de *Malassezia* spp en comparación con la población con dermatitis seborreica sin VIH.¹¹ No obstante, otros autores afirman que sí existe sobreinfección por este hongo en pacientes con VIH/SIDA.

Los resultados de diversos autores apoyan lo que encontramos en nuestro estudio. En el examen directo teñido con azul de metileno, *Malassezia* spp estuvo presente en el 100% de los pacientes con dermatitis seborreica, mostrando una fuerte

relación entre la existencia de la levadura y la de la dermatosis. No obstante, no encontramos relación entre conteos menores de CD4+ y la sobreinfección por *Malassezia* spp, pues independientemente del estado inmunológico de los individuos, en todos se encontró la levadura, la mayoría con +++ en la determinación bajo el microscopio. Este resultado confirma que los pacientes que viven con VIH son al menos portadores del hongo, aunque al no contar con un grupo control, fuimos incapaces de comparar los resultados con pacientes sanos.

Nuestro estudio no valoró la severidad de la dermatitis seborreica, ya que no se estudió la extensión de la dermatosis ni la respuesta a tratamiento, pues el objetivo principal radicaba en la identificación de la frecuencia del hongo en la piel cabelluda. Con esto, concluimos que *Malassezia* spp está presente en todos los pacientes con VIH y dermatitis seborreica, independientemente de su estado inmunológico. Sin embargo, resultaría valiosa la realización de un estudio más extenso que valore otros aspectos probablemente relacionados con la existencia de *Malassezia* spp en relación con la patogénesis de dermatitis seborreica y su efecto en pacientes con VIH.

REFERENCIAS

1. Goh Bk, Chan Rkw, Sen P, Theng Cts, et al. Spectrum of skin disorders in human immunodeficiency virus-infected patients in Singapore and the relationship to CD4 lymphocyte counts. *International J Dermatol* 2007; 46: 695-699. doi. 10.1111/j.1365-4632.2007.03164.x.
2. Amado Y, Patiño-Uzcátegui A, Cepero de García MC, Tabima J, et al. Seborrheic dermatitis: predisposing factors and ITS2 secondary structure for *Malassezia* phylogenetic analysis. *Medical Mycology* 2013; 1-8. <https://doi.org/10.3109/13693786.2013.820001>.
3. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, et al. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2015; 25 (1): 106-141. doi. 10.1128/CMR.00021-11.
4. Andersen Y, Egerberg A. Seborrheic dermatitis- understood or understudied? *Br J Dermatol* 2019; 181 (4): 659. doi. 10.1111/bjd.18307.



5. Lee YW, Byun HJ, Kim BJ, Kim DH, et al. Distribution of *Malassezia* species on the scalp in Korean seborrheic dermatitis patients. *Ann Dermatol* 2011; 23 (2): 156-161. doi. 10.5021/ad.2011.23.2.156.
6. Forrestel AK, Kovarik CL, Mosam A, Gupta D, et al. Diffuse HIV-associated seborrheic dermatitis- a case series. *Int J STD AIDS* 2016; 27 (14): 1342-1345. doi. 10.1177/0956462416641816.
7. Bittencourt-Sampaio ALS, De Sousa-Vargas TJ, Pedreira-Nunes A, Akel-Mameri AC, et al. Seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(6): 1061-74. doi. 10.1590/s0365-05962011000600002.
8. Gupta A, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J EADV* 2004; 18: 13-26. doi. 10.1111/j.1468-3083.2004.00693.x.
9. Ruiz-Arriaga LF, Arenas R, Vega-Sánchez DC, Asz-Sigall D, et al. Seborrheic dermatitis: Three novel trichoscopic signs and its correlation to *Malassezia* sp. colonization. *Skin Appendage Disord* 2019; 5: 288-292. doi. 10.1159/000497782.
10. Wikramanayake TC, Borda LJ, Miteva M, Paus R. Seborrheic dermatitis- Looking beyond *Malassezia*. *Exp Dermatol* 2019; 28: 991-1001. doi. 10.1111/exd.14006.
11. Schechtman RC, Midgley G, Hay RJ. HIV disease and *Malassezia* yeasts: a quantitative study of patients presenting with seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 133: 694-698. doi. 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02740.x.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Efecto del ácido omega 3 como inmunomodulador y reductor de complicaciones perioperatorias

Effect of omega 3 fatty acids as immunoregulator and reductor of complications in surgery patients.

José Luis Bizueto-Monroy,¹ Yasshid León-Mayorga,² Ivonne González-Espinosa,¹ Jacqueline López-Gil,³ Benigno Linares-Segovia⁴

Resumen

OBJETIVO: Evaluar el efecto de la administración complementaria oral de ácido omega 3 en adultos con indicación de cirugía mayor urgente y electiva en la frecuencia de complicaciones perioperatorias, incidencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y los valores de proteína C reactiva (PCR).

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio clínico, con distribución al azar simple, en el que se distribuyeron al azar pacientes entre grupo control (sin administración complementaria) y grupo de estudio (con administración complementaria). La administración complementaria consistió en 3 g al día de omega 3 vía oral, desde 24 horas antes del evento quirúrgico hasta 72 horas después. La incidencia de complicaciones se evaluó con la escala de Clavien-Dindo, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de acuerdo con los criterios de la ACCP/SCCM y los valores de PCR por inmunoturbidimetría.

RESULTADOS: Se incluyeron 101 pacientes. La administración complementaria de omega 3 generó menor frecuencia de complicaciones posquirúrgicas graves (II-V), independientemente del tipo de procedimiento. Los pacientes tratados tuvieron tendencia a la disminución del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con estabilidad en los valores de PCR antes y después de la cirugía. Los valores de PCR mayores de 6.7 mg/L se asociaron con complicaciones posquirúrgicas. Hubo disminución de la estancia hospitalaria como efecto de la administración complementaria.

CONCLUSIONES: Se identificaron efectos favorables cuantificables con la administración oral de omega 3 como potencial inmunomodulador y reductor de complicaciones perioperatorias.

PALABRAS CLAVE: Omega 3; síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; administración complementaria; cirugía electiva.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the effect of oral omega 3 supplementation in adults with indication of major urgent and elective surgery on the frequency of perioperative complications, incidence of systemic inflammatory response syndrome and C-reactive protein (CRP) values.

MATERIALS AND METHODS: A clinical, simple random study was done with patients that were randomized between control group (without supplementation) and study group (with supplementation). The supplementation consisted of 3 g/day of omega 3 orally, from 24 hours prior to the surgical event to 72 hours after. The incidence of complications was assessed with the Clavien-Dindo scale, the systemic inflammatory response syndrome according to the ACCP/SCCM criteria and the CRP values were determined by immunoturbidimetry.

¹ Departamento de Cirugía General, Hospital General de Zona núm. 3, Instituto Mexicano del Seguro Social, Jesús María, Aguascalientes, México.

² Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

³ Práctica privada, Hospital ABC, Ciudad de México.

⁴ Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato, México.

Recibido: 24 de noviembre 2019

Aceptado: 14 de febrero 2020

Correspondencia

José Luis Bizueto Monroy
bizuetomjl@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Bizueto-Monroy JL, León-Mayorga Y, González-Espinosa I, López-Gil J, Linares-Segovia B. Efecto del ácido omega 3 como inmunomodulador y reductor de complicaciones perioperatorias. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 188-195. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3710>



RESULTS: There were included 101 patients. The use of omega 3 generated a lower frequency of serious postoperative complications (II-V), regardless of the type of procedure. The supplemented patients showed a tendency to present less systemic inflammatory response syndrome and their values of CRP remained stable before and after surgery. CRP values > 6.7 mg/L were associated with postoperative complications. There was a decrease in length hospital stay due to the effect of supplementation.

CONCLUSIONS: Positive quantifiable effects were identified with the oral use of omega 3 as potential immunoregulator and reductor of perioperative complications.

KEYWORDS: Omega 3; Systemic inflammatory response syndrome; Supplementation; Elective surgery.

ANTECEDENTES

El trauma quirúrgico como causa de respuesta inflamatoria sistémica desencadena en el paciente una serie de cambios metabólicos, renales, pulmonares e inmunológicos. Lo anterior provoca aumento del catabolismo, inmunosupresión, íleo, daño renal e hipoxia,^{1,2} incrementando la prevalencia de complicaciones (infección de herida quirúrgica, absceso abdominal, neumonía, infección de vías urinarias, fuga de anastomosis intestinal y desnutrición), la mortalidad y los costos de estancia hospitalaria.^{3,4}

Debido al efecto negativo de la desnutrición en el paciente quirúrgico, en la última década se ha estudiado la complementación nutricional con omega 3 y aminoácidos en pacientes oncológicos y con enfermedades cardiovasculares, demostrando su efecto positivo en la morbilidad posquirúrgica al modificar la función inmunológica y disminuir las concentraciones de marcadores inflamatorios, mediante la reducción de la producción de especies reactivas de oxígeno,⁵⁻⁹ además de proveer nutrientes clave para el mantenimiento de las funciones de los linfocitos T al integrarse a la membrana celular.²⁻⁵

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 son ácidos grasos esenciales con doble enlace en el tercer átomo de carbono del extremo metilo de la cadena. Desde el punto de vista nutricional, su ingesta es importante porque no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano. Al ser consumidos en dosis de un gramo al día, el ácido linoleico, eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) han mostrado los siguientes efectos: competir bioquímicamente con los ácidos grasos omega 6 y su efecto proinflamatorio; inhibir los receptores tipo Toll 2, 3 y 4, asociados con la vía de señalización celular proinflamatoria; síntesis de resolvina y neuroprotectina, que son metabolitos relacionados con la inhibición de la migración de células inflamatorias y neuroprotectores ante el estrés oxidativo, respectivamente.⁷ En suma, su efecto inflamatorio se traduce en disminuir los efectos de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1 β (IL-1 β), proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6) y del factor de transcripción nuclear B (NF-B),^{6,8,9} además de la disminución de la producción *in vitro* de IL-6 e IL-8 de las células endoteliales.⁶

En los pacientes sometidos a cirugía mayor se sabe que la administración de ácidos grasos

omega 3 modifica la respuesta inflamatoria estimulando la síntesis de glucógeno en el músculo, modulando la actividad enzimática de la súper óxido dismutasa y catalasa,^{8,9,10} y atenuando los efectos mediados por la interleucina 6.¹¹

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la administración complementaria oral de ácido omega 3 en adultos con indicación de cirugía mayor urgente y electiva en la frecuencia de complicaciones perioperatorias, incidencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y los valores de proteína C reactiva (PCR).

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo clínico, con distribución al azar simple, en los derechohabientes mayores de 18 y menores de 65 años de edad pertenecientes al Servicio Médico de Petróleos Mexicanos del Hospital Regional de Salamanca, Guanajuato, desde octubre 2016 a febrero 2017, que requirieron cirugía mayor electiva y urgente en las distintas especialidades y subespecialidades.

Se calculó un tamaño de muestra de 46 sujetos por grupo con un 10% de excedente para encontrar una diferencia en la frecuencia de complicaciones del 52%, cuando la frecuencia de complicaciones reportada en estudios similares es del 80%, con alfa de 0.05, beta 0.2 y potencia estadística de 0.8. Se excluyeron del estudio los pacientes con antecedente de reacción alérgica al ácido omega 3, enfermedad renal crónica KDOQI IV y V, enfermedad hepática Child-Pugh C, alteraciones en la coagulación, consumo de esteroides o ácido omega 3 siete días previos al estudio. Se eliminaron los participantes trasladados a otra unidad hospitalaria, con información incompleta o quienes tuvieron reacción alérgica al ácido omega 3.

Los participantes se distribuyeron al azar entre el grupo control (sin administración complementaria

con ácido omega 3) y el grupo de estudio (con administración complementaria de ácido omega 3). Los pacientes del grupo de estudio recibieron por vía oral 3 g al día de ácido graso omega 3, desde 24 horas previas al evento quirúrgico hasta 72 horas después.

Para conocer los antecedentes médico-quirúrgicos y la antropometría (peso y talla), se realizó la historia clínica completa, de acuerdo con los protocolos establecidos del servicio de Cirugía y Anestesiología locales, y se registró en el expediente electrónico del hospital. La toma de signos vitales fue realizada por el personal de enfermería diariamente. La incidencia de complicaciones se evaluó con la escala de Clavien-Dindo¹² por el servicio de cirugía general. Las complicaciones de los pacientes se reportaron y clasificaron durante la estancia hospitalaria o en el seguimiento en consulta externa. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se evaluó de acuerdo con la definición y criterios de la ACCP/SCCM (*American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*), por el servicio de cirugía general.¹³ Para determinar las concentraciones séricas de leucocitos, bandas y PCR se tomó una muestra sanguínea dentro de las 24 horas previas al procedimiento y 72 horas después de la intervención quirúrgica por parte del servicio de laboratorio clínico. Los valores de PCR se determinaron por inmunoturbidimetría de acuerdo con las indicaciones específicas del kit CRPLX® C-reactive protein (Latex), referencia 20764930 322 de Roche®. Los datos se analizaron mediante pruebas χ^2 y t de Student de acuerdo con el tipo de variable, usando los programas de estadística SPSS versión 15 y NCSS 2004 para Windows®.

RESULTADOS

Se estudiaron 101 pacientes entre 18 y 65 años (49.6 ± 13.4), 51 pacientes (50.5%) del grupo control y 50 (49.5%) del grupo de estudio. La mayoría ingresó a los servicios de Cirugía Gene-



ral (64.1%), Oncología (17.8%), Traumatología y Ortopedia (6.9%), Urología y Cirugía Vascul ar (3%) y Neurocirugía (1%). El 69.3% de los pacientes se sometió a cirugía electiva y 30.7% a cirugía urgente, sin diferencia ($p = 0.07$). No se observó diferencia significativa en la distribución de la población por sexo, edad, riesgo anestésico e índice de masa corporal. La evolución perioperatoria fue similar en ambos grupos; sin diferencia en el tipo de anestesia, tiempo quirúrgico, ni cantidad de sangrado. La estancia hospitalaria fue significativamente menor en el grupo de intervención con diferencia de 1.7 días. **Cuadro 1**

En relación con las complicaciones perioperatorias, solo 11 pacientes (22%), 9 (18%) del grupo control y 2 (4%) del grupo estudio, tuvieron complicaciones graves ($\chi^2 = 4.83$, $p = 0.02$) de acuerdo con la clasificación de Clavien-Dindo (**Cuadro 2**). El análisis de riesgo mostró que la administración de omega 3 redujo la frecuencia de complicaciones (RR = 0.22, IC95% 0.05-0.92), con disminución del riesgo del 77% (RR = 0.77, IC95% 0.08-0.95). Los resultados muestran que se requiere tratar a 7 pacientes con ácido omega 3 para evitar un caso de complicación (NNT = 7, IC95% 4-34).

Los pacientes que recibieron complementos de ácidos grasos omega 3 tuvieron menor incidencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica después de la cirugía (grupo control: 13.7%, grupo de estudio: 4%), con tendencia a diferir ($p = 0.08$, **Cuadro 3**). En el análisis de las concentraciones de proteína C reactiva, el grupo control mostró incremento en las concentraciones de PCR ($p = 0.001$), a diferencia del grupo tratado con omega 3 en el que se mantuvieron constantes ($p = 0.86$, **Cuadro 4**). La prueba *post hoc* de Tukey mostró que en el grupo tratado con omega 3, las concentraciones de PCR fueron significativamente menores a las del grupo control ($p = 0.005$). Las concentraciones de PCR

Cuadro 1. Datos demográficos de los pacientes

Variable	Grupos		p
	Control (n = 51)	Estudio (n = 50)	
Sexo (H/M)	22/29	25/25	0.37
Edad (años)	48.6 ± 14.1	50.6 ± 12.6	0.45
Cirugía (%)			0.07
Electiva	78.4	60	
Urgente	21.6	40	
ASA (%)			0.05
1	29.4	12	
2	52.9	74	
3	17.6	14	
IMC (%)			0.27
Bajo peso	0	0	
Normal	33.3	20	
Sobrepeso	31.4	42	
Obesidad I	31.4	26	
Obesidad II	3.9	10	
Obesidad III	0	2	
Tipo de anestesia (%)			0.2
Peridural	5.9	6	
Subdural	27.5	36	
General	66.7	52	
Bloqueo	0	6	
Tiempo quirúrgico (min)	90 (80-120)	92 (90-120)	0.46
Sangrado (mL)	30 (20-80)	50 (30-60)	0.11
Estancia hospitalaria (días)	5.3 (4-6.5)	3.6 (2.8-4.4)	0.02

PCR: proteína C reactiva; ASA: *American Society of Anesthesiologists*; IMC: índice de masa corporal; H: hombre; M: mujer.

fueron más altas en el grupo control (11.1, 6-22) en relación con el grupo de estudio (1.9, 1.1-3; $p = 0.001$). El análisis de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), o representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad para relacionar las concentraciones de proteína

Cuadro 2. Frecuencia de complicaciones según la escala Clavien Dindo

Clavien Dindo	Grupos	
	Control n = 51 (%)	Estudio n = 50 (%)
I	42 (82.4)	48 (96%)
Id	1 (2)	0
II	4 (7.8)	1 (2)
IV	2 (3.9)	1 (2)
V	2 (3.9)	0

Cuadro 3. Frecuencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica antes y después de la cirugía

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (%)	Grupos		p
	Control (n = 51)	Estudio (n = 50)	
Prequirúrgico	25.5	36	0.25
Posquirúrgico	13.7	4	0.08

Cuadro 4. Concentraciones de PCR antes y después de la cirugía

PCR (mg/L)	Grupos	
	Control (n = 51)	Estudio (n = 50)
Prequirúrgico	0.4 (0.3-0.8)	0.4 (0.2-0.5)
Posquirúrgico	5.4 (3-8.9)	0.7 (0.4-1.5)
Diferencia de medias	6.2 (4.1-8.2)	0.11 (-1.4-1.1)
p	0.001	0.86

C reactiva y la frecuencia de complicaciones posquirúrgicas, mostró que un valor de PCR igual o superior a 6.7 mg/L se asocia con complicaciones perioperatorias, con sensibilidad de 0.75, especificidad de 0.73, valor predictivo negativo de 0.95 y valor predictivo positivo de 0.27. **Figura 1**

Por último, se realizaron las gráficas de caja y bigote de ambos grupos comparando las concen-

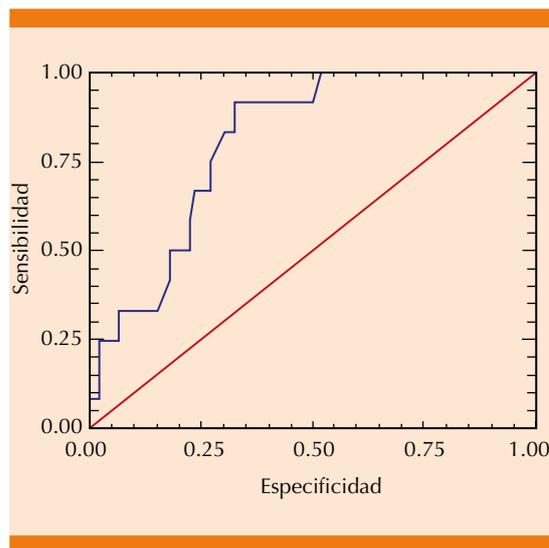


Figura 1. Curva ROC para concentraciones de proteína C reactiva como predictor de complicaciones posquirúrgicas. Los valores de proteína C reactiva superiores a 6.7 mg/L se asocian con complicaciones posquirúrgicas.

traciones séricas de PCR pre y posquirúrgicas, observándose mayor densidad de valores atípicos en el grupo de intervención (**Figura 2**), probablemente por una mayor cantidad de pacientes en la categoría de cirugía urgente. Asimismo, los valores del rango intercuartil del grupo de intervención son menores en comparación con los del grupo control (**Figura 3**), principalmente después del evento quirúrgico.

DISCUSIÓN

El paciente sometido a cirugía mayor es susceptible de padecer malnutrición antes y después del evento quirúrgico, lo que puede incrementar la incidencia de complicaciones. Una intervención nutricional adecuada puede influir en el pronóstico y la evolución del paciente. A pesar de su baja especificidad, la proteína C reactiva tiene buena sensibilidad para la detección de complicaciones posoperatorias.¹⁴

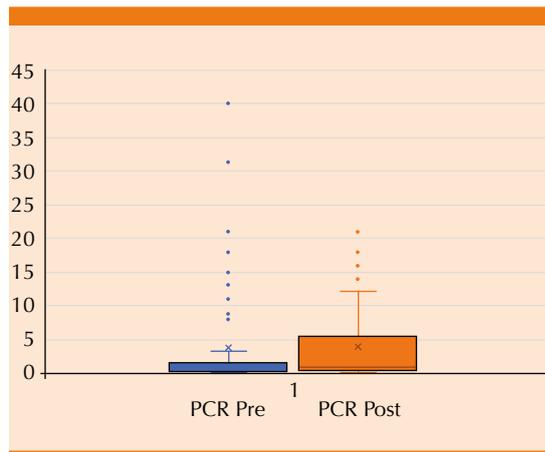


Figura 2. Gráfica de caja y bigote para las concentraciones séricas de PCR pre y posquirúrgicas del grupo de intervención.

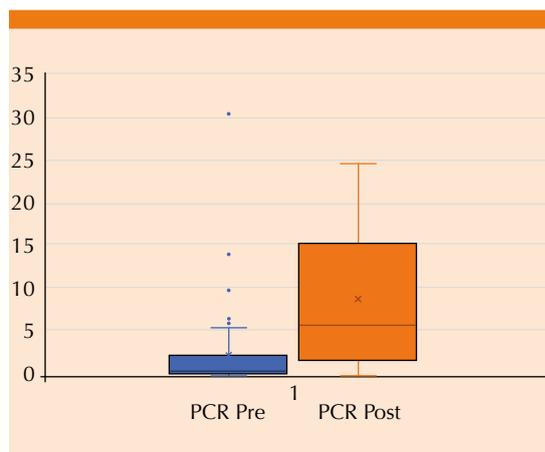


Figura 3. Gráfica de caja y bigote para las concentraciones séricas de PCR pre y posquirúrgicas del grupo control.

Tepaske y su grupo demostraron disminución de la respuesta inflamatoria durante el perioperatorio tras la ingesta de ácidos grasos omega 3 durante cinco o más días en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, mediante el descenso de la concentración sérica de interleucina 6.¹¹ A pesar de no haber determinado las concentraciones séricas de este marcador de inflamación, en nuestro

estudio pudo demostrarse disminución de la concentración sérica de PCR como marcador de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes sometidos a tratamiento con inmunonutrición.

Aida y colaboradores demostraron la modificación clínica de la respuesta inflamatoria sistémica y la gravedad de las complicaciones en pacientes a quienes se les realizó pancreatoduodenectomía.³ A pesar de que en nuestro estudio no se obtuvieron los mismos resultados, las concentraciones de PCR en el grupo de intervención disminuyeron significativamente, en comparación con las de los pacientes que no recibieron ácidos grasos omega 3. Es probable que esta discrepancia entre los resultados se explique por la diferencia de sensibilidad de una prueba clínica con la de una sérica. El análisis de los valores de PCR permitió establecer como punto de corte 6.7 mg/L como posible predictor de complicaciones, a diferencia del estudio de Holl y su grupo, en el que más de la mitad de los pacientes con infección de herida quirúrgica tuvieron valores superiores a 12.5 mg/L.¹⁵

En el estudio de Kudsk se demostró el efecto benéfico de la inmunonutrición en la reducción de complicaciones infecciosas en el paciente traumatizado.¹⁶ Nuestra muestra de pacientes no incluyó pacientes con traumatismo, pero sí individuos a quienes se les practicó cirugía urgente, que tienen un grado de respuesta inflamatoria sistémica mayor que en el caso de procedimientos electivos.

En nuestra investigación se demostró una disminución en la mediana de la estancia hospitalaria en los pacientes del grupo de intervención de incluso dos días, en oposición al estudio de Tepaske y su grupo, en el que no se apreció una diferencia estadísticamente significativa.¹¹

La validez de los resultados de nuestro estudio podría incrementarse con la inclusión de otros

marcadores de respuesta inmunológica, como la relación Th1/Th2, epítopes HLA, interleucina 6 sérica y concentración de omega 3 en leucocitos, como lo hicieron los grupos de Aida³ y Tepaske.¹¹ Es necesario comprobar la inocuidad de la administración de ácidos grasos omega 3 en las pruebas de función hepática y el perfil de coagulación, además de sus efectos benéficos, como lo denotaron en su estudio Ma y su grupo.¹

CONCLUSIONES

La administración enteral de ácido omega 3 (3 g/día, desde 24 horas previo al evento quirúrgico hasta 72 horas después) generó menor frecuencia de complicaciones posquirúrgicas graves (II-V) de acuerdo con la escala Clavien-Dindo durante el perioperatorio en pacientes sometidos a cirugía mayor electiva o urgente, independientemente del tipo de procedimiento. Asimismo, los pacientes tratados con omega 3 tuvieron tendencia a la disminución del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en relación con los pacientes no tratados. En adición, se observó estabilidad en las concentraciones de proteína C reactiva antes y después de la cirugía en pacientes tratados con omega 3 en comparación con el grupo control. Los valores de PCR superiores a 6.7 mg/L se asociaron con complicaciones posquirúrgicas. Por último, se observó disminución de la estancia hospitalaria como efecto de la administración complementaria de ácidos grasos omega 3. En resumen, los hallazgos de este estudio permiten identificar efectos favorables cuantificables con la administración oral de omega 3 como potencial inmunomodulador y reductor de complicaciones perioperatorias en pacientes sometidos a cirugía mayor electiva o urgente.

Agradecimientos

Al Departamento de Cirugía del Hospital Regional de PEMEX de Salamanca, Guanajuato, por todo el apoyo otorgado durante el estudio.

REFERENCIAS

1. Ma CJ, Wu JM, Tsai HL, Huang CW, et al. Prospective double-blind randomized study on the efficacy and safety of an n-3 fatty acid enriched intravenous fat emulsion in postsurgical gastric and colorectal cancer patients. *Nutr J* 2015; 14 (1): 1-12.
2. Zhu X, Herrera G, Ochoa JB. Immunosuppression and infection after major surgery: A nutritional deficiency. *Crit Care Clin [Internet]* 2010; 26 (3): 491-500. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2010.04.004>.
3. Aida T, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surg (United States) [Internet]* 2014; 155 (1): 124-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2013.05.040>.
4. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open Gastrointestinal Surgery. *Ann Surg* 2012; 255 (6): 1060-8.
5. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. N-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care* 2012; 16 (5): R184. doi. 10.1186/cc11668.
6. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 2015; 1851 (4): 469-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.010>.
7. Im DS. Functions of omega-3 fatty acids and FFA4 (GPR120) in macrophages. *Eur J Pharmacol* 2016; 785: 36-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.094>.
8. Wang J, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ. Superiority of a fish oil-enriched emulsion to medium-chain triacylglycerols/long-chain triacylglycerols in gastrointestinal surgery patients: A randomized clinical trial. *Nutrition* 2012; 28 (6): 623-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.004>.
9. Tian T, Zhao Y, Huang Q, Li J. N-3 polyunsaturated fatty acids improve inflammation via inhibiting sphingosine kinase 1 in a rat model of parenteral nutrition and CLP-induced sepsis. *Lipids* 2016; 51 (3): 271-8. doi. 10.1007/s11745-016-4129-x.
10. Ahmed AA, Balogun KA, Bykova NV, Cheema SK. Novel regulatory roles of omega-3 fatty acids in metabolic pathways: A proteomics approach. *Nutr Metab*. 2014; 11 (1): 6. doi. 10.1186/1743-7075-11-6.
11. Tepaske R, Te Velthuis H, Oudemans-van Straaten HM, Heisterkamp SH, et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358 (9283): 696-701. doi. 10.1016/s0140-6736(01)05836-6.



12. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240 (2): 205-13. doi. 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
13. American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 864-74.
14. Pedrazzani C, Moro M, Mantovani G, Lazzarini E, et al. C-reactive protein as early predictor of complications after minimally invasive colorectal resection. *J Surg Res [Internet]* 2017; 210 (0): 261-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2016.11.047>.
15. Holl S, Fournel I, Orry D, Facy O, et al. Should CT scan be performed when CRP is elevated after colorectal surgery? Results from the inflammatory markers after colorectal surgery study. *J Chir Viscerale* 2017; 154 (1): 5-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2016.07.003>.
16. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, Brown RO, et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma: An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996; 224 (4): 531-43. doi. 10.1097/00000658-199610000-00011.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems (OJS)* que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Características clínicas y microbiológicas de pacientes con pie diabético*

Clinical and microbiological characteristics of patients with diabetic foot.

Pedro Mendoza-Martínez,¹ Paloma Almeda-Valdés,² Marcela Janka-Zires,² Francisco Javier Gómez-Pérez²

Resumen

ANTECEDENTES: El pie diabético es un grupo de síndromes en los que la neuropatía, isquemia e infección producen una lesión tisular, morbilidad y daño. La osteomielitis es una complicación frecuente que, incluso en el 66% de los casos se asocia con amputación.

OBJETIVO: Conocer las características clínicas y la microbiología de la osteomielitis en pie diabético de biopsias óseas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio ambispectivo y observacional consistente en la revisión de los datos asentados en los expedientes de pacientes con diagnóstico de pie diabético atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre junio de 2016 y junio de 2019.

RESULTADOS: Se estudiaron 77 expedientes completos de pacientes con diagnóstico de pie diabético atendidos de primera vez, 43 correspondieron a hombres con mediana de 60 años de edad. 59 pacientes tenían úlcera y 14 pacientes sufrieron la amputación. Las variables asociadas con amputación fueron: sexo masculino ($p = 0.05$), velocidad de sedimentación globular ($p < 0.0010$), proteína C reactiva ($p = 0.004$), leucocitosis ($p = 0.001$) y la ausencia del pulso poplíteo, tibial posterior y pedio en la exploración ($p = 0.002$, 0.002 y 0.0 , respectivamente).

CONCLUSIONES: Los pacientes masculinos, con pulsos no palpables o disminuidos de la extremidad afectada, con úlcera PEDIS 4, marcadores de inflamación y deformidad de Charcot requieren vigilancia estrecha, por el riesgo asociado de amputación.

PALABRAS CLAVE: Pie diabético; síndromes; isquemia; morbilidad; osteomielitis; amputación; palpación; úlcera; infección polimicrobiana.

Abstract

BACKGROUND: Diabetic foot is a group of syndromes in which neuropathy, ischemia and infection produce tissue injury, morbidity and damage. Osteomyelitis is a frequent complication that, even in 66% of cases, is associated with amputation.

OBJECTIVE: To know the clinical characteristics and microbiology of osteomyelitis in diabetic foot of bone biopsies at National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán in Mexico City.

MATERIALS AND METHODS: Ambispective, observational study consisting of a review of the data in the records of patients with a diagnosis of diabetic foot treated at the National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán (Mexico City) between June 2016 and June 2019.

RESULTS: Seventy-seven complete records of patients with a diagnosis of diabetic foot treated for the first time were studied, 43 were men with a median age of 60 years. Fifty-nine patients had ulcers and 14 patients suffered amputation. The variables associated with amputation were male sex ($p = 0.05$), erythrocyte sedimentation rate

* Esta investigación forma parte de la tesis para obtener el Diploma del Curso de posgrado de Alta Especialidad en Diabetes y Metabolismo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

¹ Médico endocrinólogo, Departamento de Endocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

² Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: 21 de julio 2020

Aceptado: 10 de agosto 2020

Correspondencia

Pedro Mendoza Martínez
pedroyvero@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Mendoza-Martínez P, Almeda-Valdés P, Janka-Zires M, Gómez-Pérez FJ. Características clínicas y microbiológicas de pacientes con pie diabético. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 196-211. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.4563>



($p < 0.0010$), C-reactive protein ($p = 0.004$), leukocytosis ($p = 0.001$) and the absence of popliteal, posterior tibial and pedial pulses on examination ($p = 0.002$, 0.002 and 0.0 , respectively).

CONCLUSIONS: Male patients, with non palpable or diminished pulses of the affected limb, a clinical presentation of a PEDIS 4 ulcer, markers of inflammation present and Charcot deformity require close monitoring, due to the risk associated with amputation.

KEYWORDS: Diabetic food; Syndromes; Ischemia; Morbidity; Osteomyelitis; Amputation; Palpation; Ulcer; Polymicrobial infection.

ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud define al pie diabético como “un grupo de síndromes en los que la neuropatía, la isquemia y la infección conducen al daño tisular, que resulta en morbilidad y posible infección”.¹ En México, a pesar de la amplia difusión de las medidas preventivas y cuidados de los pies, son complicaciones frecuentes en los diabéticos. De acuerdo con los resultados arrojados en las dos últimas encuestas nacionales de salud 2012 y 2016 la prevalencia de úlceras aumentó de 7.2 al 9.1% y la cantidad de amputaciones se incrementó de 2 a 5.5%. Hace poco, se identificó un repunte de las amputaciones no traumáticas en pacientes jóvenes con diabetes de 43 a 50%. Entre las causas más frecuentes de amputación está la osteomielitis, una complicación frecuente de las úlceras infectadas que ocurre incluso hasta en 66% de los casos.^{2,3}

Las complicaciones del pie diabético siguen siendo el principal motivo de amputación de extremidades inferiores.⁴ En la mayoría de los casos (alrededor de 85%) la aparición de una úlcera en un pie en riesgo precede a la amputación. Las úlceras neuropáticas se asocian con

una mortalidad a 5 años del 45% y del 47% después de una amputación.⁵

De acuerdo con el Consenso Internacional en Pie Diabético, una úlcera en pie diabético se define como una herida por debajo del tobillo en un paciente con diabetes, independientemente de su duración, debido a que suele desconocerse por la frecuente pérdida de la sensación protectora y deficiencia visual.⁶ Para la categorización de las úlceras derivadas de las complicaciones del pie diabético se han desarrollado sistemas de puntuación de gravedad basados en parámetros clínicos estandarizados de la herida: a) S(AD) SAD, que valora el tamaño (*size*) con área (*area*) y profundidad (*depth*), sepsis, arteriopatía y denervación, graduando cada parámetro de 0 a 3 de menor a mayor gravedad; b) PEDIS (*perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, and sensation*); c) DUSS (*Diabetic Ulcer Severity Score*) basado en la existencia o no de cuatro criterios de gravedad, valorando con un punto si se da dicho criterio y con cero si no está: ausencia de pulsos distales (1 punto), sondaje al hueso positivo (1 punto), úlcera localizada en cualquier parte del pie distinta de los dedos (1 punto) y la existencia de más de una úlcera (1 punto); y d) puntuación de la herida de Strauss,

que valora 5 parámetros y gradúa cada uno de ellos de 0 a 2. En este sentido, el Consenso Internacional del pie diabético del año 2003 clasifica la gravedad de la infección en cuatro grados (PEDIS): 1 (sin signos de infección), 2 (infección leve que afecta a la piel y el tejido subcutáneo), 3 (infección moderada con celulitis extensa o infección profunda), 4 (infección grave con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). La clasificación de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) es similar y se ha validado con valor pronóstico. A efectos prácticos, lo importante es saber qué infecciones pueden tratarse de manera ambulatoria con seguridad, cuáles requieren hospitalización porque amenazan la extremidad inferior y cuáles amenazan la vida y requieren un proceso ágil de toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas.

En general, se considera que existe una infección de carácter leve (grado 2 PEDIS) cuando una úlcera tiene, al menos, dos signos clínicos de inflamación local (supuración, eritema, dolor, sensibilidad, calor e induración) que no se extienden más allá de 2 cm alrededor de la úlcera, su profundidad no sobrepasa el tejido celular subcutáneo y no existen otras complicaciones o afectación sistémica. En esta situación no hay amenaza para la extremidad, aunque hay un riesgo de osteomielitis del 10-20%. La infección es moderada (grado 3 PEDIS) cuando, además de los dos signos clínicos de inflamación, tiene una o más de las siguientes características: celulitis mayor de 2 cm alrededor de la úlcera, signos de diseminación local (linfangitis y linfadenopatías) o alcanza los tejidos profundos: fascia superficial o tejido celular subcutáneo (fascitis necrosante), músculo (mionecrosis), articulación (artritis), hueso (osteomielitis) o tendón; siempre con estabilidad sistémica y metabólica. En estos casos se corre el riesgo de perder la extremidad. Sin embargo, éste es un grupo muy amplio que engloba un gran espectro de infecciones con distinto pronóstico matizado, además, por la

existencia o no de isquemia asociada. En él se pueden diferenciar, a su vez, dos subtipos de infección: 1) moderada-leve definida por la celulitis mayor de 2 cm limitada a la dermis, sin linfangitis ni isquemia crítica, que no requeriría hospitalización aunque sí una reevaluación temprana y 2) moderada-grave si la celulitis mayor de 2 cm se acompaña de linfangitis o de isquemia crítica, o se extiende profundamente, que sí necesitaría hospitalización. La infección grave (grado 4 PEDIS) reúne las características de un grado moderado y se acompaña de toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica (fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión, confusión, vómitos, leucocitosis, acidosis metabólica, hiperglucemia severa o uremia) y se considera una amenaza para la extremidad y para la vida.⁶⁻¹²

La osteomielitis es una complicación frecuente que incluso hasta en 66%² se asocia con amputación y muerte. La palabra osteomielitis deriva de tres palabras griegas: *osteon*, *myelos* e *itis* y hacen referencia a inflamación e infección del hueso y la médula ósea.¹³ En el pie diabético esta infección suele ocurrir por extensión desde una úlcera crónica contigua.¹⁴

El diagnóstico de osteomielitis en pacientes con pie diabético se inicia siempre con la sospecha clínica y la palpación del hueso a través de la úlcera con un estilete romo y estéril; el patrón de referencia es la confirmación microbiana por estudio histológico óseo o su cultivo. La imagen por resonancia magnética se considera el estudio imagenológico de elección; sin embargo, el acceso a estos estudios no siempre está disponible en hospitales de segundo y tercer nivel.

Microbiología

La microbiología de la osteomielitis en pie diabético suele ser polimicrobiana y, en casi todas las series, *Staphylococcus aureus* es el patógeno más común en muestras óseas. Otros



cocos grampositivos aislados con frecuencia son: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* beta hemolítico y *diphtheroides*. Entre las enterobacterias más comunes están *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus* spp, seguidas de *Pseudomonas aeruginosa*. La cantidad de anaerobios obligados (por lo general *Fingoldia magna*) depende del método de obtención y transporte de las muestras de fragmentos óseos. Es relevante el incremento de la prevalencia de bacterias multirresistentes, sobre todo *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y enterobacterias resistentes a carbapenémicos.^{4,10,15}

En países en desarrollo se reporta a los aerobios gramnegativos como los microorganismos aislados con más frecuencia,¹⁶ muy similar a lo que Cadima-Fernández y colaboradores identificaron en pacientes con pie diabético con osteomielitis atendidos entre 2012 y 2014 en el Instituto Nacional de la Nutrición. La microbiología más comúnmente identificada fue la polimicrobiana, con predominio de enterobacterias y enterococos. Un 56.9% de las enterobacterias identificadas fueron resistentes a ciprofloxacino y 39.2% fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido, mientras que un 54.5% de los aislamientos de *Staphylococcus* mostraron resistencia a la oxacilina.⁸

Por lo general, las bacterias implicadas en la osteomielitis del pie diabético provienen de la superficie; cuando se encuentran en los tejidos superficiales pueden diferir de las que infectan los tejidos profundos, sobre todo el hueso.^{8,15}

La osteomielitis es una infección frecuentemente asociada como causa de una evolución tórpida de úlceras neuropáticas en el pie de un diabético. Es una progresión de la infección

de tejidos blandos hacia el hueso proximal y es la causa más frecuente de amputación no traumática. Para el diagnóstico de la osteomielitis hay varios criterios y consensos. Enseguida se describe el más utilizado y adoptado en la práctica clínica.

Criterios diagnósticos para el diagnóstico de osteomielitis⁷

Diagnóstico confirmado (más allá de una duda razonable)

- Histología (+) y cultivo del hueso (+)
- Pus en el hueso durante la exploración quirúrgica
- Desprendimiento atraumático de fragmentos óseos de una úlcera
- Abscesos intraóseos en la resonancia magnética

Diagnóstico probable (más probable que no)

- Hueso esponjoso visible en una úlcera
- Resonancia magnética: edema óseo con otros signos de osteomielitis
- Muestra ósea con cultivo positivo, pero histología negativa o ausente
- Muestra ósea con histología positiva, pero cultivo negativo o ausente

Diagnóstico posible (baja probabilidad)

- Radiografía simple: destrucción cortical
- Resonancia magnética: edema óseo o cavidad
- Prueba positiva de sonda al hueso
- Cortical ósea visible

- Velocidad de sedimentación globular (VSG) mayor de 70 mm/h sin otra causa posible que la explique.
- Úlcera que no cura a pesar de la adecuada descarga de presión y perfusión luego de 6 semanas o úlcera de más de 2 semanas de duración con evidencia clínica de infección.

En la **Figura 1** se muestra un esquema de la probabilidad de osteomielitis según la cantidad de criterios coexistentes, y una guía general de la indicación de tratamiento conforme a esta probabilidad..

Tratamiento antibiótico

Los factores determinantes del éxito terapéutico en pacientes con osteomielitis incluyen: índice y extensión de la penetración del antibiótico en el tejido óseo. Ésta depende de las características farmacológicas, el grado de vascularización, las condiciones de los tejidos y la coexistencia de cuerpos extraños.¹⁷ El tratamiento antibiótico guiado en función del cultivo óseo se relaciona con mejor pronóstico.¹⁸

Un estudio prospectivo, metacéntrico, con asignación aleatoria, determinó que la duración del tratamiento antibiótico de 6 semanas vs 12 semanas es suficiente en pacientes con diabetes y con osteomielitis en quienes no se considera necesario el tratamiento quirúrgico.^{19,20,21}

En México, un estudio descriptivo de muestras de tejido profundo de pacientes con heridas infectadas de pie diabético evidenció que hay mayor proporción de bacilos gramnegativos y alta tasa de resistencia a antibióticos en relación con los estudios de países industrializados.^{3,20} Otro estudio reveló los mismos hallazgos y resaltó la aportación del cultivo con hisopo en el diagnóstico microbiológico del pie diabético.²²

El objetivo del estudio fue conocer las características clínicas y la microbiología de la osteomielitis en pie diabético de biopsias óseas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio ambispectivo y observacional consistente en la revisión de los datos asentados en los

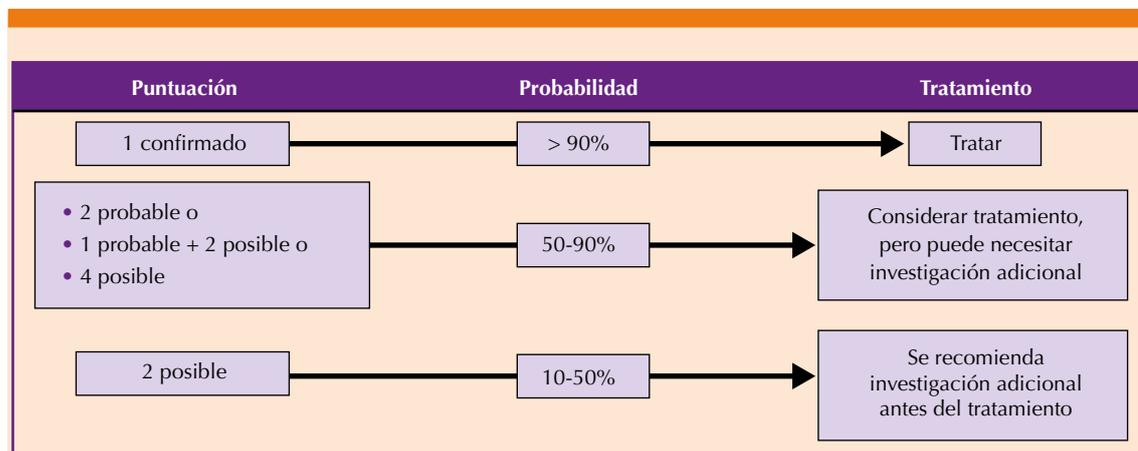


Figura 1. Esquema de la probabilidad de osteomielitis según la cantidad de criterios coexistentes. Modificada de la referencia 7.



expedientes de pacientes con diagnóstico de pie diabético atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre junio de 2016 y junio de 2019. Se recopilaron los datos de los expedientes físicos y electrónicos de pacientes cuya nota médica mencionara ser de primera vez para la consulta de pie diabético.

Todas las pruebas de laboratorio se analizaron en el laboratorio central del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

La hemoglobina glucosilada se determinó con el equipo D-100 BIORAD certificado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) con valor de referencia normal hasta 6.5%.

La evaluación de la función renal se efectuó con la determinación de la relación albúmina-creatinina. Se definió normoalbuminuria a una relación albúmina-creatinina menor de 30 mg/g, microalbuminuria a una relación albúmina-creatinina entre 30 y 299 mg/g y macroalbuminuria a una relación albúmina-creatinina mayor de 300 mg/g.

Los marcadores de inflamación medidos en la primera consulta incluyeron: velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) ultrasensible y cuenta leucocitaria.

La sensibilidad se evaluó con la prueba de monofilamento (Semmes-Wenstein) aplicada en 8 puntos en ambos pies y con la prueba de vibración con un diapasón de 128 Hz colocado en la falange del primer dedo de ambos pies.

La circulación distal se evaluó con la palpación de los pulsos poplíteo, tibial, pedio y con el índice tobillo-brazo. Se clasificó normal la medición entre 0.9 y 1.2, no compresible mayor de 1.2 e insuficiente menor de 0.9.

Para la categorización de las úlceras derivadas de las complicaciones por pie diabético, se utilizó el sistema PEDIS. El tamaño de la úlcera se midió y calculó en cm^2 .

La osteomielitis se confirmó con la biopsia de hueso o revisión anatómo-patológica de la pieza amputada, o ambas.

Para las variables dimensionales con distribución paramétrica se efectuó un análisis descriptivo con medias y desviación estándar y para las variables dimensionales con distribución no paramétrica: mediana e intervalo intercuartil. Las variables categóricas se describieron con frecuencias. Se compararon las variables de interés entre el grupo de pacientes con el desenlace de amputación y sin el mismo utilizando prueba de χ^2 o U-Mann Whitney, según el tipo de variable. Se consideró un valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete SPSS versión 21.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se programaron 1803 consultas en 262 días hábiles (6.8 pacientes por día) y se atendieron 1236 (567 consultas no se encuentran en el expediente físico o electrónico debido a inasistencia del paciente o falta de nota médica). Debido a las necesidades del padecimiento, las consultas subsecuentes se programaron con un intervalo de entre 3 y 12 semanas. Se atendieron, en promedio, 4 a 5 pacientes por día (4.7/pacientes/día de consulta) con un tiempo de atención promedio de 50 minutos con una revisión integral de cada uno. Para el cuidado domiciliario de la úlcera se complementó con el apoyo de la consulta de heridas y estomas a través del adiestramiento del paciente y los familiares.

Del total de expedientes identificados 16 se atendieron sin tener un diagnóstico relaciona-

do con pie diabético, de los 113 restantes, 36 expedientes revisados tuvieron menos del 80% de las variables de estudio, razón por la que se excluyeron del análisis. **Figura 2**

De los 77 expedientes con diagnóstico de pie diabético atendidos de primera vez, incluidos en el estudio, 43 correspondieron al sexo masculino y 34 al femenino, con promedio de edad de 60 años (20 a 92 años); 63 con diagnóstico de diabetes tipo 2 y 6 con diagnóstico de diabetes tipo 1 y 8 con diabetes tipo MODY (por sus siglas en inglés *maturity onset diabetes of the young*) o LADA (por sus siglas en inglés *latent autoimmune diabetes of the adult*). El tiempo promedio transcurrido a partir del diagnóstico de diabetes fue de 20.8 años (3 a 53 años), 28 pacientes reportaron tabaquismo de moderado a severo. El índice de masa corporal promedio, al momento de la

consulta, fue de 28.11 kg/m² (21.0-51.6 kg/m²). El resultado promedio de la hemoglobina glucosilada fue 8.9% (5.9%-15.3%). Se determinó la relación albúmina-creatinina en 71 pacientes, de los que 26 tenían normoalbuminuria, 22 microalbuminuria y 22 macroalbuminuria, el resto tenía tratamiento sustitutivo para enfermedad renal terminal.

La VSG fue mayor de 30 mm/h en 17 pacientes (23%), la PCR ultrasensible mayor de 1 mg/dL en 33.8% y se identificó leucitocitosis mayor de 11,000/mm³ en 9 (12%).

La alteración dinámica identificada con más frecuencia del pie afectado fue el arco caído (pie de Charcot variante aguda o crónica) en 38 pacientes; en 11 se documentó el pie con dedos en garra, *hallux valgus* combinado con cualquier

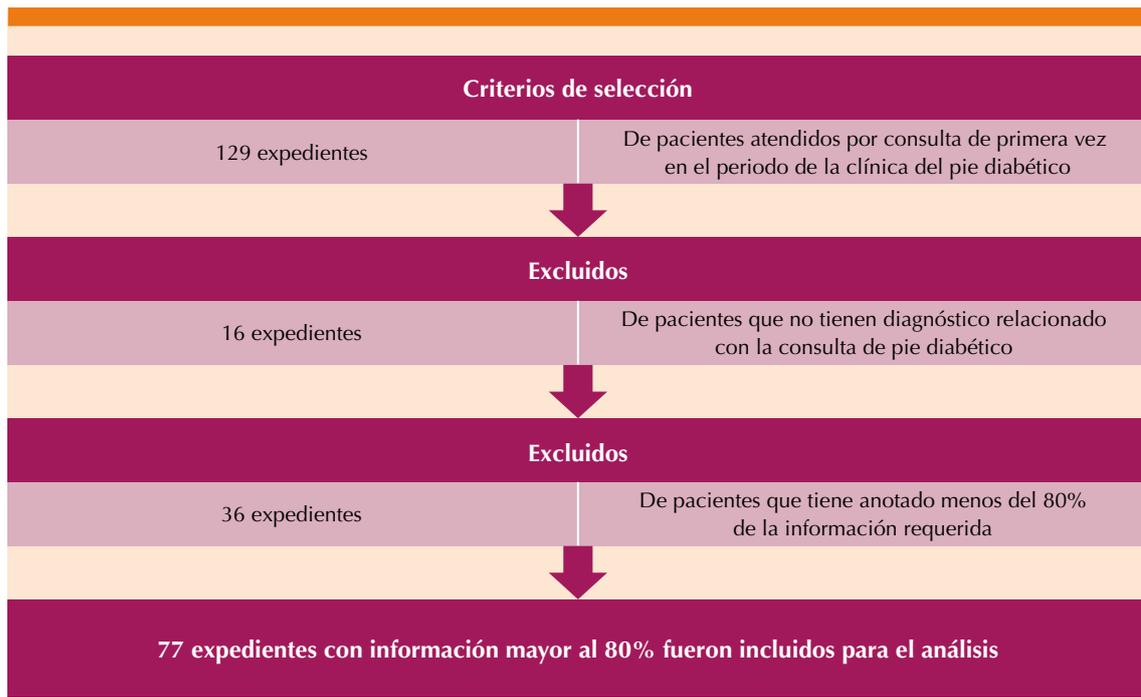


Figura 2. Metodología de selección de los casos estudiados.



otra alteración dinámica en 9 y solo en 19 no se reportó alguna alteración dinámica específica.

La hiperqueratosis, como característica asociada, se identificó en 67 pacientes, humedad interdigital en 18 y onicomiosis del pie afectado en 29. En el pie afectado se identificó una sensibilidad alterada en 59 pacientes y pérdida de la capacidad para detectar la vibración con diapasón de 128 Hz en 29 pacientes. En el pie contralateral la sensibilidad se observó alterada en 51 pacientes y la pérdida de detección de vibración en 17.

El índice tobillo-brazo se midió en la primera consulta en 40 pacientes de los que solo en 7 se encontró dentro de lo normal. En el pie contralateral se reportó pulso poplíteo palpable en 75 pacientes, pulso tibial en 68 y pulso pedio en 60 y un índice tobillo-brazo medido en 40 pacientes, de los que solo 13 se encontraron en límites normales.

En 18 pacientes no se identificó úlcera. En los 59 con úlcera, el tamaño se ubicó entre 0.5 y 3.6 cm² con diámetro máximo de 6 cm.

Para la categorización de las úlceras se utilizó el sistema PEDIS, determinado en la primera consulta donde se detectó la úlcera. Se clasificó en PEDIS 1 a 38 pacientes, PEDIS 2 a 28, PEDIS 3 a 13 y PEDIS 4 a 10.

Se documentó el antecedente de úlcera previa en el pie afectado o en el contralateral en 46 pacientes y se registró el antecedente de amputación o amputación durante el periodo de seguimiento, en el mismo pie o contralateral en 21 pacientes, en 13 de estos correspondió a una amputación transfalángica, en 6 a amputación transmetatarsiana, en 1 supracrondílea y en otro infracondílea.

En 20 expedientes se identificó la toma de biopsia y el reporte de cultivo óseo; de esos, 7

pacientes dieron positivo a *Enterococcus faecalis*, 6 a *Staphylococcus aureus*, 4 resistentes a meticilina, 2 tuvieron reporte de *Klebsiella pneumoniae* BLEE, 3 polimicrobiano y 2 reporte de cultivo negativo o contaminado. **Cuadro 1**

Para evaluar el uso de la plantilla o del calzado recomendado previo a la lesión, se efectuó una búsqueda en notas previas (si el paciente ya había tenido contacto previo con la consulta de pie diabético o en su consulta de origen) específicamente en referencia a la indicación y seguimiento de éste. En 38 pacientes se recomendó el uso de plantilla, en 29 el uso de plantilla y calzado ortopédico especial y en 9 pacientes el uso de bota de descarga (tipo Cast Walker en cualquier presentación) pero solo 34 pacientes siguieron la recomendación. En el resto de los expedientes revisados no se encontró la anotación durante el seguimiento en lo referente a si se llevó a cabo la recomendación. A ningún paciente se le recomendó bota de yeso de contacto total porque no se dispone de ella en la unidad.

Se requirió cirugía de amputación en 14 pacientes como parte del tratamiento en el periodo de estudio. Los factores predictivos de amputación se analizaron por separado. **Cuadro 2**

De entre las variables generales, el sexo masculino se asoció estrechamente con el desenlace de amputación ($p = 0.058$). La edad, el tiempo de diagnóstico de diabetes, tabaquismo, IMC y tipo de diabetes no tuvieron una asociación estadísticamente significativa ($p = 0.66, 0.46, 0.11$ y 0.41 , respectivamente).

Los marcadores de inflamación: VSG ($p = 0.001$), PCR ultrasensible ($p = 0.004$) y leucocitosis ($p = 0.001$) se asociaron significativamente con el desenlace de amputación. La hemoglobina glucosilada y la relación albúmina-creatinina no mostraron correlación de asociación ($p = 0.97$ y 0.559 , respectivamente).

Cuadro 1. Características clínicas, datos de laboratorio de los pacientes (continúa en la siguiente página)

Edad, años	60.1 (20-92)		
Mujeres	43 (55.8%)		
Hombres	34 (44.2%)		
Diabetes tipo 1	6 (7.8%)		
Diabetes tipo 2	63 (81.8%)		
Diabetes MODY	8 (10.4%)		
Tabaquismo			
Nunca	49 (63.6%)		
Leve	10 (13%)		
Moderado	10 (13%)		
Alto	8 (10.4%)		
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.1 (21.0-51.6)		
HbA1c (%)	8.91 (5.9-15.3)		
Relación albúmina-creatinina	7 NR		
< 30 mg/g	26 (35.6%)		
30-299 mg/g	22 (30.1%)		
> 300 mg/g	22 (30.1%)		
Velocidad de sedimentación globular			
< 30 mm/h	54 (74%)		
> 30 mm/h	17 (23.3%)		
Proteína C reactiva (PCR)			
< 1 mg/dL	47 (65.3%)		
> 1 mg/dL	25 (34.7%)		
Leucocitosis			
< 11,000 cel/mm ³	66 (88%)		
> 11,000 cel/mm ³	9 (12%)		
Características de los pies			
		Pie alterado	Pie contralateral
Pulso poplíteo	Presente	75 (97.4%)	75 (97.4%)
	Ausente	2 (2.6%)	1 (1.3%)
Pulso tibial	Presente	65 (84.4%)	68 (88.3%)
	Ausente	12 (15.6%)	8 (10.4%)
Pulso pedio	Presente	54 (70.1%)	60 (77.9%)
	Ausente	23 (29.9%)	16 (20.8%)
Índice tobillo braquial	< 0.9	16 (20.8%)	12 (15.6%)
	0.9-1.2	7 (9.1%)	13 (16.9%)
	> 1.2	17 (22.1%)	15 (19.9%)
Sensibilidad (monofilamento)	Presente	18 (23.4%)	25 (32.5%)
	Ausente	59 (76.6%)	51 (66.7%)

Cuadro 1. Características clínicas, datos de laboratorio de los pacientes (continuación)

Características de los pies			
		Pie alterado	Pie contralateral
Vibración	Presente	48 (62.3%)	59 (76.6%)
	Ausente	29 (37.7%)	17 (22.1%)
Alteración dinámica	Normal	19 (24.7%)	29 (37.6%)
	Arco caído	38 (49.3%)	29 (37.6%)
	Hallux	7 (9.2%)	7 (9.1%)
	Cavo	1 (1.3%)	0
	Garra	11 (14.2%)	11 (19.5%)
	Pie varo	1 (1.3%)	0
PEDIS	1	26 (33.7%)	
	2	28 (36.4%)	
	3	13 (16.9%)	
	4	10 (13.0%)	
Tratamiento ortopédico recomendado	Usar plantilla	38 (49.4%)	
	Usar calzado especial	29 (27.6%)	
	Usar bota de descarga	9 (11.7%)	
Apego a tratamiento ortopédico	Sí lo usó	34 (44.2%)	
	No lo usó	43 (55.8%)	
Amputación previa y durante el periodo de seguimiento	Sin amputación	56 (72.7%)	
	Transfalángica	13 (16.9%)	
	Metatarsiana	6 (7.8%)	
	Infracondílea	1 (1.3%)	
	Supracondílea	1 (1.3%)	
Hiperqueratosis	Presente	67 (87%)	
	Ausente	10 (13.0%)	
Úlcera previa	Presente	46 (59.7%)	
	Ausente	31 (40.3%)	
Manifestación de pie diabético	Con úlcera	59 (76.6%)	
	Sin úlcera	18 (23.4%)	
Tamaño de la úlcera, cm ²	1.31 (0.4-6)		
Profundidad de la úlcera, cm	0.55 (0.2-2.5)		
Onicomycosis	Presente	29 (37.6%)	
	Ausente	48 (62.4%)	
Humedad interdigital	Presente	18 (23.3%)	
	Ausente	58 (75.3%)	

Cuadro 2. Diferencias entre los pacientes sin amputación y con amputación

	Sin amputación (n = 63)		Con amputación (n = 14)		p*
	Mediana ± DE	Amplitud intercuartil	Mediana ± DE	Amplitud intercuartil	
Edad (años)	61.0 ± 14.4	13	62.5 ± 9.4	14	0.663
Años desde el diagnóstico de diabetes	20.0 ± 9.03	10	22.5 ± 9.9	16.75	0.224
IMC (kg/m ²)	28.3 ± 5.1	6.4	25.5 ± 3.2	7.13	0.111
Hemoglobina glucosilada (%)	8.5 ± 2.1	2.50	7.8 ± 1.8	1.55	0.970
Tamaño de la úlcera (cm ²)	1.00 ± 1.06	1.50	2.25 ± 1.7	2.75	0.006
Profundidad de la úlcera (cm)	0.50 ± 0.54	0.5	0.50 ± 0.43	0.5	0.044

* Prueba U de Mann-Whitney.

Los signos clínicos asociados con amputación fueron: ausencia de pulso poplíteo (14.3% en amputados vs 0% los no amputados, $p = 0.002$), pulso tibial posterior ausente (42.9% en amputados vs 9.5% de los no amputados, $p = 0.0029$), pulso pedio ausente (57.1% en amputados vs 9.5% no amputados, $p = 0.014$). El índice tobillo-brazo, la alteración de la sensibilidad y la pérdida de la capacidad para detectar la vibración con un diapasón de 128 Hz no demostraron significación estadística ($p = 0.1$, 0.8 y 0.2, respectivamente).

La manifestación clínica de la úlcera PEDIS 4 se asoció con amputación y se registró en 42.9% de los amputados vs 6.3% de los no amputados ($p < 0.0001$). La artropatía de Charcot, como factor de riesgo, mostró una tendencia a su asociación con el desenlace de amputación y se identificó en 50% de los casos con amputación vs 42.9% de los no amputados ($p = 0.059$). La hiperqueratosis, como parte de la úlcera o componente agregado al cuadro, el antecedente de úlcera, el apego al tratamiento ortopédico recomendado y a la onicomiosis identificada no tuvieron asociación significativa con el desenlace de amputación ($p = 0.55$, 0.11, 0.60 y 0.43, respectivamente). Por último, la humedad interdigital reportada mostró una tendencia a la asociación con el desenlace de amputación

(42.9% en amputados vs 19.4% de los no amputados, $p = 0.06$). **Cuadro 3**

DISCUSIÓN

La consulta del paciente con pie diabético es un espacio de atención médica dedicada, en su mayoría, a la revisión de pacientes diabéticos con alteraciones en el pie previamente identificadas en su unidad de origen y que ameritan de atención primaria, secundaria o terciaria. En el Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas se implementó en 1988, con la visión de prevenir la pérdida de la extremidad en pacientes con una úlcera establecida y para vigilar la cicatrización posquirúrgica de la amputación y reintegrar al paciente, lo más pronto posible, a su vida cotidiana y laboral correspondiente. Es un espacio de 8 horas a la semana dividido en dos días, en que la consulta médica es integral, en un consultorio habilitado para procedimientos de mínima invasión (curación, drenaje y toma de biopsias de hueso en caso de infección severa, con apoyo inmediato de los servicios de Angiología e Infectología). En esta consulta se hace un examen clínico completo que incluye la revisión sistemática de ambos pies, a manera de procedimiento integral preventivo en el que se registran los datos en el Sistema de Monitoreo Integral en Diabetes (SMID) para su posterior

Cuadro 3. Diferencias clínicas y de laboratorio entre pacientes amputados y no amputados (continúa en la siguiente página)

	Sin amputación (n = 63)		Con amputación (n = 14)		p*
	Núm.	%	Núm.	%	
Sexo					
Masculino	32	50.8	11	78.6	0.058
Femenino	31	49.2	3	21.4	
Tipo de diabetes					
Tipo 1	6	9.5	0	0	0.414
Tipo 2	50	79.4	13	92.9	
Otros tipos de diabetes	7	11.1	1	7.1	
Tabaquismo nulo					
Leve	7	11.1	3	21.4	0.466
Moderado	7	11.1	3	21.4	
Severo	7	11.1	1	7.1	
Relación albúmina/creatinina < 30 mg/g					
< 30 mg/g	23	36.5	3	21.4	0.559
30-300 mg/g	18	28.6	4	28.6	
> 300 mg/g	16	25.4	6	42.9	
VSG					
≤ 30 mm/h	49	81.7	5	38.5	0.001
> 30 mm/h	9	15.0	8	61.5	
PCR					
≤ 1 mg/dL	43	72.9	4	30.8	0.004
> 1 mg/dL	16	27.1	9	69.2	
Leucocitosis					
≤ 11,000 cél/mm ³	58	93.5	8	61.5	0.001
> 11,000 cél/mm ³	4	6.5	5	38.5	
Pulso poplíteo					
Presente	63	100	12	85.7	0.002
Ausente	0	0	2	14.3	
Pulso tibial posterior					
Presente	57	90.5	8	57.1	0.002
Ausente	6	9.5	6	42.9	
Pulso pedio					
Presente	48	76.2	6	42.9	0.014
Ausente	15	23.8	8	57.1	
Índice tobillo-brazo					
< 0.9	10	15.9	6	42.9	NR
0.9-1.2	7	11.1	0	0	
> 1.2	15	23.8	2	14.3	

Cuadro 3. Diferencias clínicas y de laboratorio entre pacientes amputados y no amputados (continuación)

	Sin amputación (n = 63)		Con amputación (n = 14)		p*
	Núm.	%	Núm.	%	
Sensibilidad					
Presente	15	23.8	3	21.4	0.849
Ausente	48	76.2	11	78.6	
Vibración					
Presente	41	65.1	7	50	0.292
Ausente	22	34.9	7	50	
Alteración dinámica del pie					
Normal	16	25.4	3	21.4	0.059
Arco caído (Charcote)	31	49.2	7	50	
Otros	16	25.4	4	28.4	
PEDIS					
1	24	38.1	2	14.3	< 0.0001
2	27	42.9	1	7.1	
3	8	12.7	5	35.7	
4	4	6.3	6	42.9	
Apego a tratamiento ortopédico					
Sí lo usa	27	42.9	7	50	0.623
No lo usa	36	57.1	7	50	
Hiperqueratosis					
Presente	57	90.5	10	71.4	0.550
Ausente	6	9.5	4	28.6	
Reporte de úlcera previa					
Presente	35	55.6	11	78.6	0.112
Ausente	28	44.4	3	21.4	
Manifestación clínica					
Con úlcera	46	73.0	13	92.9	0.113
Sin úlcera	17	27.0	1	7.1	

* Prueba de χ^2 .

análisis y propuesta de acciones para prevención y atención del paciente diabético.

Este proceso organizacional, actualmente robustecido (con una gran base de datos electrónicos), es muy importante para la salud pública de nuestro país debido a que el pie diabético es una

de las complicaciones más comunes asociada con la diabetes mellitus (ENSANUT 2016), en concordancia con estadísticas mundiales que revelan que, aproximadamente, del 15 al 25% de los pacientes resultarán con alguna manifestación clínica y que 6 de cada 10 tendrán una úlcera a lo largo de su vida. Esta situación clínica



se asocia con el control glucémico, tiempo de evolución y el sexo masculino (quizá por el tipo de calzado que usan en el trabajo, el poco tiempo que tienen para revisar los pies y no darle la importancia adecuada a la humedad interdigital, hiperqueratosis y las lesiones preulcerosas que, si se atienden oportunamente, pueden modificar la historia natural de la enfermedad).

En la ENSANUT 2012 se reportó que 47.6% (3 millones de pacientes) refirieron ardor, dolor o pérdida de la sensibilidad en las extremidades, 2% (128 mil pacientes) reportaron amputaciones. El mismo censo, efectuado en 2016, demostró que la coexistencia de úlcera en los miembros inferiores y la amputación no traumática fue la quinta principal complicación en pacientes con diabetes con un incremento de 7.2 a 9.1% y la cantidad de amputaciones aumentó del 2 al 5.4%.

En México hay dos estudios relevantes relacionados con pie diabético con los que pueden compararse nuestros resultados. Un estudio previo llevado a cabo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición en 631 pacientes hospitalizados entre los meses de enero de 1988 y enero del 2012²⁰ con diagnóstico de pie diabético y úlcera complicada reportó que 420 pacientes (66.5%) fueron intervenidos quirúrgicamente para amputación, como parte del tratamiento del pie diabético. Los autores no reportaron asociación estadística con la edad promedio de presentación (no amputados y amputados 59.14 ± 14 vs 62 ± 13.5 ; $p = 0.10$) y la hemoglobina glucosilada al momento del diagnóstico (no amputados y amputados 9.8 ± 2.5 vs 9.2 ± 2.8 ; $p = 0.368$), solo la leucocitosis al momento del diagnóstico se asoció con amputación (no amputados y amputados 9.6 ± 4.6 vs 10.7 ± 5.8 ; $p = 0.013$). Otras variables estrechamente asociadas con la amputación fueron: tabaquismo, proteinuria, inmovilización prolongada, alcoholismo e hipercolesterolemia

($p < 0.05$). El tiempo de evolución de la diabetes, peso, antecedente de hipertensión arterial sistémica, neuropatía distal, VSG e hipertrigliceridemia no se asociaron en forma significativa.

En nuestro estudio, los factores asociados en los 14 pacientes con amputación fueron: sexo masculino, VSG superior a 30 mm/h, PCR ultrasensible mayor de 1 mg/dL, conteo leucocitario mayor de 11,000 células/mm³ y la ausencia de pulsos palpables en la extremidad afectada. La capacidad para detectar el monofilamento y la vibración (efectuado con diapasón de 128 Hz) no mostró significación estadística. La medición del índice tobillo-brazo tampoco alcanzó significación estadística, quizá relacionada con la falta de resultados en los expedientes (no se identificó en 31 pacientes del grupo no amputados y 6 pacientes con amputación); por lo tanto, hubo pérdida de poder estadístico.

La presentación clínica tiene un valor estadístico importante al relacionarlo con la amputación. Específicamente, la categoría PEDIS al momento del diagnóstico y la artropatía de Charcot, de ahí la importancia de considerar estos datos clínicos y la necesidad de efectuar estudios sistemáticos de laboratorio en este grupo de pacientes.

Otro estudio observacional, transversal, comparativo, llevado a cabo en pacientes atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) entre 2004 y 2013 demostró que en el inicio se registraron 2353 amputaciones mayores y 3940 menores en 2,334,340 pacientes atendidos y en el 2013 se registraron 3774 amputaciones mayores y 5551 amputaciones menores en 3,314,643 pacientes atendidos. El 85% de los pacientes tenían como diagnóstico previo una úlcera en el pie, con una media de edad de 65.6 y 65.4 años, respectivamente. El índice de amputaciones mayores de extremidades inferiores fue de 100.9 vs 111.1 por cada 100 mil pacientes con diabetes en el 2004 y 2013, respectivamente y

para amputaciones menores de 168.8 vs 162.5 por cada 100 mil pacientes con diabetes en 2004 y 2013, proporcionalmente. El argumento principal para explicar el aumento en la cantidad de amputaciones mayores fue el incremento de la prevalencia de diabetes de 7.5% reportado en el 2000 a 9.2% en 2012.

En nuestro estudio, el desenlace de amputación se registró en 18.8% de los pacientes incluidos con el beneficio de haberse practicado una amputación menor (solo un caso de amputación infracondílea) lo que permitió la rápida reinscripción de los pacientes a su vida cotidiana.

CONCLUSIONES

El incremento global de la incidencia de diabetes y, específicamente, en la población mexicana, traerá como consecuencia un aumento en las complicaciones macrovasculares y microvasculares, en particular complicaciones oftalmológicas y de pie diabético.

Las limitaciones de este estudio están dadas por su carácter retrospectivo, la falta de documentación de datos de pacientes atendidos que afectan el resultado estadístico y ofrece una oportunidad de cambio para beneficio de los pacientes en quienes sí se hicieron anotaciones médicas más completas. La interpretación de los estudios de imagen practicados a los pacientes no se consideró, tampoco los antibióticos administrados. Esto último debido a los múltiples esquemas de antibióticos que se indicaron y al cambio dinámico de los mismos que se tuvo durante la evolución.

De los resultados de este estudio puede concluirse que los pacientes varones, con pulsos no palpables o disminuidos de la extremidad afectada, con presentación clínica de úlcera PEDIS 4 con marcadores de inflamación y pie

de Charcot requieren vigilancia estrecha, complementar con estudios de imagen (resonancia magnética y gammagráficos). La identificación microbiológica (cultivos), el tamaño de la úlcera y la profundidad son determinantes para considerar el esquema de antibiótico más apropiado para modificar la evolución y disminuir el riesgo de amputación.

REFERENCIAS

1. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
2. Hartmann-Heurtier A. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes and Metabolism*. 2008; 34: 87-95. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2007.09.005>.
3. Cabeza de Vaca F, Macías A, Álvarez JA, Cuevas A, Ramírez AJ, Ramírez WA. et al. Microbiología del pie diabético determinada por estudio de biopsia. *Rev Invest Clín*. 2009; 61(4): 281-85.
4. Lipsky B. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(12):132-73. <https://doi.org/10.1093/cid/cis346>.
5. Markanday A. Diagnosing Diabetic Foot Osteomyelitis: Narrative Review and a Suggested 2-Step Score-Based Diagnostic Pathway for Clinicians. *Open Forum Infectious Diseases*. 2014. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu060>.
6. Shaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20 Suppl 1:S90-S95. <https://doi.org/10.1002/dmrr.464>.
7. Blanes J, García-Sánchez JE. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24 (4): 233-62. <https://doi.org/10.1016/j.angio.2011.11.001>.
8. Cadima-Fernández R, Almeda Valdez P, et al. Características Clínicas y Microbiológicas de la Osteomielitis en pacientes con pie diabético en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán 2012-2015. Poster presentado en la LV congreso internacional de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.
9. Armstrong David, Lavery Lawrence. Editors. *Clinical Care of the Diabetic Foot*. 3rd ed. American Diabetes Association, 2015.
10. Ammar-Ibrahim MD, FACS, Chair IDF Diabetic foot stream et al "IDF Clinical Practice Recommendations on the diabetic Foot 2017. International Diabetes Federation, 2017 ISBN: 978-2-930229-86-7.



11. Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ*. 2017; 359: j5064. Published 2017 Nov 16. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5064>.
12. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017; 376 (24): 2367-2375. doi. 10.1056/NEJMra1615439.
13. Malhotra R, Shu-Yi Chan C, Nather A. Osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetic Foot & Ankle* 2014. <https://doi.org/10.3402/dfa.v5.24445>.
14. Peters E, Lipsky B. Diagnosis and Management of Infection in the Diabetic Foot. *Med Clin N Am* 97 (2013) 911-46. <https://doi.org/10.1002/9781119445821.ch16>.
15. Senneville E, Nguyen S. Difficult Situations Managing Diabetic Foot. Evidences and Personal Views: Is to Operate on Patients With Diabetic Foot Osteomyelitis Old-Fashioned? *Int J Lower Extremity Wounds* 2014; 13 (4): 241-46. <https://doi.org/10.1177/1534734614554282>.
16. Islam S, et al. Microbial profile of diabetic foot infections in Trinidad and Tobago. *Primary Care Diabetes* 2013; 7: 303-8. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2013.05.001>.
17. Lima AL, Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, et al. Diretrizes Panamericanas para el Tratamiento de las Osteomielitis e Infecciones de Tejidos Blandos Group. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis*. 2014; 18 (5): 526-34. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.12.005>.
18. Jordano Q, Muñiz M, Viadé J, Jaen Á, et al. Osteomielitis de pie diabético: ¿es posible un manejo conservador? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (9): 555-59. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.03.012>.
19. Tone A, Nguyen S, Deveny F, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for non-surgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study [published correction appears in *Diabetes Care*. *Diabetes Care* 2015; 38(2): 302-307. <https://doi.org/10.2337/dc14-1514>.
20. García-Ulloa AC, Hernández-Jiménez SC, Ruíz-Gómez DG, Aguilar-Salinas CA. Evaluación del riesgo de amputación en pacientes hospitalizados por pie diabético para validación de una escala pronóstica. *Revista de la ALAD* 2013; 3: 407-16.
21. Cisneros-González N, Ascencio-Montiel JJ, Libreros-Bango VN, et al. Índice de amputaciones de extremidades inferiores en pacientes con diabetes [Lower extremity amputation rates in diabetic patients]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; 54 (4): 472-479.
22. Macías HAE, Álvarez JA, Cabeza VF, et al. Microbiología del pie diabético: ¿es útil el cultivo tomado con hisopo? *Gac Med Mex* 2011; 147 (2): 117-24.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



¿Reinfección por SARS-CoV-2 del personal de salud en México?

SARS-CoV-2 reinfection of health personnel in Mexico?

Nayeli Gabriela Jiménez-Saab,¹ Gabriel Uribe-Padilla,² Gerardo Sánchez-Hernández,³ Leticia Lira-Rivera,⁴ Alfredo Cabrera-Rayó,⁵ Inés López-Islas,⁶ Alberto Francisco Rubio-Guerra⁷

Resumen

OBJETIVO: Difundir casos probables de reinfección de COVID-19 en personal médico.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo, observacional, realizado de junio a octubre de 2020, en el que se recabó información de los casos de médicos que tuvieron reinfección de COVID-19.

RESULTADOS: Se incluyeron 24 médicos con reinfección de COVID-19. La comorbilidad más frecuente en este grupo de casos fue el sobrepeso u obesidad en 15 pacientes (62%); 7 individuos no refirieron ninguna comorbilidad y 3 de los casos padecían hipertensión arterial sistémica, de los que 2 también tenían obesidad.

CONCLUSIONES: La reinfección de COVID-19 es muy probable y el virus SARS-CoV-2 no provoca una memoria inmunológica perenne en todos los individuos infectados.

PALABRAS CLAVE: Reinfección de COVID-19; SARS-CoV-2; sobrepeso; hipertensión arterial sistémica.

Abstract

OBJECTIVE: To communicate probable cases of COVID-19 reinfection in medical personnel.

MATERIALS AND METHODS: A prospective, observational study performed from June to October 2020, in which information was collected on the cases of doctors who had COVID-19 reinfection.

RESULTS: Twenty-four doctors with COVID-19 reinfection were included. The most frequent comorbidity in this group of cases was overweight or obesity in 15 patients (62%); 7 individuals did not report any comorbidity and 3 of the cases suffered from systemic arterial hypertension, of which 2 also had obesity.

CONCLUSIONS: The reinfection of COVID-19 is very likely and the SARS-CoV-2 virus does not provoke a perennial immunological memory in all infected individuals.

KEYWORDS: COVID-19 reinfection; SARS-CoV-2; Overweight; Systemic arterial hypertension.

¹ Internista e inmunólogo, Hospital General Xoco SSCDMX. Profesor de pregrado, Facultad de Medicina, UNAM y Facultad de Medicina Justo Sierra, Ciudad de México.

² Internista e inmunólogo, Hospital General Tacuba ISSSTE, Hospital General de Zona núm. 47, IMSS. Hospital Ángeles Acoxta, Ciudad de México.

³ Internista, Hospital General Xoco, SSCDMX, Ciudad de México.

⁴ Internista, Hospital General de Zona 2-A Francisco y Troncoso, IMSS. Hospital de Especialidades Belisario Domínguez, Ciudad de México. Profesor de pregrado, cuarto año de la Facultad de Medicina, UNAM. Profesor de posgrado, curso de especialidad en Medicina Interna, UNAM.

⁵ Internista e intensivista, IMSS y ISSSTE. Presidente del Colegio de Medicina Interna de México.

⁶ Internista e intensivista, IMSS y SSCDMX. Doctorado en investigación clínica.

⁷ Internista. Jefe de enseñanza e Investigación, Hospital General Ticomán, SSCDMX. Investigador Nacional Nivel 2.

Recibido: 25 de noviembre 2020

Aceptado: 10 de enero 2021

Correspondencia

Alberto Rubio Guerra
clinhta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Jiménez-Saab NG, Uribe-Padilla G, Sánchez-Hernández G, Lira-Rivera L, et al. ¿Reinfección por SARS-CoV-2 del personal de salud en México? Med Int Méx. 2021; 37 (2): 212-220. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.4961>



ANTECEDENTES

La actual pandemia aporta nuevos conocimientos día a día de la infección por el virus SARS-CoV-2.

Hasta el momento se sabe que la respuesta inmunitaria a los coronavirus desencadena una respuesta adaptativa prolongada, un ejemplo de lo anterior sería el caso de otros coronavirus, como MERS-CoV y SARS-CoV en los que los anticuerpos producidos por esos agentes etiológicos podían mantener protección inmunitaria hasta tres años después de la infección inicial.¹

En un modelo animal de cuatro monos Rhesus expuestos previamente a SARS-CoV-2 (se logró transmitir la infección) tras la remisión de síntomas y generación de anticuerpos específicos positivos, se expuso de nuevo a dos de los monos a la misma concentración de SARS-CoV-2, en estos especímenes no se encontraron cargas virales en hisopos nasofaríngeos o anales ni replicación viral en algún compartimento de tejido primario cinco días después de la nueva exposición, hecho que permitiría sugerir una respuesta inmunitaria protectora en la fase de recuperación.²

Reportes más actuales nos informaban de probables reinfecciones de SARS-CoV-2, la primera reportada en un hombre de Hong Kong quien, al padecer la enfermedad y posterior prueba (PCR-TR) negativa, volvió a tener una prueba positiva pocos meses después de manera asintomática, lo cual alegraba al mundo científico debido a que sostenía la teoría de que tras padecer COVID-19 la memoria inmunológica permitía volver a estar en contacto con el virus y a no manifestar síntomas (como los monos Rhesus).³ Sin embargo esta “alegría” duró poco tras reportarse un nuevo caso de reinfección en Nevada, pero, a diferencia del primero, no solo manifestó síntomas, sino que el cuadro clínico fue más severo que el primero.⁴

A partir de ahí han surgido más reportes en otras partes del mundo^{5,6} y más preguntas, realmente ¿podemos adquirir una nueva infección de SARS-CoV-2 a corto plazo? (tres meses o menos de pruebas negativas después del primer cuadro). ¿Cuál es la duración de los anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2? ¿Qué tan severas pueden ser las reinfecciones?

Lo que en un principio fueron casos anecdóticos de reinfección actualmente se han reportado cada vez más; sin embargo, aún no conocemos a ciencia cierta si son casos de reinfección o si hace falta un seguimiento adecuado a los pacientes que ya tuvieron COVID-19 y vuelven a manifestar síntomas con nueva positividad de pruebas, lo que no solo nos hace replantearnos la respuesta inmunitaria generada por el SARS-CoV-2, sino la efectividad de la misma para protegernos de una nueva infección a corto plazo.^{7,8}

Aunado a lo anterior y con base en la información de Amnistía Internacional de los casi 7000 profesionales de la salud en el mundo que han perdido la vida por COVID-19, 1320 se han registrado en México (primer lugar en muertes de personal de salud según esta fuente).⁹ Asimismo, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) informa que en América 570,000 trabajadores de la salud se han enfermado y más de 2500 han fallecido por el virus en esta región. Estados Unidos y México son dos de los países más afectados por el virus en todo el mundo, los trabajadores de la salud contagiados equivalen a 1 de cada 7 casos de COVID-19 y ambos países suman el 85% de todas las muertes por COVID-19 entre profesionales sanitarios. Existen reportes de que el riesgo de mortalidad para el personal de salud en México es 6 veces mayor que en China.^{10,11}

Es muy importante revisar la respuesta inmunitaria a SARS-CoV-2. Se sabe que después de la entrada del virus al organismo la glicoproteína

Spike (S) viral se une con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).¹² Entonces las células humanas que expresan ACE2 promueven la entrada de SARS-CoV-2. En cuanto se lleva a cabo esta unión, el ARN de doble cadena del SARS-CoV-2 funciona como patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs) que son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (RRPs) del ARN endosómico y en los que destacan los receptores tipo Toll (TLR3 y TLR7).^{12,13} Este evento de reconocimiento conduce a la activación de la cascada de señalización protagonizada por el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFkB), un factor regulador de interferón 3. En los núcleos estos factores de transcripción inducen la expresión de interferón tipo I, así como otras citocinas proinflamatorias, éstas son la primera línea de defensa contra la infección viral en el sitio de entrada. Sin embargo, también contamos con una segunda línea de respuesta con la producción de anticuerpos.¹⁴ Los linfocitos CD 4 promueven la producción de anticuerpos específicos mediante la activación de células B, T dependientes. Por su parte, los linfocitos T CD8 pueden destruir a las células infectadas por el virus y éstos representan aproximadamente el 80% de las células inflamatorias infiltrativas en el intersticio pulmonar en pacientes con SARS-CoV-2.¹⁵ Existen múltiples estudios de la detección de anticuerpos neutralizantes que se producen de manera temprana en la infección por SARS-CoV-2, algunos de ellos mostraron un resultado positivo incluso tres días después de iniciar los síntomas, aunque la mayor parte de los estudios coinciden en que éstos son positivos a partir del día 11 de la enfermedad.^{16,17} Estos anticuerpos IgM en un inicio e IgG posteriormente neutralizan o inhiben la fusión de la glicoproteína Spike (S) del virus al receptor ACE2.

Sin embargo, estudios recientes describen la coexistencia de anticuerpos facilitadores de

la enfermedad en el SARS-CoV-2, es decir, las células que de manera natural no presentan receptor ACE2, específicamente un anticuerpo llamado 7F3, pueden hacer que la envoltura viral y la membrana celular se fusionen de una manera independiente al sitio natural de infección (ACE2), por lo que facilitarían la entrada del virus a esas células, condicionando mayor replicación y mayor respuesta de citocinas con traducciones clínicas más graves.^{3,18} Este tipo de anticuerpos facilitadores ya se han descrito en otras enfermedades, como en el dengue y la hepatitis C.^{19,20}

Debido a los reportes científicos anteriores, nos dimos a la tarea de recopilar algunos casos que se estaban publicando en comunidades médicas en medios digitales y plasmarlos en este artículo. Los criterios de reinfección que se han tomado en la bibliografía son la manifestación de nuevos síntomas clínicos de COVID-19 tras el alta médica del primer cuadro de infección con ausencia de anomalías radiológicas y síntomas clínicos, además de dos resultados negativos de las pruebas de PCR-TR y una nueva positiva.

El objetivo de este artículo es difundir casos probables de reinfección de COVID-19 en personal médico.

Definición operativa

Personal de salud con síntomas sugerentes de COVID-19 (tos, fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, anosmia, diarrea, disgeusia, disnea, disminución de la saturación de oxígeno) con prueba inicial positiva para SARS-CoV-2 por PCR-TR, con recuperación clínica de dos semanas en casos leves y un mes en casos graves y con una prueba negativa posterior a su mejoría (no se toman las dos pruebas negativas debido a la falta de las mismas en nuestro país, sobre todo en instituciones no privadas), que después de este tiempo tuvieron nueva aparición de



síntomas sugerentes de COVID-19 con nueva prueba positiva para SARS-CoV-2 por PCR-TR.

Debido a la falta de pruebas diagnósticas suficientes en nuestro país, incluimos dos casos que tenían síntomas definitorios de COVID-19; sin embargo, en sus estados no se realizó la prueba por falta de la misma y se estableció el diagnóstico de acuerdo con la definición operativa vigente, uno más fue incluido con prueba negativa debido a que se consideró que se realizó fuera del tiempo adecuado (se le citó 18 días después de inicio de los síntomas, por lo que se reportó negativa).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional, realizado de junio a octubre de 2020, en el que se recabó información de los casos previo consentimiento de los médicos que forman parte del grupo Mamás Doctoras AC, y Doctoras ayudando a Doctoras, Colegio de Medicina Interna de México, que tuvieron reinfección de COVID-19.

Instrumento de recolección de datos

Los datos incluidos en el instrumento de recolección fueron: sexo, edad, área hospitalaria donde labora, número de turnos laborados, comorbilidades, fecha de inicio del primer cuadro, resultado de PCR-TR, intervalo entre el inicio de los síntomas y realización de PCR-TR, síntomas manifestados en el primer cuadro de COVID-19 (tos, disnea, fiebre, cefalea, conjuntivitis, hiposmia, disminución en la saturación de oxígeno y otros), tratamiento ambulatorio u hospitalario, prueba PCR-TR negativa al alta, cuántos días posteriores del cuadro se hizo la prueba, cuál fue la razón en caso de no haberla tomado, tiempo de duración de los síntomas, tiempo asintomático, fecha de inicio del segundo cuadro sugerente, resultado de PCR-TR, síntomas manifestados en el segundo cuadro sugerente de COVID-19 (tos, disnea, fiebre, cefalea, conjuntivitis, hiposmia,

disminución en la saturación de oxígeno y otros), tratamiento ambulatorio u hospitalario, tiempo de duración de los síntomas, resultados y fecha de anticuerpos en caso de haberlos determinado, antecedentes de tabaquismo y aplicación de vacuna de influenza previamente.

RESULTADOS

El grupo reunido fue de 24 casos de personal que labora en hospitales de diferentes instituciones de salud; de éstos, 18 casos eran mujeres y 6 hombres.

La media de edad fue de 40.8 años (**Cuadro 1**), del grupo de 20 a 29 años se registró un caso, de 30 a 39 años 10 casos, de 40 a 49 años 9 casos, de 50 a 59 años 3 casos y más de 60 un caso.

Todos los casos contaban con vacuna previa contra influenza estacional, la media de su índice tabáquico fue menor a 2 paquetes-año, así que no se consideró factor de riesgo en este estudio.

El personal que reportó casos de probable infección se distribuyó de la siguiente manera: 7 de ellos trabajaban en área de urgencias (Triage respiratorio), 8 en medicina interna, 2 enfermeras en urgencias y 7 casos se repartieron entre otras especialidades, como médicos de traslado, cirugía, geriatría y pediatría (**Cuadro 1**). En cuanto al tiempo de exposición al virus, lo inferimos solamente por el número de turnos trabajados en una o más instituciones. De los 24 casos encontramos que 10 de ellos trabajan actualmente un turno y 14 dos o más turnos. **Cuadro 1**

La comorbilidad más frecuente en este grupo de casos fue el sobrepeso u obesidad en 15 pacientes (62%); 7 individuos no refirieron ninguna comorbilidad y 3 de los casos padecían hipertensión arterial sistémica, de los que 2 también tenían obesidad. **Figura 1**

Cuadro 1. Datos demográficos de los pacientes (n = 24)

Característica	Núm. (%)
Sexo	
Masculino	6 (25)
Femenino	18 (75)
Grupo de edad (media: 40.8 años)	
20-29	1 (4.1)
30-39	10 (41.6)
40-49	9 (37.5)
50 o más	4 (16.5)
Áreas de trabajo	
Triaje (urgencias)	7 (29.1)
Medicina Interna	8 (33)
Enfermería	2 (8.3)
Otras	7 (29.15)
Número de horas laboradas	
6 a 8	10 (41)
9 o más	14 (59)

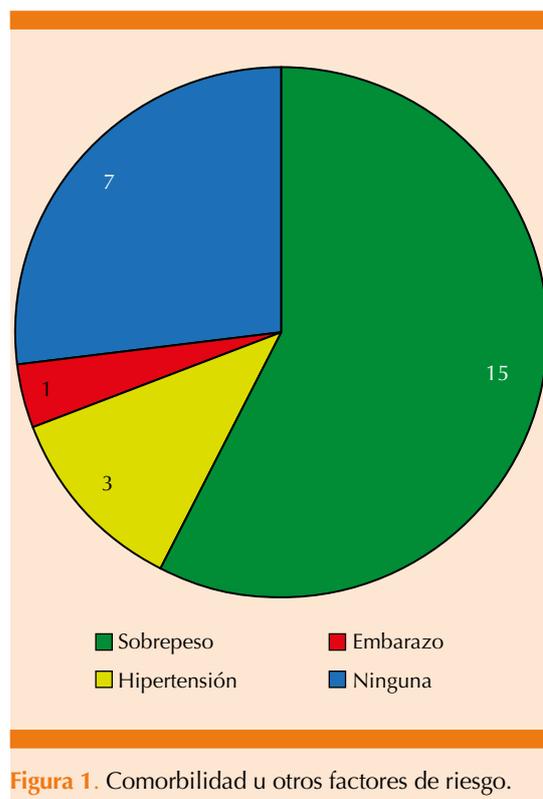


Figura 1. Comorbilidad u otros factores de riesgo.

Llama la atención el caso de una mujer con embarazo de 9 semanas que a raíz del inicio de los síntomas tuvo un aborto espontáneo.

De los casos reportados, 21 se realizaron prueba de COVID-19 (PCR-TR para SARS-CoV-2) que fue positiva; un caso se la realizó y fue negativa a pesar de los síntomas muy sugerentes y de haber estado en contacto con familiar con COVID-19; 2 de los casos no se realizaron la prueba debido a falta de la misma en las instituciones para las que laboraban; sin embargo, cumplían con todos los criterios de caso probable.

El tiempo en que se realizó la toma de la muestra varió de 3 días después del inicio de los síntomas en 9 individuos, de 4 a 7 días en 10 de los casos y más de 8 días después del inicio de los síntomas en 3 sujetos.

El primer cuadro de infección por COVID-19 en este grupo se caracterizó por cefalea e hiposmia (79 y 75%, respectivamente); tos en 10 casos (41%); fiebre en 10 casos (54%); diarrea, astenia, hipodinamia y odinofagia ocurrieron en 6 pacientes (25%); 5 personas refirieron disnea, el mismo número de mialgias y artralgias así como taquicardia (20%); 4 pacientes tuvieron disminución de peso durante el cuadro (16%); dos refirieron conjuntivitis (8.3%); un paciente registró disminución de la SO_2 por debajo de 92 y se registró un aborto en este grupo durante el cuadro de COVID-19 (9 semanas de embarazo).

Todos los casos en su primer cuadro de infección por COVID-19 se trataron en forma ambulatoria, es decir, ninguno requirió hospitalización.

Del total de casos reportados, 17 se realizaron una prueba posterior a que desaparecieran los síntomas (PCR-TR, SARS-CoV-2) que fue negativa; 7 de ellos no se la realizaron debido a que en las instituciones a las que pertenecían no contaban con esa prueba. Después de cumplir con la



licencia médica otorgada, 19 de ellos regresaron a laborar, pero 5 de ellos no lo hicieron por persistir con algún síntoma. La duración de los síntomas fue de 5-16 días, con media de 8 días.

Luego de la remisión del primer cuadro de infección por SARS-CoV-2 el 70% de los casos tuvieron PCR-TR negativa y permanecieron asintomáticos de 30 a 40 días 6 casos (25%), de 41 a 50 días un individuo (4.1%), de 51 a 60 días 4 casos (16%), de 61-70 días 6 casos (25%), más de 71 días 7 casos (29.1%).

Después de un promedio de 65.8 días asintomáticos los 24 casos reportados volvieron a manifestar síntomas sugerentes de SARS-CoV-2, con reporte de PCR-TR SARS-CoV-2 positiva en el 100%. Los síntomas en la segunda infección se manifestaron de forma distinta; los casos reportaron en su mayoría tos, disnea y fiebre (22/24), cefalea (21/24), mialgias y artralgias (14/24), pérdida de peso (12/24), disminución de la saturación de oxígeno por debajo de 92% (11/24), diarrea (10/24), anosmia y taquicardia (9/24), fatiga importante (8/24), dolor precordial opresivo (6/24), conjuntivitis (2/24). **Figura 2**

Todos los pacientes que participaron dándonos su experiencia de un segundo cuadro de COVID-19 al parecer manifestaron síntomas más severos, de éstos 11 requirieron tratamiento hospitalario (45%) en comparación con el primer cuadro en que ningún caso requirió ser hospitalizado; los 13 restantes se trataron de manera ambulatoria.

La duración de los síntomas en el segundo cuadro fue de la siguiente manera: en el intervalo de 5 a 8 días solo un individuo, de 9-12 días 5 casos, de 13 a 16 días 9 casos, 16 o más días 9 casos. **Figura 3**

La prueba de anticuerpos se realizó solamente en 18 casos. Lo anterior debido a que en

nuestro país la baja infraestructura y el manejo de la pandemia por parte de las autoridades sanitarias no permite realizar pruebas PCR-TR en todos los casos después de remitido el cuadro infeccioso y tampoco se considera necesaria la demostración de anticuerpos (IgG) posinfección por SARS-CoV-2. Sin embargo, al tratarse de una población cerrada de médicos y personal sanitario, la mayoría de ellos se la realizaron por considerarlo importante para su evolución y pronóstico porque regresarían nuevamente a estar expuestos debido a la naturaleza de sus actividades profesionales. En el primer cuadro se realizó muestreo de anticuerpos solo en 6 casos, de éstos 3 fueron positivos IgG e IgM al día 9-15 de la infección y 3 fueron negativos realizados también entre el día 9 y 15 de la infección. Sin embargo, en el segundo cuadro 12 de 24 pacientes se realizaron determinación cualitativa de anticuerpos vs SARS-CoV-2 que fueron positivos IgG e IgM. Tener resultado positivo de IgM en esta segunda determinación podría indicar una infección actual y no de memoria de la primera infección. Sin embargo, al ser estudios cualitativos y no cuantitativos, no puede aseverarse lo anterior, además, no contamos con determinación de cepas infectantes.

CONCLUSIONES

Con la evidencia anterior de estos 24 casos que tuvieron infección corroborada en su mayoría por PCR-TR y síntomas definitorios de COVID-19, con una prueba negativa posterior al primer cuadro y cursando con un periodo asintomático de más de dos meses con un nuevo cuadro de positivización de la prueba PCR-TR y manifestación de síntomas incluso más graves que en el primer cuadro, podríamos inferir que la reinfección es muy probable, y que este virus SARS-CoV-2 no provoca una memoria inmunológica perenne en todos los individuos infectados. Es decir, el hecho de tener una infección por

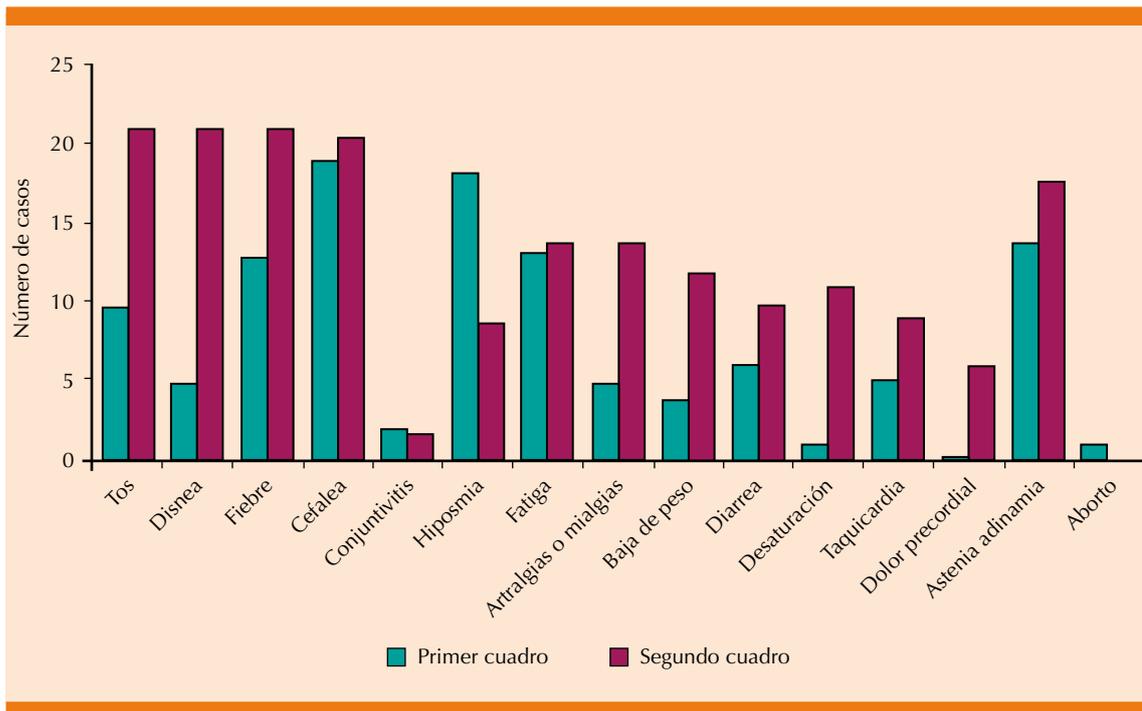


Figura 2. Comparación de los síntomas entre el primer y segundo cuadros. En el primer cuadro (puntos) los síntomas predominantes fueron: cefalea, hiposmia, astenia y adinamia, mientras que en el segundo cuadro la fiebre, disnea, cefalea, astenia y adinamia fueron marcadamente más importantes. En el segundo cuadro 11 casos (45%) tuvieron disminución de la saturación de oxígeno en comparación con el primer cuadro en el que solo un paciente la manifestó.

COVID-19 no exenta a las personas de padecerla nuevamente.

DISCUSIÓN

Este reporte de casos puede tener muchos sesgos debido a que la población incluida es personal de salud, que están expuestos a mayor carga viral al estar en contacto con pacientes diariamente durante esta pandemia, en muchos de los casos no solamente durante un turno, sino dos (16 horas laborales entrando a zonas de aislamiento para pacientes con COVID-19 de manera intermitente o absoluta).

No podemos asegurar que se trate de reinfección debido a que deberíamos tener evidencia

genómica de que se trata de la misma cepa de SARS-CoV-2, infiriendo que una cepa no deje protección contra otra del mismo virus.

Asimismo, salta a la vista en estos casos que se multiplicaron los síntomas, hospitalizaciones y duración del cuadro en la segunda infección, lo que coincide con el cuadro publicado por Tillet y colaboradores,⁴ que fue mucho mejor fundamentado debido a los recursos tecnológicos y científicos en el lugar donde se publicó, y a que, desgraciadamente en México no se realiza el seguimiento adecuado de los casos de manera que puede pasar inadvertida una segunda infección.

Existen en el mundo reportes de casos en los que se han ocurrido síntomas mínimos en una

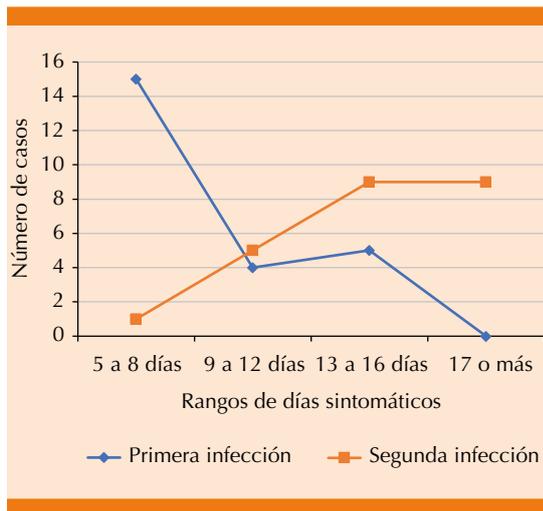


Figura 3. Duración de los síntomas en días. En el primer cuadro los síntomas de la mayoría de los casos fueron menos severos que en el cuadro de reinfección, durante la cual los síntomas parecieron agravarse de manera tardía a más de 9 días y continuar por 16 días (no con la misma intensidad, pero los sujetos refirieron continuar con mialgias, artralgias y fatiga durante este periodo).

primera y segunda infección de COVID-19,²¹⁻²⁴ o algunos otros en los que el primer cuadro pasó casi asintomático y en el segundo hubo síntomas leves. Sin embargo, existen otros, como el caso de Nevada⁴ y los presentes casos de personal médico mexicano en los que, al parecer, el segundo cuadro fue más sintomático.

De este reporte de casos, aun con sus sesgos metodológicos por falta de recursos para estudiar exhaustivamente los casos y quizá un poco de falta de interés de las instituciones donde labora este personal de salud para darles el seguimiento adecuado, más que aseveraciones, surgen cuestionamientos que podríamos realizar:

1. ¿Qué tan frecuente es la reinfección por SARS-CoV-2?
2. Si los síntomas de la segunda infección son más severos en la mayoría de los

casos reportados (en este estudio) ¿por qué en los pacientes que ya tenían anticuerpos positivos, esos anticuerpos no neutralizaron la infección? ¿En estos casos pudieron actuar como facilitadores de la nueva infección?

3. ¿Cuánto dura realmente la protección de anticuerpos neutralizantes y cómo podríamos saber si algún paciente creó anticuerpos facilitadores que lo pondrían en mayor riesgo ante una segunda infección?
4. ¿Puede haber reinfección por la misma cepa viral?
5. ¿Causa reacción protectora a todas las cepas virales el tener anticuerpos IgG e IgM vs SARS-CoV-2?
6. Ante todas estas interrogantes ¿cómo debe protegerse al personal de salud que ya tuvo un cuadro de COVID-19?
7. ¿Podría condicionar la muerte la tormenta de citocinas en una tercera reinfección, debido a la participación de los anticuerpos facilitadores?
8. Y por último y no menos importante ¿las vacunas que se están probando realmente protegen contra todos los subtipos del virus SARS-CoV-2 y no producen anticuerpos “facilitadores”? ¿Cuánto duraría esa protección en el personal de salud?, ¿cada cuando tendría que llevarse a cabo la revacunación y qué tan segura sería?

COROLARIO

Los datos que los participantes de este estudio nos han hecho llegar incluían problemas laborales importantes en cuanto a negar una segunda incapacidad por COVID-19 debido a que no puede existir reinfección (a decir de los empleadores de diversas instituciones). En otros casos

el miedo a una tercera infección hizo renunciar al personal de salud.

Lo anterior no es el objetivo del estudio pero las instituciones correspondientes deberían tomarlo en cuenta, así como el seguimiento adecuado de los casos de infección del personal de salud porque tenemos un índice altísimo de infección en personal de salud y la mortalidad está muy por arriba de la de otros países y lo anterior podría ser una razón.

REFERENCIAS

1. <https://es.cochrane.es/recursos/evidencias-covid-19/¿Cuál-es-el-riesgo-de-reinfección-por-coronavirus-sars-cov-2>
2. Bao L, Deng W, Gao X, Xiao C, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV 2 infected Rhesus macaques. *BioRxiv* 2020 <http://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226>.
3. Ledford H. COVID 19 reinfection three questions scientists are asking. *Nature* 2020; 585 (10): 168-170.
4. Tillett R, Servinsky J, Hartley P, Kerwin H, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV 2: a case study. 2020. *Lancet Infect Dis* 2020. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30764-7](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30764-7).
5. Prado-Vivar B, Becerra-Wong M, Guadalupe JJ, Marquez S, et al. COVID 19 reinfection by phylogenetically distinct SARS-CoV-2 variant, first confirmed event in South America. *SSRN* 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3686174>.
6. Van-Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bocalanga T, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>.
7. Fan Wu, Wang A, Liu M, Wang Q, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 patient cohort and their implications. *med Rxiv* 2020; 03.30.20047365. doi. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.
8. López-Macías C, Rivera-Hernández T. Los anticuerpos y la protección contra COVID-19. *Rev Med Inst Seguro Soc COVID-19* 2020.
9. Amnistía internacional 2020 <https://amnistia.org.mx/contenido/index.php/global-analisis-de-amnistia-internacional-revela-que-mas-de-7-mil-personas-trabajadoras-de-la-salud-han-muerto-a-causa-de-covid-19/>
10. OPS. <https://www.paho.org/es/noticias/2-9-2020-cerca-570000-trabajadores-salud-se-han-infectado-2500-han-muerto-por-covid-19>.
11. Ramírez S. En México el personal de salud muere seis veces más que en China por COVID-19. 16 de octubre de 2020. Mexicanos contra la corrupción y la impunidad. 2020. <https://contralacorrupcion.mx/contagios-medicos-covid-19/>.
12. López G, Ramírez M, Torres M. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alergia Asma Inmunología Pediátricas* 2020; 29 (1): 5-15. <https://dx.doi.org/10.35366/93321>.
13. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, et al. Antibody responses to SARS CoV 2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (16): 2027-2034. doi. 10.1093/cid/ciaa344.
14. Xiao A, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. *J Infect* 2020; 81 (1): 147-178. Doi. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>.
15. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395 (10224): 565-574. doi. 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
16. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 1718-1723. doi.10.7150/ijbs.45123.
17. Lin Q. Duration of serum neutralizing antibodies for SARS-CoV-2: Lesson from SARS-CoV infection. *J Microbiology* 2020; 53 (5): 821-822. doi. 10.1016/j.jmii.2020.03.015.
18. Huang AT, Garcia Carrera B, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to conoraviruses: antibody kinetics, correlates of protection and association of antibody responses with severity of diseases. *med Rxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065771>.
19. Nicasio M, Sauto G, Clementi N, Diotti RA, et al. Neutralization interfering antibodies: A "novel" example of humoral immune dysfunction facilitating viral escape? *Viruses* 2012; 4 (9): 1731-52. doi. 10.3390/v4091731.
20. León-Delgado J, Pareja-Cruz A, Aguilar-Ramírez P, Enríquez-Valencia Y, et al. SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes. *Horiz Med (Lima)* 2020; 20 (2): et1209.
21. Pimienta-Bonifacio L, Sulino-Pereira AP, de Almeida-e Araujo DC, da Mata-Pasti Balbao V, et al. Are SARS-CoV-2 reinfection and Covid-19 recurrence possible? A case report from Brazil. *Revista de Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2020; 53 (19). <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0619-2020>.
22. Smith J. South Korea reports more recovered coronavirus patients testing positive again. *Healthcare Pharma* 2020. <https://www.reuters.com/article/us-healthcoronavirus-southkorea/south-korea-reports-more-recovered-coronaviruspatients-testing-positive-again-idUSKCN21VOJO>.
23. European Centre for Disease prevention and control, Reinfection with SARS-CoV2: consideration for public health response: ECDC; 2020.
24. Abu-Raddad L, Chemaitelly H, Malek JA, Ahmed AA, et al Assessment of the risk of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) reinfection in an intense re-exposure setting. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.24.20179457>.



Enfermedad por reflujo gastroesofágico resistente. ¿Cuándo sospechar pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo?

Refractory gastroesophageal reflux disease. When to suspect functional heartburn or reflux hypersensitivity?

Rodolfo Ramírez-del Pilar,¹ Mayra Virginia Ramos-Gómez,² Christian Navarro-Gerrard,³ Carlos Paredes-Amenabar¹

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico resistente se define como la persistencia de pirosis posterior a ocho semanas de tratamiento óptimo con inhibidor de la bomba de protones, dos de sus causas principales son la pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo definidas de acuerdo con los criterios de Roma IV como síntomas típicos de pirosis en presencia de estudios normales de: endoscopia superior (incluyendo biopsias), pH metría-impedancia y manometría de alta resolución. La pirosis funcional tiene asociación negativa entre los síntomas y eventos de reflujo, mientras que en la hipersensibilidad al reflujo esta asociación es positiva. Representan más de 90% de los pacientes con pirosis en los que falló el tratamiento con inhibidor de la bomba de protones a doble dosis, afectan principalmente a mujeres jóvenes de mediana edad, comúnmente se sobreponen a otros trastornos gastrointestinales funcionales y se asocian con algún tipo de comorbilidad psicológica. Su tratamiento es con neuromodulares, como antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, entre otros. La cirugía antirreflujo tal vez juegue un papel importante en el tratamiento de la hipersensibilidad al reflujo, no así en la pirosis funcional.

PALABRAS CLAVE: Esófago; pirosis; enfermedad por reflujo gastroesofágico; pirosis funcional.

Abstract

Refractory gastroesophageal reflux disease is defined as heartburn that persists after 8 weeks of optimal proton pump inhibitors treatment. Two of its main causes are functional heartburn and reflux hypersensitivity defined in accordance to Rome IV's criteria, which are typical reflux signs and normal endoscopy (including biopsies), pH-impedance monitoring tests and high-resolution esophageal manometry. Functional heartburn has negative association indexes on the pH-impedance monitoring tests while reflux hypersensitivity has positive association indexes and both these pathologies represent more than 90% of all patients with heartburn that fail to a double dose proton pump inhibitors regime. They are more prevalent in middle aged women with other functional gastrointestinal disorders and they are associated to psychological comorbidities. Their treatment is based on neuromodulators such as tricyclic anti-depressants and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Surgical interventions may play a role in the treatment of reflux hypersensitivity but not in the case of functional heartburn.

KEYWORDS: Esophagus; Heartburn; Gastroesophageal reflux disease; Functional heartburn.

¹ Internista, residente de segundo año de Gastroenterología.

² Jefe del Departamento de Gastroenterología.

³ Residente de segundo año de Gastroenterología.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 17 de junio 2019

Aceptado: 14 de julio 2020

Correspondencia

Rodolfo Ramírez del Pilar
rodomedbun@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ramírez-del Pilar R, Ramos-Gómez MV, Navarro-Gerrard C, Paredes-Amenabar C. Enfermedad por reflujo gastroesofágico resistente. ¿Cuándo sospechar pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo? Med Int Méx. 2021; 37 (2): 221-229.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3268>

ANTECEDENTES

Los pacientes con síntomas típicos de reflujo sin evidencia endoscópica de esofagitis o complicaciones relacionadas con el reflujo constituyen un grupo de difícil tratamiento porque frecuentemente se entiende a la pirosis como sinónimo de enfermedad por reflujo gastroesofágico; sin embargo, debido al avance de nuestro conocimiento encontramos a esta enfermedad aún más compleja de lo que originalmente se pensaba.¹ En los decenios de 1980 y 1990 el término de enfermedades esofágicas funcionales comenzó a configurarse en los ampliamente aceptados criterios de Roma.² Actualmente se consideran cinco trastornos esofágicos funcionales que se muestran en el **Cuadro 1**.³

Los criterios de Roma IV difundidos a finales de mayo de 2016 introdujeron dos padecimientos cuyo síntoma predominante es la pirosis: hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional (anteriormente denominada esófago hipersensible). **Cuadro 1**.³ La diferencia principal entre ambas radica en la existencia de síntomas que se correlacionan con eventos de reflujo en pacientes con hipersensibilidad al reflujo,⁴ mientras que en la pirosis funcional los síntomas no se relacionan con los episodios de reflujo, sino que son independientes de éstos.

Como grupo los trastornos esofágicos funcionales se distinguen por síntomas crónicos atribuidos al esófago sin evidencia de causa estructural, inflamatoria, motora o metabólica subyacente. Por tanto, la enfermedad por reflujo

Cuadro 1. Clasificación de trastornos esofágicos funcionales de Roma IV

- Dolor torácico funcional
- Pirosis funcional
- Hipersensibilidad al reflujo
- Globo esofágico
- Disfagia funcional

gastroesofágico (incluido el subtipo no erosivo), la esofagitis eosinofílica y las enfermedades motoras esofágicas mayores deben descartarse.^{2,4}

Es importante destacar la importancia que ha tenido el advenimiento de la pH impedancia en la categorización de los pacientes con pirosis sin lesiones por panendoscopia dividiéndolos en: enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva, hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional.

Aunque benignos, estos padecimientos causan deterioro en la calidad de vida y resultan en una significativa carga económica al sistema sanitario.^{2,4}

DEFINICIÓN

No existe un consenso general acerca de la definición de enfermedad por reflujo gastroesofágico resistente; sin embargo, en Asia se define como la persistencia de síntomas tras 8 semanas de tratamiento óptimo con inhibidor de la bomba de protones, es decir 20 a 40 mg a doble dosis.¹ Esto último una vez descartado el apego adecuado a tratamiento, la administración adecuada del medicamento o, menos frecuentemente, que el paciente sea metabolizador rápido del fármaco (60 a 70% de los caucásicos). Una vez teniendo en cuenta esto procederemos a sospechar pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo.

Los criterios de Roma IV definen a la pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo como los trastornos que causan pirosis que no se alivia con tratamiento óptimo a base de inhibidor de la bomba de protones en ausencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica, trastornos motores esofágicos mayores (acalasia, obstrucción de la unión gastroesofágica, espasmo esofágico distal, esófago de martillo neumático y contractilidad ausente), o anomalía estructural como causa de los



síntomas.⁵ En el caso de pirosis funcional los síntomas no se relacionan con episodios de reflujo, al contrario de la hipersensibilidad al reflujo en la que se muestran síntomas relacionados con eventos de reflujo no ácido. Esto último evidenciado mediante monitoreo con pH-metría o pH-impedancia.⁵ Para que estos criterios tengan validez, los síntomas deben tener duración de al menos los últimos 3 meses con inicio de los mismos de al menos 6 meses, con frecuencia de al menos 2 veces por semana. **Cuadro 2**

La respuesta al inhibidor de la bomba de protones no excluye el diagnóstico, además de estas dos enfermedades funcionales puede sobreponerse enfermedad por reflujo gastroesofágico o, a la inversa, un paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico puede padecer pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha demostrado en diversos estudios que cerca del 70% de los pacientes con pirosis tienen una endoscopia normal.⁶ De éstos, el 50% tiene una

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de hipersensibilidad por reflujo (Roma IV)

Debe incluir todos los siguientes:

1. Síntomas retroesternales que incluyen pirosis y dolor torácico^a
2. Endoscopia normal y ausencia de evidencia de esofagitis eosinofílica en caso de síntomas
3. Ausencia de trastornos motores esofágicos mayores^b
4. Evidencia de síntomas que activen eventos de reflujo a pesar de tener pH-metría e impedancia con exposición normal al ácido^c

^a Por lo menos tres meses con síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico con frecuencia de síntomas de al menos dos veces por semana.

^b Acalasia-obstrucción del tracto de salida, espasmo esofágico difuso, esfago de Jackhammer y ausencia de peristalsis.

^c La respuesta a tratamiento antisecretores no excluye el diagnóstico.

Fuente: referencia 2.

prueba de pH anormal perteneciendo al grupo de enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva. El otro 50% con prueba de pH normal se divide en pirosis funcional (60%) e hipersensibilidad al reflujo (40%). Así, la hipersensibilidad al reflujo representa el 14% de todos los pacientes con pirosis, mientras que la pirosis funcional el 21%. **Figura 1.**^{2,3}

Los síntomas dispépticos (plenitud posprandial, distensión, saciedad temprana y náusea) son más frecuentes en la pirosis funcional que en hipersensibilidad al reflujo y enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.⁷ Estudios recientes reportaron que los trastornos depresivos mayores fueron significativamente más comunes en los pacientes con pirosis funcional que en aquéllos con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.⁸

Ocasionan un deterioro en la calidad de vida, además de una carga económica para los sistemas de salud. Pueden ser concomitantes con otra enfermedad gastrointestinal funcional (dolor torácico funcional, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable) o con otros trastornos gastrointestinales, incluso la propia enfermedad por reflujo gastroesofágico.^{2,4}

La historia natural de estos padecimientos se desconoce. En un estudio de seguimiento de 40 sujetos con pirosis funcional los autores demostraron que 22 meses posteriores al diagnóstico el 66% continuaba con pirosis, lo que sugiere que la pirosis funcional es una enfermedad crónica en la mayoría de los pacientes.⁹

FISIOPATOLOGÍA

Pirosis funcional

En la pirosis funcional múltiples estudios han demostrado que las pruebas de distensión con balón esofágico o electroestimulación mues-

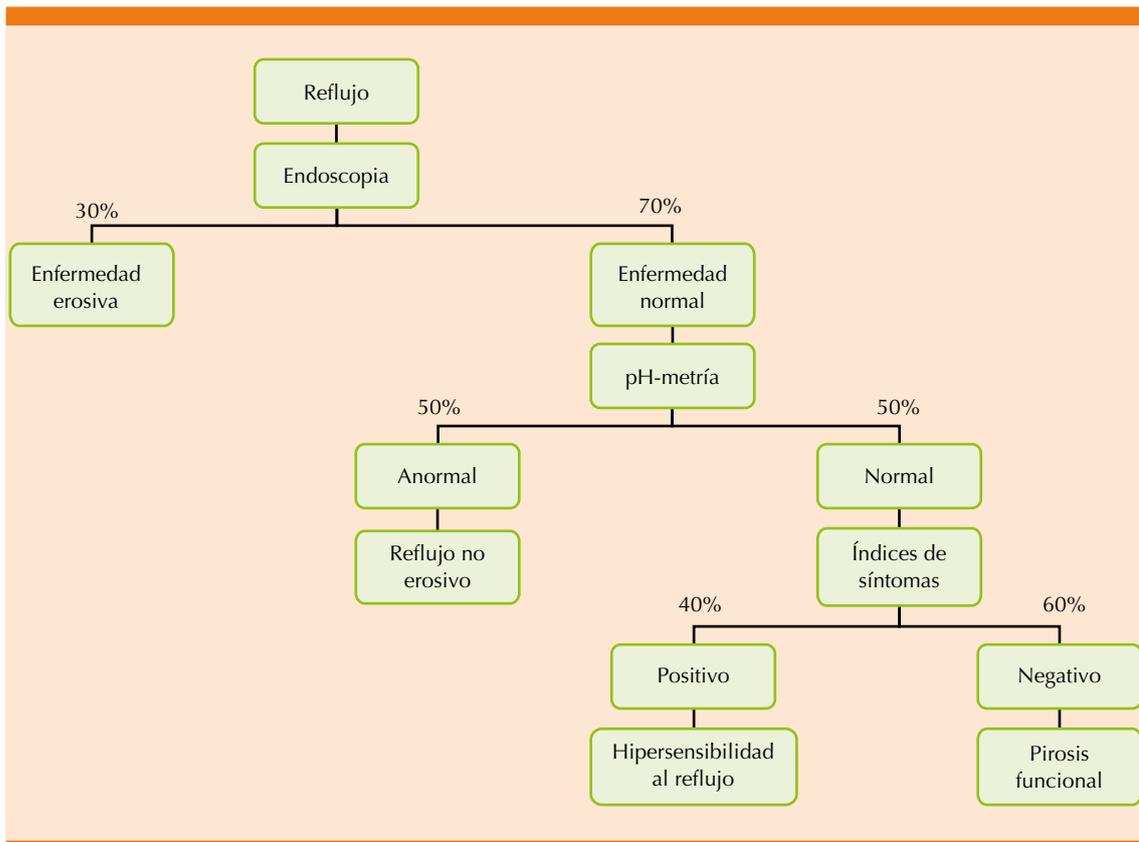


Figura 1. Porcentaje de pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo entre los pacientes con hallazgos endoscópicos normales.
Fuente: referencia 2.

tran umbrales más bajos en la percepción del dolor en estos pacientes que aquéllos con otras manifestaciones fenotípicas de enfermedad por reflujo gastroesofágico.^{10,11,12} Rodríguez-Stanley y colaboradores reportaron que el 90% de los pacientes con pirosis funcional experimentaron respuestas anormales a la prueba de distensión con balón, perfusión intraesofágica ácida (prueba de Bernstein) o ambos.¹³

El incremento de la sensibilidad de los mecanorreceptores a la prueba de distensión con balón esofágico parece ser un fenómeno general en la pirosis funcional; en contraste, solo un subgrupo

de pacientes muestra incremento de los quimiorreceptores a ácido.⁴

Mecanismos neurológicos centrales, como estrés, ansiedad, depresión, trastornos psicológicos de hipervigilancia, insomnio, pueden modular la percepción esofágica y causar que los pacientes perciban estímulos esofágicos de baja intensidad como dolorosos.^{14,15}

La existencia de gas en el reflujo parece incrementar la percepción de reflujo en los pacientes con pirosis funcional y en aquéllos con hipersensibilidad al reflujo.¹⁶



Hipersensibilidad al reflujo

La hipersensibilidad esofágica se define como la percepción de dolor ante un estímulo que no debería causarlo y hace que un estímulo esofágico doloroso se perciba aún más doloroso.¹⁷ En un estudio se demostró que los pacientes con hipersensibilidad al reflujo muestran aumento en la sensibilidad de los quimio y mecanorreceptores a la perfusión ácida y distensión con balón, respectivamente, comparados con sujetos sanos, pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva y con pirosis funcional.¹⁸

Otros mecanismos propuestos incluyen alteraciones en el procesamiento central de estímulos esofágicos secundario a estrés, ansiedad, depresión, trastornos psicológicos de hipervigilancia e insomnio.¹⁸ El estrés agudo por sí mismo puede llevar a incremento de la permeabilidad en la mucosa esofágica y al desarrollo de espacios intercelulares dilatados.^{19,20}

Savarino y colaboradores demostraron que el incremento del número de eventos de reflujo débilmente ácido y un alto rango de reflujo proximal son las principales causas de síntomas en pacientes con hipersensibilidad al reflujo que fueron evaluados con pH-impedancia.²¹ Un estudio reciente sugirió que los pacientes con hipersensibilidad al reflujo demuestran una respuesta hipercontráctil del esófago distal debido a la ingestión de ácido en comparación con los pacientes con pirosis funcional.²²

Respecto a los receptores sensitivos, se ha mostrado incremento en las fibras nerviosas positivas al receptor transitorio potencial vanilloide-1 (TRPV-1) que están probablemente implicados en la hipersensibilidad esofágica de los pacientes con hipersensibilidad al reflujo.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro típico es el de un paciente del sexo femenino joven o de edad media con pirosis de larga evolución. Aproximadamente el 66% de los pacientes permanecen sintomáticos durante dos años. La severidad de los síntomas y deterioro en la calidad de vida son muy similares a los de cualquier otro fenotipo de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los pacientes frecuentemente consultan cuando sus síntomas son resistentes a inhibidor de la bomba de protones, pero los rangos reportados de pirosis resistente pueden variar significativamente, debido a la definición arbitraria de falla a inhibidor de la bomba de protones. En Asia, la enfermedad por reflujo gastroesofágico resistente se considera al no haber alivio de los síntomas después de 8 semanas de dosis estándar de inhibidor de la bomba de protones.¹

La pirosis funcional y la hipersensibilidad al reflujo pueden sobreponerse a otra enfermedad funcional intestinal e incluso a enfermedad por reflujo gastroesofágico y es frecuente que haya comorbilidad psicológica. Los pacientes con pirosis funcional tienen una historia más larga, con más episodios de pirosis y dolor torácico en comparación con pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.^{5,23}

Frazzoni y colaboradores demostraron mediante un análisis de regresión logística multivariada comparando hipersensibilidad al reflujo con enfermedad por reflujo gastroesofágico que los pacientes con hipersensibilidad al reflujo eran en su mayor parte mujeres, y tenían síndrome de intestino irritable, hernia hiatal, *H. pylori* y ansiedad.²⁴

Los pacientes con pirosis funcional tienen una evolución significativamente más prolongada de pirosis y reportan más episodios de dolor

torácico que los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva (7.5 años y una vez por semana vs 3.5 años y una vez al mes, respectivamente).²⁵ El **Cuadro 3** resume las características clínicas de los pacientes con pirosis funcional.⁴

DIAGNÓSTICO

Ante un paciente con pirosis resistente es imperativa la realización de endoscopia con toma de biopsias, esta última a pesar de una apariencia macroscópica normal y con el fin de descartar esofagitis eosinofílica como causa de los síntomas. Una vez que no se encuentran alteraciones en este estudio se realiza pH-metría o pH-metría con impedancia, ya sea alámbrica (24 horas) o inalámbrica (hasta 96 horas), esta última tiene mejor rendimiento diagnóstico.

En caso de encontrarse episodios de reflujo ácido (pH menor de 4) que correlacionan con los síntomas se estaría frente a una enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva, mientras que si ocurren episodios de reflujo no ácido

(pH mayor de 4) que se asocian con síntomas se tratará de hipersensibilidad al reflujo, si estos episodios no se asocian o son independientes de los síntomas, la correlación es negativa y, por tanto, se tratará de pirosis funcional.

Todos los pacientes con pH-metría normal, independientemente de que su índice de síntomas sea positivo, deben someterse a manometría de alta resolución con el fin de excluir un trastorno motor esofágico mayor. Únicamente después de una manometría esofágica negativa puede establecerse el diagnóstico de estas dos afecciones.²

La **Figura 2** muestra el algoritmo diagnóstico de pirosis funcional y de hipersensibilidad al reflujo en los pacientes con pirosis resistente en quienes falla el tratamiento a dosis doble diaria de inhibidor de la bomba de protones.² Al realizar este algoritmo se cumplen los criterios dados por Roma IV que se muestran en el **Cuadro 2**.

TRATAMIENTO

Los fármacos moduladores del dolor actualmente se consideran la piedra angular en el tratamiento de ambos trastornos. Los antidepresivos tricíclicos, trazodona, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptura de serotonina norepinefrina han mostrado cierta eficacia.^{8,26} En el **Cuadro 4** se muestran las dosis de estos fármacos.

Los inhibidores de receptores H2 han mostrado modular la sensibilidad esofágica al ácido en pacientes con pirosis funcional, se prescribe ranitidina a dosis de 150 mg al día.²⁷ Tegaserod, un agonista parcial de 5 hidroxitriptamina, ha mostrado mejorar la sensibilidad de los quimio y mecanorreceptores al ácido y a la distensión con balón, respectivamente. Además, tegaserod 25 mg dos veces al día, durante dos semanas, alivió marcadamente la pirosis y otros síntomas

Cuadro 3. Características clínicas de pacientes con pirosis funcional

- Más común en mujeres
- Edad media
- Historia larga de pirosis
- Frecuencia y severidad de los síntomas similares a aquéllos con fenotipo enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Trastorno gastrointestinal funcional concomitante (dolor torácico funcional, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable)
- Puede sobreponerse a enfermedad por reflujo gastroesofágico
- La dismotilidad esofágica es poco frecuente
- La hernia hiatal no es común
- Calidad de vida relacionada con la salud similar a la de aquéllos con fenotipo enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Comorbilidades psicológicas (depresión, ansiedad, somatización)

Fuente: referencia 4.

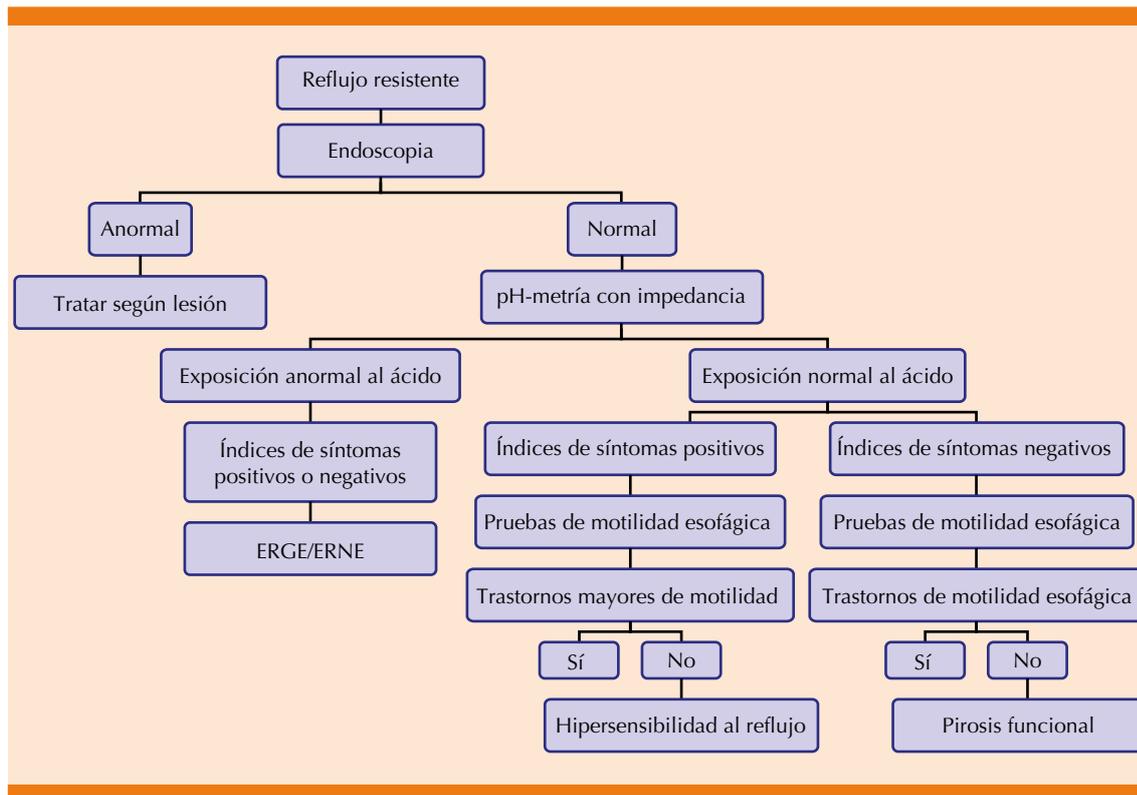


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo en pacientes con pirosis resistente en quienes falla el tratamiento con doble dosis de inhibidor de la bomba de protones. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico, ERNE: enfermedad por reflujo no erosivo. Fuente: referencia 2.

Cuadro 4. Moduladores del dolor y sus dosis

<p>Antidepresivos tricíclicos Imipramina 10-50 mg/día, dosis máxima 25-150 mg/día Iniciar 5 a 10 mg/día</p> <p>ISRR Citalopram 10-40 mg/día Fluoxetina 10-80 mg/día Paroxetina 10-60 mg/día Sertralina 25-200 mg/día</p> <p>Agonista 5HT-4 Tegaserod: 6 mg dos veces al día</p>
--

Fuente: referencia 2.

gastrointestinales superiores asociados en comparación con el placebo.²⁸

La cirugía antirreflujo debe evitarse en pacientes con pirosis funcional porque la exposición ácida normal es un factor de riesgo con resultado adverso tras la funduplicatura. Aún hay pocos estudios que valoren la cirugía antirreflujo en pacientes con hipersensibilidad al reflujo, por lo que se necesitan más datos. En la actualidad en estos pacientes debe evitarse y considerarse solo en un pequeño número de pacientes cuidadosamente seleccionados.^{2,4}

Las intervenciones psicológicas se consideran en la pirosis funcional, la hipnoterapia es la preferida. Riehl y colaboradores demostraron que había consistentes y significantes cambios en los síntomas de pirosis, hipervigilancia eso-

fágica, calidad de vida y tendencia a la mejoría tras siete semanas de sesiones de hipnoterapia.²⁹

CONCLUSIONES

Es importante la detección de pacientes que continúan con pirosis a pesar de un tratamiento óptimo con inhibidor de la bomba de protones, sospechando la posible existencia de pirosis funcional y de hipersensibilidad al reflujo porque se trata de trastornos funcionales reconocidos como afecciones independientes de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los mecanismos fisiopatológicos de éstas continúan en investigación. La pH-metría o la pH-metría con impedancia, así como la asociación de síntomas, permiten diferenciar entre pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo. Las opciones de tratamiento se limitan a terapia con neuromoduladores o intervenciones psicológicas; están en estudio nuevas terapias para incidir en el eje intestino-cerebro.

REFERENCIAS

1. Wu YY, La JCY. Management of patients with functional heartburn. *Gastroenterology* 2018; 154: 2018-21. doi. 10.1053/j.gastro.2018.04.030.
2. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: A new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23 (4): 495-503. doi. 10.5056/jnm17097.
3. Drossman D. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 2016; 150: 1262-79. doi. 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
4. Yamasaki T, O'Neil J, Fass R. Update on functional heartburn. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 13 (12): 725-34.
5. Aziz QFR, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016; S00016-5085 (16) 00178-5. doi. 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
6. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, et al. Non-erosive reflux disease (NERD) acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 537-45. doi. 10.1046/j.1365-2036.2003.01423.x.
7. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut* 2009; 58 (9): 1185-91. doi. 10.1136/gut.2008.175810.
8. Bilgi MM, Vardar R, Yildirim E, Veznedaroğlu B, et al. Prevalence of psychiatric comorbidity in symptomatic gastroesophageal reflux subgroup. *Dig Dis Sci* 2017; 62 (4): 984-93. doi. 10.1007/s10620-016-4273-4.
9. Surdea-Blaga TDD, Galmiche JP, Bruley des Varannes S. Functional heartburn: clinical characteristics and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25 (3): 282-90. doi. 10.1097/MEG.0b013e32835b108f.
10. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002; 51 (6): 885-92. doi. 10.1136/gut.51.6.885.
11. Yang M, Li ZS, Chen DF, Zou DW, et al. Quantitative assessment and characterization of visceral hyperalgesia evoked by esophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn, nonerosive reflux disease, and erosive esophagitis. *Clin J Pain* 2010; 26 (4): 326-31. doi. 10.1097/AJP.0b013e3181c8fc83.
12. Yang M, Li ZS, Xu XR, Fang DC, et al. Characterization of cortical potentials evoked by oesophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18 (4): 292-9. doi. 10.1111/j.1365-2982.2006.00761.x.
13. Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, Greenwood-Van Meerveld B, et al. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (3): 628-31. doi. 10.1111/j.1572-0241.1999.00925.x.
14. Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut*. 1995;37(1):7-12. doi. 10.1136/gut.37.1.7.
15. Frazzoni M, De Micheli E, Zentilin P, Savarino V. Pathophysiological characteristics of patients with non-erosive reflux disease differ from those of patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (1): 81-8. doi. 10.1111/j.1365-2036.2004.01998.x.
16. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, Ribolsi M, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut* 2008;57(4):443-7. doi. 10.1136/gut.2007.130104.
17. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders - no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 23: 603-10. doi. 10.1111/nmo.12339.
18. Miwa H, Kondo T, Oshima T, Fukui H, et al. Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity - overview from bench to bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 353-62. doi. 10.5056/jnm.2010.16.4.353.
19. Naliboff BD, Mayer M, Fass R, Fitzgerald LH, et al. The effect of life stress on symptoms of heartburn. *Psychosom Med*. 2004; 66: 426-34. doi. 10.1097/01.psy.0000124756.37520.84.
20. Farré R, De Vos R, Geboes K, Verbecke K, et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut* 2007; 56: 1191-7. doi. 10.1136/gut.2006.113688.



21. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol* 2012; 47: 159-68. doi. 10.1007/s00535-011-0480-0.
22. Lee H, Lee S, Park JC, Shin SK, et al. Effect of acid swallowing on esophageal contraction in patients with heartburn related to hypersensitivity. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 84-9. doi. 10.1111/j.1440-1746.2012.07258.x.
23. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 131-7. doi. 10.1097/01.mcg.0000225631.07039.6d.
24. De Bortoli N, Frazzoni L, Savarino EV, Frazzoni M, et al. Functional heartburn overlaps with irritable bowel syndrome more often than GERD. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1711-7. doi. 10.1038/ajg.2016.432.
25. Shapiro M, Green C, Bautista JM, Peru RL, et al. Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (5): 1084-91. doi. 10.1111/j.1572-0241.2006.00525.x.
26. Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994; 330 (20): 1411-7. doi. 10.1056/NEJM199405193302003.
27. Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Zubaidi S, Proskin HM, et al. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (9): 975-82. doi. 10.1111/j.1365-2036.2004.02217.x.
28. Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Proskin HM, Kralstein JR, et al. Effect of tegaserod on esophageal pain threshold, regurgitation, and symptom relief in patients with functional heartburn and mechanical sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (4): 442-50. doi. 10.1016/j.cgh.2006.01.014.
29. Riehl ME, Pandolfino JE, Palsos OS, Keefer L. Feasibility and acceptability of esophageal-directed hypnotherapy for functional heartburn. *Dis Esophagus* 2016; 29 (5): 490-6. doi. 10.1111/dote.12353.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Homeostasia del potasio: bases fisiopatológicas de las tubulopatías hereditarias

Potassium homeostasis: pathophysiological basis of hereditary tubulopathies.

Ailed Flores-Delgado,¹ Luis Rodrigo Hernández-García,¹ Paula Beltrán-Reyes,¹ Gerardo Silerio-Maqueo,¹ Miguel Ahumada-Ayala^{1,2}

Resumen

El potasio es el principal catión intracelular; su distribución asimétrica es controlada por varios mecanismos, sobre todo por la bomba sodio-potasio ATPasa. Cualquier variación en el potasio puede alterar la fisiología normal de los tejidos excitables, por lo que su regulación es decisiva. El equilibrio interno del potasio se refiere a los mecanismos de regulación de su distribución intra-extracelular que permiten amortiguar inmediatamente las variaciones en la ingesta de potasio. El equilibrio interno es regulado por la insulina y las catecolaminas a través de mecanismos de señalización intracelular específicos. El equilibrio externo del potasio se consigue mediante los mecanismos, predominantemente renales, que ajustan su excreción al aporte de la dieta. La excreción del potasio por el riñón resulta del equilibrio entre la reabsorción del potasio por la nefrona proximal y la compleja regulación de su secreción por la nefrona distal. Entre los principales factores involucrados en la regulación de la secreción distal de potasio está el envío de sodio y agua y la acción de la aldosterona. El efecto mineralocorticoide está finamente regulado intracelularmente por las proteínas reguladoras WNK. El estudio del perfil hidroelectrolítico y ácido-básico y, particularmente, la hipo o hipercalcemia, permite diagnosticar y clasificar las principales tubulopatías hereditarias o adquiridas. El conocimiento de los mecanismos homeostáticos que regulan la concentración del potasio es el fundamento del diagnóstico de los trastornos que afectan el mecanismo de este catión.

PALABRAS CLAVE: Hipercalcemia; hipocalcemia; acidosis tubular renal; hipoaldosteronismo; hiperaldosteronismo.

Abstract

Potassium is the main intracellular cation, its asymmetric distribution between intra and extracellular space relies mainly on the activity of the Na⁺/K⁺ ATPase pump. Any variation in potassium levels may alter the functionality of excitable tissues, underlining the importance of these precise regulatory processes. In this article we review the mechanisms responsible for the regulation of potassium balance with particular emphasis on the renal regulation of potassium excretion. This is followed by a brief discussion of the classification, pathophysiology and diagnostic approach of the most common tubulopathies. The internal balance of potassium refers to the regulation of the intra/extracellular distribution of this cation, avoiding short term fluctuations in potassium concentration induced by variations in dietary potassium content. Internal balance is regulated by insulin and catecholamines acting through specific intracellular signaling mechanisms. The external balance of potassium are the predominantly renal mechanisms that adjust potassium excretion to match the potassium dietary intake. The excretion of potassium by the kidney results from the balance between potassium reabsorption in the proximal nephron and the complex potassium secretory mechanisms of the distal nephron. Among the principal regulating factors of potassium secretion in the distal nephron are the delivery of sodium and water and aldosterone. Mineralocorticoid activity is regulated intracellularly by WNK proteins. The electrolyte and acid-base profile as well as the presence of hypo

¹ Departamentos de Medicina y Bioquímica, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Departamento de Medicina Interna y Endocrinología, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 7 de septiembre 2020

Aceptado: 15 de diciembre 2020

Correspondencia

Miguel Ahumada Ayala
ahumadam1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Flores-Delgado A, Hernández-García LR, Beltrán-Reyes P, Silerio-Maqueo G, Ahumada-Ayala M. Homeostasia del potasio: bases fisiopatológicas de las tubulopatías hereditarias. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 230-243.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.4740>



or hyperkalemia are the cornerstones for the diagnostic approach of hereditary or acquired tubulopathies. Knowledge of the homeostatic mechanisms that regulate potassium balance are a guide for the clinician to the correct diagnosis and therapy of the most common disorders of potassium excretion.

KEYWORDS: Hyperkalemia; Hypokalemia; Renal tubular acidosis; Hypoaldosteronism; Hyperaldosteronism.

ANTECEDENTES

El potasio es el principal catión intracelular; del total que se encuentra en el cuerpo, un 98% está distribuido en el espacio intracelular y un 2% en el extracelular. La permanencia de esta distribución asimétrica depende, principalmente, de la bomba sodio-potasio ATPasa que utiliza la energía contenida en el ATP para transportar el sodio hacia el espacio extracelular y el potasio hacia el intracelular.

La cantidad total de potasio en el fluido extracelular es de entre 60 a 80 mEq, mientras que su concentración extracelular debe mantenerse en un reducido rango (3.5 a 5.3 mEq/L). Cualquier variación de estas concentraciones altera el potencial de acción de los tejidos excitables, sobre todo en el músculo esquelético y cardiaco con consecuencias potencialmente mortales. El organismo humano tiene mecanismos para modificar de forma instantánea la distribución intra-extracelular del potasio. Este “equilibrio interno” permite mantener, temporalmente, sin cambios su concentración.

A largo plazo, la concentración de potasio en nuestro organismo depende de la ingesta dietaria y de su excreción renal. La nefrona está dotada de complejos mecanismos para regular la excreción del potasio y, simultáneamente, man-

tener el volumen hídrico corporal y el equilibrio ácido-básico.

El objetivo primario de esta revisión consiste en exponer una visión fisiológica integral del equilibrio interno y externo del potasio. Se pretende establecer un vínculo detallado entre la fisiología de las proteínas transportadoras de cada uno de los segmentos de la nefrona y los trastornos fisiopatológicos que resultan de las alteraciones de éstas y sus consecuencias clínicas.

EQUILIBRIO INTERNO DEL POTASIO

El equilibrio interno del potasio se refiere a su regulación de distribución entre el espacio intracelular y extracelular. Éste es un mecanismo homeostático inmediato que permite mantener estable la concentración extracelular de potasio a través de la captura o liberación de este catión; los principales órganos involucrados son el músculo y el hígado.^{1,2}

El equilibrio interno del potasio está regulado, hormonalmente, por la insulina y las catecolaminas: **Figura 1**

1. La insulina secretada luego de la ingestión de alimentos activa la sodio-potasio ATPasa y permite que al ingresar una mayor cantidad de potasio a las células,

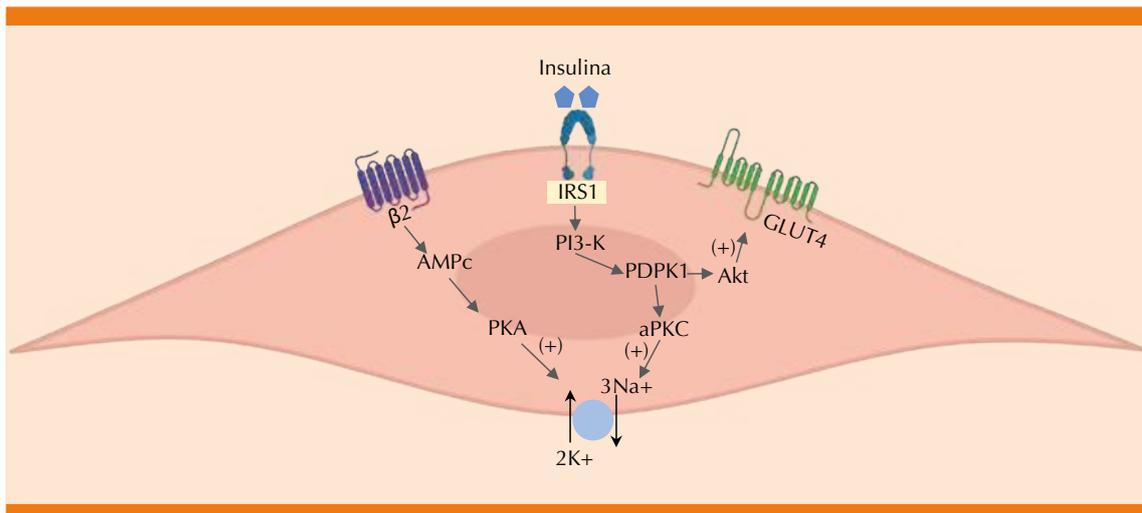


Figura 1. Señalización intracelular de insulina y catecolaminas para la captura de potasio en el músculo esquelético. La insulina y las catecolaminas favorecen el transporte de potasio del espacio extracelular al intracelular. La señalización intracelular de insulina es por la vía IRS-PI3K; sin embargo, a partir de PDK, la vía Akt conduce a la fusión de GLUT4 en la membrana celular y la vía de la aPKC estimula la sodio potasio⁺ ATPasa. Las catecolaminas utilizan receptores β₂ y la PKA dependiente de AMPC, para estimular la entrada de potasio. Adaptada de la referencia 2.

el efecto de la dieta se minimice. Este efecto insulínico ocurre, principalmente, en el músculo esquelético, involucrando la vía IRS-1-PI3K (sustrato relacionado con insulina-fosfatidil inositol 3 cinasa). De la activación de éstas resulta la activación de la proteína cinasa dependiente de fosfoinosítidos (PDK1).³ A partir de este punto, la señalización insulínica del transporte de glucosa y del potasio divergen porque la inserción del transportador de glucosa 4 (GLUT4) en la membrana depende de la proteína cinasa B (PKB o Akt), mientras que la inserción de la sodio-potasio ATPasa en la membrana está mediada por la proteína cinasa C atípica (aPKC).^{4,5} Esta diferente vía de señalización permite explicar que los pacientes con resistencia a la insulina no suelen tener alteraciones del transporte de potasio mediado por insulina.

2. Las catecolaminas tienen un efecto dual. Cuando actúan a través de sus receptores β₂ facilitan el ingreso del potasio a las células a través de la activación de la enzima adenilil ciclasa que produce AMPCíclico, que activa la proteína cinasa A (PKA) que estimula a la sodio-potasio ATPasa de membrana.^{2,6,7} Las catecolaminas pueden tener un efecto opuesto si activan al receptor α₁, que resulta en la salida de potasio al espacio extracelular.^{3,8}

EQUILIBRIO EXTERNO DEL POTASIO

En condiciones fisiológicas, la regulación de la excreción de la carga dietaria de potasio depende del riñón (90-95%), el colon contribuye con el 5-10% restante. En circunstancias patológicas, ambos órganos pueden causar trastornos significativos en la homeostasis del potasio. Enseguida se detallan los mecanismos fisiológicos responsables del mecanismo renal del potasio. **Figura 2**



Glomérulo

El potasio plasmático se filtra *ad integrum* a través de la membrana glomerular. Al multiplicar la concentración de potasio por la carga filtrada de agua (180 L/día) se obtiene una carga filtrada de potasio que corresponde a 900 mEq/día.⁹

Túbulo contorneado proximal (Figura 2A)

En este segmento se reabsorbe cerca del 65% de la carga filtrada de potasio, sobre todo por una vía paracelular. La bomba sodio-potasio ATPasa de la membrana basolateral permite la reabsorción activa de sodio y agua, de manera que el potasio es “arrastrado” por el solvente. Conforme el fluido pasa por el túbulo proximal, el voltaje luminal cambia de negativo a positivo con lo que se genera una fuerza adicional para promover la reabsorción de potasio a través de la vía paracelular de baja resistencia. El potasio puede atravesar la membrana basolateral por una vía de conducción acoplada al cloro. En la membrana apical existe un canal de potasio que permite su salida hacia la luz tubular para compensar el gradiente electroquímico generado por la absorción del sodio acoplada a la glucosa y los aminoácidos.²

Rama descendente del asa de Henle

Si bien este segmento tiene un papel menor en el mecanismo del potasio, participa en el reciclaje medular de los electrolitos. Debido a las altas concentraciones de potasio en el intersticio medular, éste puede ser secretado hacia la luz tubular y, posteriormente, puede ser reabsorbido en la rama ascendente de Henle, participando en el mecanismo de contracorriente, generando una zona hiperosmolar en el intersticio medular. El potasio del intersticio medular también funciona como un reservorio que permite regular su tasa de excreción en función de las variaciones del aporte dietario de este catión.^{2,10}

Rama ascendente gruesa del asa de Henle (Figura 2B)

Este segmento contribuye con la reabsorción de un 25% de la carga filtrada de potasio. Para cumplir con esta función utiliza vías trans y paracelulares. La bomba sodio-potasio ATPasa basolateral mantiene una baja concentración de sodio intracelular que genera un gradiente electroquímico favorable para la reabsorción de sodio y potasio en el borde apical por el cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (NKCC2). El potasio reabsorbido por el NKCC2 puede ser secretado de regreso hacia la luz tubular a través de los canales de la médula externa, ROMK (*renal outer medular K⁺ channel*) generando un voltaje luminal positivo que favorece la reabsorción paracelular de potasio. Los canales ROMK son la principal vía secretora de potasio; se caracterizan por ser de baja conductancia con una alta probabilidad de mantenerse abiertos en condiciones fisiológicas. La vía transcelular de reabsorción del potasio se completa con su salida por la membrana basolateral, a través de un canal de conducción o por el cotransportador K^+/Cl^- (KCC). El Cl^- reabsorbido por el NKCC2 es posteriormente transportado hasta el intersticio por los canales basolaterales de cloro dependientes de voltaje Kb (ClC-Kb).^{2,3,11,12}

Túbulo contorneado distal temprano (Figura 2C)

En el túbulo contorneado distal temprano (TCD1), la reabsorción luminal de sodio depende del cotransportador sodio-potasio sensible a tiazidas (NCC); la actividad de este cotransportador es favorecida por el gradiente generado por la sodio-potasio ATPasa.^{13,14} La secreción de potasio hacia el fluido luminal, a lo largo de la totalidad del TCD e inclusive del ducto colector cortical, se facilita por la coexistencia en todos estos segmentos del canal ROMK y del cotransportador “electro-neutral” KCC.²

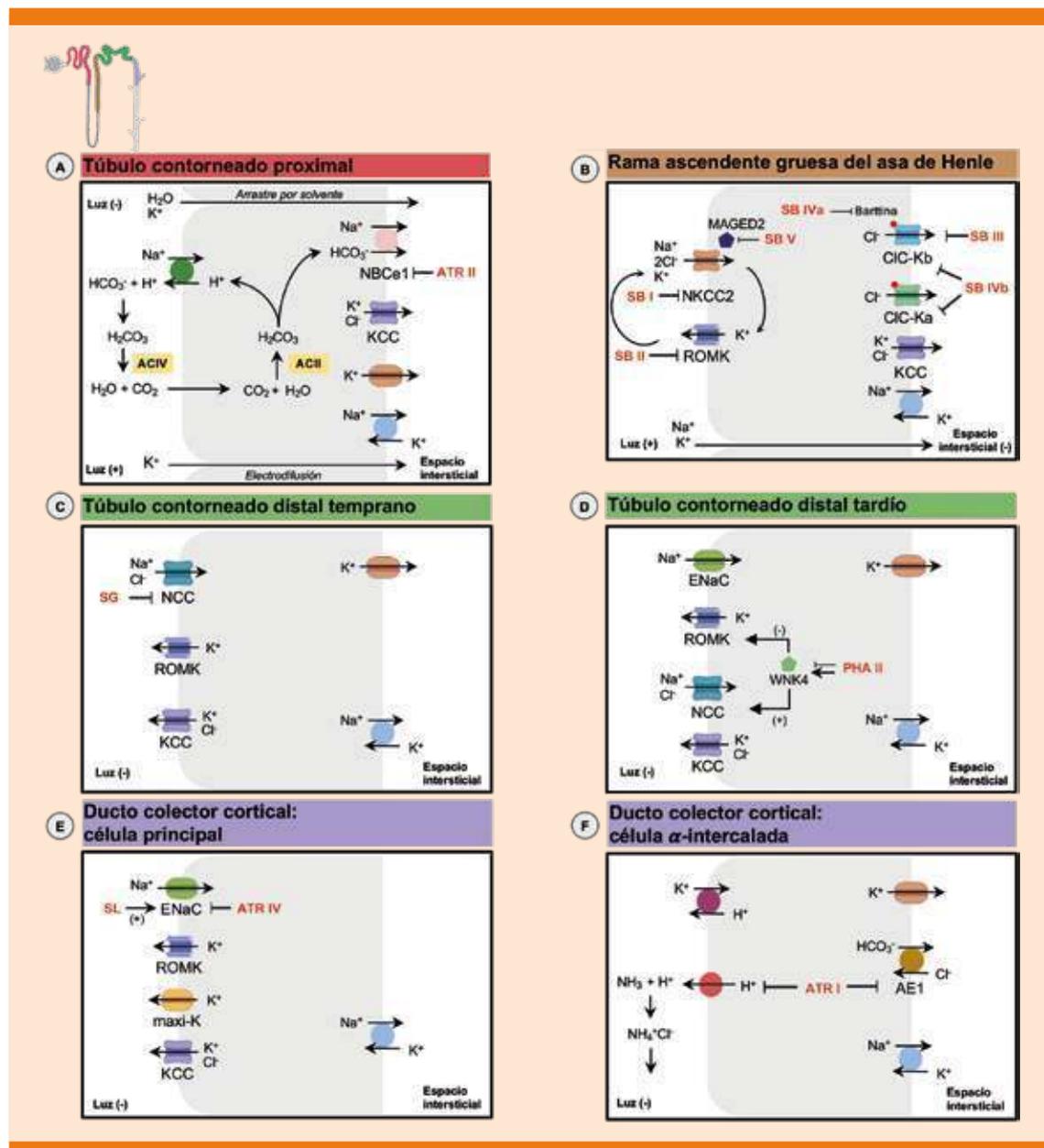


Figura 2. Mecanismos principales para la reabsorción y secreción de los electrólitos en la nefrona y proteínas deficientes en las tubulopatías hereditarias. Distintos segmentos de la nefrona y principales mecanismos de regulación de la absorción y secreción del potasio y los demás electrólitos. Con letra roja se destacan las siglas de la proteína afectada en las tubulopatías descritas en el texto.

ATR II: acidosis tubular renal tipo II; ACIV: anhidrasa carbónica tipo IV; SB I: síndrome de Bartter tipo I; SB II: síndrome de Bartter tipo II; SB III: síndrome de Bartter tipo III; SB IVa: síndrome de Bartter tipo IVa; SB IVb: síndrome de Bartter tipo IVb; SB V: síndrome de Bartter tipo V; SG: síndrome de Gitelman; PHA II: pseudohipopaldosteronismo tipo II; ATR I: acidosis tubular renal tipo I; ATR IV, acidosis tubular renal tipo IV.

Adaptada de la referencia 2.



Túbulo contorneado distal tardío (Figura 2D)

En el túbulo contorneado distal tardío (TCD2) se inicia la expresión del canal epitelial de sodio, mediador de la reabsorción de sodio sensible a amilorida.¹⁵ El canal de sodio epitelial se encuentra a partir de TCD2 y también se expresa en los segmentos más distales, como el túbulo conector y el ducto colector cortical. El TCD2 marca, también, el inicio de la “nefrona distal sensible a aldosterona”. La secreción electrogénica de potasio se inicia en TCD2 por la acción combinada del canal de sodio epitelial, ROMK y la sensibilidad a los mineralocorticoides.^{2,16}

Ducto colector cortical

Este segmento está dotado de poblaciones celulares con diferentes funciones debidamente definidas:

Célula principal (Figura 2E)

La sodio-potasio ATPasa de la membrana basolateral mantiene una baja concentración intracelular de sodio y una alta concentración de potasio. Este segmento comparte los mismos canales del TCD2 y posee, también, un canal adicional en la membrana luminal, el llamado maxi-K⁺. En contraste con los canales ROMK, estos canales son de alta conductancia y se consideran un canal de potasio dependiente de flujo que se mantiene quiescente en estado basal y se activa en situaciones caracterizadas por un elevado envío distal de sodio y agua.^{2,3,17}

Célula alfa-intercalada (Figura 2F)

Estas células se encargan de la secreción de hidrogeniones (H⁺) y de la reabsorción de bicarbonato. Para tal efecto están dotadas de al menos dos bombas secretoras de hidrogeniones en la membrana apical: la ATPasa vacuolar y la sodio-potasio ATPasa que secreta hidrogeniones

y reabsorbe potasio. En la hipopotasemia se incrementa la actividad de esta última proteína para favorecer la reabsorción de potasio. El incremento concomitante de la secreción de hidrogeniones puede generar una alcalosis metabólica.^{2,3}

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE POTASIO

En la mayor parte de las circunstancias el envío de potasio a la nefrona distal es pequeño (alrededor del 10% de la carga filtrada). En contraste, la secreción distal de potasio es variable y se ajusta a los requerimientos fisiológicos. La concentración del potasio en orina depende principalmente de la secreción “electrogénica” de este catión en TCD2 y el ducto colector cortical. Los determinantes principales de la secreción de potasio son la actividad de la aldosterona y el envío distal de sodio y agua.

Aldosterona

La aldosterona facilita la reabsorción de sodio y agua y la secreción de potasio e hidrogeniones. Estos efectos resultan, principalmente, de tres acciones: 1) aumenta la actividad de la sodio-potasio ATPasa incrementando el potasio intracelular; 2) aumenta la reabsorción luminal de sodio a través del canal de sodio epitelial, lo que resulta en mayor electronegatividad luminal y favorece la secreción de potasio; 3) la aldosterona incrementa directamente la permeabilidad luminal del potasio.^{2,16,18}

Envío distal de sodio y agua

El mayor envío de sodio a la nefrona distal favorece su reabsorción en este segmento, lo que incrementa la electronegatividad luminal y favorece la secreción de potasio. Entre más elevado sea el flujo de agua en el túbulo distal, mayor es el efecto de dilución de la concentración de po-

tasio intraluminal, lo que tiene un efecto directo flujo-dependiente en su capacidad secretora.²

La secreción de aldosterona es estimulada por la pérdida de volumen (a través del eje renina-angiotensina) y por la hiperpotasemia (independientemente del eje renina-angiotensina). Cuando el estímulo es la hipovolemia, la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y agua sin ocasionar pérdida de potasio. En contraste, cuando el estímulo para la secreción de aldosterona es la hiperpotasemia, se produce un aumento de la secreción de potasio sin un incremento concomitante de la reabsorción de sodio y agua. Esto se conoce como “paradoja de la aldosterona”.¹⁸

En el hiperaldosteronismo asociado con hipovolemia, el aumento de la angiotensina II incrementa la actividad del cotransportador NCC del TCD1 y reduce el envío distal de sodio y agua. En la nefrona distal, la aldosterona y la angiotensina II activan el canal de sodio epitelial. En este mismo segmento, la angiotensina II cierra los canales ROMK y maxi-K⁺, lo que se traduce en una inhibición de la secreción de potasio. En la hiperpotasemia sin pérdida de volumen, se estimula la secreción de aldosterona, independientemente de la angiotensina II. La ausencia de ésta y el propio potasio inhiben al cotransportador NCC del TCD1 y abren los canales ROMK y facilitan la secreción de potasio sin retención de sodio y agua.^{2,18}

SEÑALIZACIÓN WNK

La señalización intracelular de la aldosterona y el potasio en la nefrona distal depende de la acción de varias cinasas serina-treonina llamadas WNK (*with no lysine/K protein kinase*); es decir, cinasas carentes de lisina en ubicación habitual. Hasta ahora se han descrito cuatro WNK 1-4, cada una de ellas codificada por un gen diferente. La WNK4 actúa, predominantemente, en TCD1

inhibiendo al cotransportador NCC sensible a tiazidas a través de reducir la expresión de esta proteína en la superficie celular e inhibiendo al canal ROMK en el ducto colector, facilitando la endocitosis dependiente de clatrina de estos canales. En caso de hipovolemia se incrementan la angiotensina II y la aldosterona. La angiotensina II inhibe a la WNK4 y favorece la reabsorción de sodio y cloro, sin afectar a los canales ROMK, lo que permite mantener el volumen sin causar pérdidas de potasio.^{13, 18,19}

El potasio proveniente de la dieta estimula la producción de la isoforma renal de WNK1 (KS-WNK1). Aunque la WNK1 se expresa en varios tejidos, el riñón tiene una variante específica llamada KS-WNK1 que es una isoforma pequeña de WNK1, desprovista de los aminoácidos 1-437 del extremo amino-terminal. Esta KS-WNK1 (“WNK1 corta”) es un antagonista de la WNK1 de secuencia completa (“WNK1 larga”). La WNK1 larga inhibe a la WNK4 y permite la reabsorción de sodio y cloro. El potasio proveniente de la dieta estimula la producción de la WNK1 corta, que antagoniza a la WNK1 larga. El resultado de esto es la activación de WNK4 que bloquea la reabsorción de sodio y cloro y, consecuentemente, incrementa el envío distal de sodio para facilitar la secreción de potasio sin modificar el volumen. Además, la activación de KS-WNK1 dependiente del potasio antagoniza la acción inhibitoria de la WNK1 larga sobre los canales ROMK y activa los canales de sodio epitelial. Todas estas acciones permiten la excreción del potasio proveniente de la dieta sin incrementar la reabsorción de sodio y agua.¹⁹

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LAS TUBULOPATÍAS HEREDITARIAS

Las tubulopatías hereditarias son enfermedades poco frecuentes, por lo que es necesario sospecharlas en pacientes con desequilibrios ácido-básicos metabólicos cuya causa no resulte



clínicamente evidente. Los algoritmos diagnósticos pueden sistematizarse para permitir el trastorno ácido-básico principal y el perfil de los electrolitos en plasma y orina.

En acidosis metabólica

En los pacientes con acidosis metabólica y diferencia aniónica (*anion gap*) normal o acidosis metabólica hiperclorémica es necesario valorar la concentración de potasio y la diferencia aniónica urinaria ($[Na^+]_u + [K^+]_u - [Cl^-]_u$). La medición del *anion gap* urinario es una forma indirecta de medir la excreción distal de $NH_4^+Cl^-$ porque cada amonio excretado está asociado de forma equimolar con una molécula de cloro. En un paciente con acidosis metabólica con *anion gap* plasmático normal, un *anion gap* urinario negativo indica que la excreción de iones amonio está intacta. Esto señala al tubo digestivo (diarrea) como probable factor etiológico responsable de la pérdida de bicarbonato a un defecto en el túbulo proximal que afecta la reabsorción del bicarbonato (acidosis tubular renal proximal).

En contraste, en un paciente con acidosis metabólica con *anion gap* plasmático normal y *anion gap* urinario positivo, debe considerarse como probable factor etiológico un defecto distal que afecte la excreción de hidrogeniones en forma de cloruro de amonio (acidosis tubular renal distal, tipo I o IV). En la acidosis tubular distal tipo I frecuentemente existe hipocalcemia asociada, mientras que en la tipo IV el hipoaldosteronismo genera hipercalemia.

El *anion gap* urinario no es un parámetro confiable en pacientes con poliuria (adultos con volumen urinario mayor de 50 mL/kg de peso/día), pH_u mayor de 6.5, Na^+_u menor de 20 mmol/L o si existen aniones en orina diferentes al cloro (cetonas, lactato, ácido acetilsalicílico, penicilina). En estos casos puede recurrirse al cálculo de la diferencia entre la osmolaridad

medida y calculada ($2[Na^+] + 2[K^+] + UUN/2.8 + \text{glucosa}/18$) de la orina ("gap osmolar" urinario). Ésta es otra forma indirecta de medir la concentración de iones de amonio en orina y, en consecuencia, de valorar la excreción de ácido en la nefrona distal. Cuando el "gap osmolar" urinario es menor de 40 mmol/L indica una alteración de la amoniogénesis en la nefrona distal.^{20,21}

En alcalosis metabólica

De acuerdo con el algoritmo de Berend y su grupo¹⁴ en los pacientes con hipocalcemia y alcalosis metabólica, una vez que se excluyen el ingreso exógeno de álcali, la pérdida de cloro y potasio por el tubo digestivo y la ingesta de diuréticos, deben cuantificarse los electrolitos urinarios (cloro, potasio y calcio). Los pacientes con cloro urinario mayor de 40 mmol/L se clasifican como clororresistentes. La cuantificación del potasio elevado en orina (más de 30 mmol/día) señala al riñón como probable responsable de la alcalosis metabólica hipocalcémica. Si estos pacientes cursan con hipertensión arterial podría tratarse de un estado asociado con exceso de mineralocorticoides, mientras que en los pacientes normo o hipotensos deberá considerarse la posibilidad de una tubulopatía hereditaria como el síndrome de Gitelman (con hipocalciuria asociada) o el síndrome de Bartter (con hipercalciuria asociada).¹⁴

TUBULOPATÍAS ASOCIADAS CON ACIDOSIS METABÓLICA (CUADRO 1)

Acidosis tubular renal tipo I (distal)

Esta tubulopatía es causada por mutaciones con pérdida de función en la H^+ ATPasa o, bien, en el intercambiador de aniones isoforma 1 o *anion exchanger isoform 1* AE1. Ambas proteínas se encuentran en las células alfa intercaladas del ducto colector. La falla

Cuadro 1. Tubulopatías hereditarias asociadas a acidosis metabólica

Enfermedad	Gen afectado	Proteína afectada	Patrón de herencia	Manifestaciones
Acidosis tubular renal I	ATP6V1B1, ATP6V0A4 / SLC4A1	H+ ATPasa/AE1	AR/AD	Acidosis metabólica hiperclorémica, retraso en crecimiento y desarrollo, hipocalemia, hipercalciuria, nefrocalcinosis, sordera neurosensorial
Acidosis tubular renal II	SLC4A4	NBCe1	AR	Acidosis metabólica hiperclorémica, hipocalemia, anomalías oculares, síntomas neurológicos, osteopenia, osteomalacia, hipofosfatemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia
Acidosis tubular renal III	AC2	Anhidrasa carbónica II	AR	Acidosis metabólica hiperclorémica, calcificaciones cerebrales, osteopetrosis, nefrocalcinosis, sordera y malformaciones faciales
Acidosis tubular renal IV	SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G	Canal de sodio epitelial	AR	Acidosis metabólica hiperclorémica, hipotensión arterial, hipercalemia, hiponatremia, hiperreninemia, hiperaldosteronismo
Pseudohipoaldosteronismo II	WNK1/ WNK4	WNK1/ WNK4	AD	Acidosis metabólica hiperclorémica, hipertensión arterial, hipercalemia, hiporreninemia, hipoaldosteronismo

AR: autosómico recesivo; AD: autosómico dominante. Las abreviaturas de las proteínas afectadas se encuentran en el texto.

en estos canales deriva en la incapacidad de excretar protones por la orina en forma de amonio, lo que ocasiona acidosis metabólica hiperclorémica. Las manifestaciones clínicas incluyen: retraso en el crecimiento y desarrollo, hipocalemia, hipercalciuria, nefrocalcinosis y sordera neurosensorial; esta última se debe a que los transportadores también se expresan en la cóclea y el saco endolinfático.²²

Acidosis tubular renal tipo II (proximal)

La acidosis tubular renal proximal puede ser adquirida o hereditaria. Se han reportado diversas mutaciones, pero la mejor descrita es la pérdida de función en el cotransportador de bicarbonato tipo 1 (NBCe1). Las formas adquiridas se ocasionan por efectos adversos a medicamentos o sustancias tóxicas (inhibidores de la anhidrasa carbónica, antirretrovirales, aminoglucósidos, mercurio). La falla del cotransportador genera un defecto en la reabsorción de bicarbonato, lo que a su vez da lugar a acidosis metabólica hiperclorémica. Los pacientes con esta tubulopatía tienen hipocalemia por pérdidas urinarias

de potasio asociadas con el aumento del envío distal de sodio y agua. Las manifestaciones clínicas incluyen: anomalías oculares, síntomas neurológicos, osteopenia, osteomalacia, hipofosfatemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia.^{20,23}

Acidosis tubular renal tipo III (combinada)

Se trata de una acidosis metabólica con diferencia aniónica (*anion gap*) normal y es causada por mutaciones con pérdida de función en la anhidrasa carbónica II que se encuentra en diversos órganos. En el riñón, la anhidrasa carbónica II se ubica en la región proximal y distal y participa en la reabsorción de bicarbonato y la secreción de hidrogeniones. Además de la acidosis, sus manifestaciones clínicas incluyen: calcificaciones cerebrales, osteopetrosis, nefrocalcinosis, sordera y malformaciones faciales.²⁴

Acidosis tubular renal tipo IV

Esta variante de acidosis tubular puede ser hereditaria o adquirida. La forma hereditaria puede deberse a diversas mutaciones, entre las que des-



taca la del canal de sodio epitelial de la nefrona distal. Como consecuencia de estas mutaciones hay resistencia a los mineralocorticoides lo que, a su vez, ocasiona una disminución en la reabsorción de sodio y de la secreción de potasio e hidrogeniones. Entre sus manifestaciones clínicas están: hipotensión arterial, hipercalemia e hiponatremia. Paradójicamente, las concentraciones de renina y aldosterona se elevan. La forma adquirida, también llamada hipoaldosteronismo hiporreninémico, tiene manifestaciones clínicas similares y se debe a la incapacidad del riñón para producir renina; por lo que tanto la renina como la aldosterona disminuyen. Esto puede ocurrir en enfermedades asociadas con insuficiencia renal crónica, como la nefropatía diabética.²⁴

Pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)

Es una tubulopatía hereditaria caracterizada por: hipertensión, hipercalemia y acidosis metabólica hiperclorémica. Las alteraciones hidroelectrolíticas en estos pacientes son la imagen en espejo de lo que se observa en el síndrome de Gitelman. Esta tubulopatía es causada por mutaciones en distintos genes (WNK1 y WNK4) implicados en la regulación de los canales NCC y ROMK. Las mutaciones con pérdida de función en WNK4 provocan un aumento en la actividad del NCC, lo que favorece la reabsorción de sodio y cloro en el túbulo contorneado distal y ocasiona hipertensión arterial y expansión del volumen. Esta última origina la disminución de la producción de renina y aldosterona. Paradójicamente, la mutación en WNK4 disminuye la actividad del canal ROMK. Esto ocasiona una disminución en el aporte de sodio al ducto colector e inhibe la secreción de potasio e hidrogeniones, lo que genera hipercalemia y acidosis metabólica. El tratamiento con tiazidas en estos pacientes es muy efectivo para corregir la hipertensión y la hipercalemia.^{13,24,25}

TUBULOPATÍAS ASOCIADAS CON ALCALOSIS METABÓLICA (CUADRO 2)

Síndrome de Gitelman

El síndrome de Gitelman es una tubulopatía hereditaria, perdedora de cloro y potasio, debida a una mutación con pérdida de función del canal NCC sensible a tiazidas del túbulo contorneado distal temprano (TCD1) que resulta en alcalosis metabólica con hipocalemia persistente, hipocalciuria, hipomagnesemia e hiperaldosteronismo secundario. Las anomalías electrolíticas son idénticas a las ocasionadas por la ingesta de tiazidas. Los pacientes pueden estar asintomáticos y, a veces, tener síntomas inespecíficos: calambres, fatiga, tetania, debilidad muscular, palpitaciones, convulsiones, avidez por la sal e hipotensión arterial.^{14,26}

Síndrome de Bartter tipo I

El síndrome de Bartter tipo I es una tubulopatía hereditaria, causada por una mutación con pérdida de función del canal NKCC2 de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Las alteraciones hidroelectrolíticas son muy parecidas a las observadas en pacientes que reciben diuréticos de asa. La falla en el canal NKCC2 dificulta el transporte paracelular de sodio e impide la generación del gradiente osmótico necesario para concentrar la orina. El transporte paracelular de calcio y magnesio también es insuficiente y origina hipomagnesemia, hipocalciuria, nefrocalcinosis y osteopenia. Las manifestaciones clínicas más sobresalientes son: parto prematuro, fallo de medro, poliuria, hipostenuria, hipocalemia, alcalosis metabólica hipoclorémica e hiperaldosteronismo secundario. También se describe un fenotipo caracterizado por facies triangular y frente prominente, globos oculares agrandados y comisuras labiales hacia abajo, quizá asociadas con debilidad muscular por hipocalemia.^{26,27,28}

Cuadro 2. Tubulopatías hereditarias asociadas a alcalosis metabólica

Enfermedad	Gen afectado	Proteína afectada	Patrón de herencia	Manifestaciones
Síndrome de Gitelman	SLC12A3	NCC	AR	Alcalosis metabólica, hipocalemia, hiperaldosteronismo secundario, hipocalciuria, hipomagnesemia.
Síndrome de Bartter I	SLC12A1	NKCC2	AR	Polihidramnios, parto prematuro, retraso en el crecimiento y desarrollo, poliuria, hipostenuria, hipocalemia, alcalosis metabólica hipoclorémica, hiperaldosteronismo secundario, aumento de PGE2 en orina.
Síndrome de Bartter II	KCNJ1	ROMK	AR	Polihidramnios, parto prematuro, hiponatremia, hipocloremia, hipercalciuria, insuficiencia renal crónica, hiperaldosteronismo secundario, alcalosis metabólica, hipocalemia, poliuria, hipostenuria, aumento de PGE2 en orina.
Síndrome de Bartter III	CLCNKB	CIC-Kb	AR	Alcalosis metabólica, hipocalemia, hiperaldosteronismo secundario, hipocalciuria.
Síndrome de Bartter IVa/b	BSND/ CLCNKA CLCNKB	Barttina, CIC-Ka, CIC-Kb	AR	Polihidramnios, parto prematuro, retraso en el crecimiento y desarrollo, poliuria, hipocalemia, alcalosis metabólica hipoclorémica, sordera neurosensorial.
Síndrome de Bartter V	MAGED2	Antígeno asociado con melanoma D2	XR	20 SMG: polihidramnios, poliuria. Parto prematuro, aborto espontáneo. Neonatal: hipocalemia, hiponatremia severa, hiperaldosteronismo secundario.
Síndrome de Liddle	SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G	Subunidades α , β y γ del canal de sodio epitelial	AD	Hipertensión, hipocalemia, poliuria, polidipsia, renina y aldosterona bajas.

AR: autosómico recesivo; XR: ligado al cromosoma X recesivo; AD: autosómico dominante. Las abreviaturas de las proteínas afectadas se encuentran en el texto.

Síndrome de Bartter tipo II

El síndrome de Bartter tipo II es causado por una mutación en la proteína del canal ROMK. Este síndrome se manifiesta en la etapa prenatal y el cuadro clínico incluye: polihidramnios, parto prematuro e hipercalemia transitoria que, posteriormente, se revierte a hipocalemia persistente con alcalosis metabólica. La hipercalemia inicial se debe a la incapacidad de los canales ROMK para secretar el potasio, posteriormente durante el desarrollo se expresan los canales maxi-K⁺, dependientes de flujo, que permiten la salida masiva de potasio. Además, las pacientes afectadas tienen hipocloremia, hipercalciuria con nefrocalcinosis, insuficiencia renal crónica, hiperaldosteronismo secundario y aumento de prostaglandinas vaginales en la orina.^{26,27,28}

Síndrome de Bartter tipo III

El síndrome de Bartter tipo III, también llamado clásico, es causado por una mutación con pérdida de función o por una disminución en la expresión del canal de cloro dependiente de voltaje Kb (CIC-Kb). La gran variedad de mutaciones del síndrome de Bartter tipo III puede ocasionar fenotipos que recuerden a las demás variantes (tipos I, II, IV y V) o a un cuadro clínico similar al síndrome de Gitelman; por eso deben considerarse en los diagnósticos diferenciales. Si bien algunos casos se diagnostican en la etapa neonatal, la mayoría se manifiestan en la infancia y son benignos.^{27,29}

Síndrome de Bartter tipo IV

El síndrome de Bartter tipo IV tiene el fenotipo más severo y se asocia con sordera neurosen-



sorial. Dependiendo de las proteínas afectadas, se clasifica en IVa y IVb. El subtipo IVa tiene una mutación de la proteína barttina, que es la subunidad beta de los canales CIC-Ka y Kb, indispensable para el tráfico intracelular de los canales y para la regulación del transporte de cloro dependiente del voltaje. El subtipo IVb es causado por una mutación de pérdida de función de los canales CIC-Ka y Kb. Ambos subtipos del síndrome de Bartter tipo IV provocan una disfunción de los canales de cloro en la membrana basolateral del asa de Henle y la nefrona distal, lo que a su vez disminuye la reabsorción de cloruro de sodio. El aumento en el flujo y aporte de sodio en la nefrona distal deriva en hipocalemia y alcalosis metabólica. Las manifestaciones más comunes son: insuficiencia renal crónica, polihidramnios, parto prematuro, retraso en el crecimiento, poliuria, hipocalemia, alcalosis metabólica hipoclorémica y sordera neurosensorial. Esta última sucede porque la barttina y los canales de cloro afectados también se encuentran en el epitelio secretor de potasio en el oído interno, y regulan el equilibrio del potasio en la endolinfa.^{11,26,27}

Síndrome de Bartter tipo V

Esta variante del síndrome de Bartter se debe a mutaciones de pérdida de función de las proteínas MAGED2. En condiciones normales, estas proteínas protegen a los cotransportadores NCC y NKCC2 de la degradación, por lo que cuando sucede la mutación se degradan rápidamente esos cotransportadores. Las manifestaciones clínicas, polihidramnios y nacimiento pretérmino sobrevienen de manera más temprana que en las demás variantes. De hecho, las pacientes afectadas tienen un alto riesgo de aborto espontáneo. En el periodo neonatal suele haber hiponatremia severa, hipocalemia e hiperaldosteronismo secundario. No obstante, el síndrome de Bartter tipo V es transitorio porque alrededor de las 30 a 33 semanas de gestación las manifestaciones clí-

nicas desaparecen. Se plantea la hipótesis de que la causa de la transitoriedad es un aumento en la sensibilidad de los receptores de vasopresina tipo 2, que permiten se encarguen de la regulación de la expresión de NCC y NKCC2.^{26,27,30,31}

Síndrome de Liddle

El síndrome de Liddle, o pseudohiperaldosteronismo, es una enfermedad causada por mutaciones de ganancia de función en las subunidades α , β y γ del canal de sodio epitelial, caracterizado principalmente por hipertensión resistente a los medicamentos, hipocalemia, alcalosis metabólica, polidipsia y poliuria. La hipertensión es el rasgo más característico de los pacientes afectados por este síndrome, que se explica por el aumento en la reabsorción de sodio por la ganancia de función del canal de sodio epitelial y el posterior aumento en el volumen. Las concentraciones de renina y aldosterona están disminuidas. La hipocalemia persistente en estos pacientes se debe al aumento en la secreción de potasio por ROMK en el TCD2 y ducto colector, causado por la reducción en el voltaje transepitelial. La hipocalemia persistente reduce el potasio en el fluido tubular necesario para el correcto funcionamiento del canal NKCC2 y, en consecuencia, se pierde sodio y potasio en la orina, que se manifiesta como poliuria y polidipsia.^{15,32}

CONCLUSIONES

El primer objetivo de esta revisión fue exponer los aspectos relevantes del mecanismo corporal del potasio. Se detallaron los mecanismos que el organismo pone en marcha para mantener la distribución asimétrica de este catión con mínimas variaciones en la concentración del potasio extracelular. Estos procesos son un magnífico ejemplo de lo complejo que puede llegar a ser el tratamiento del *milieu interieur* referido por Claude Bernard³³ y que, años después, explicó

Cannon,³⁴ quien incorporó el término homeostasis para referirse a ellos. Sin duda que esta revisión no es exhaustiva, por lo que el lector interesado en profundizar tendrá que recurrir a algunas de las excelentes revisiones incluidas en las referencias bibliográficas. El segundo objetivo fue que el clínico tenga un marco de referencia para sistematizar y comprender mejor la fisiopatología de las tubulopatías más frecuentes, partiendo del análisis cuidadoso del perfil hidroelectrolítico de cada caso.

La medicina genómica, cada vez más accesible en la práctica clínica, abre nuevas oportunidades para definir el genotipo responsable de cada una de las tubulopatías. Los autores esperan que esta revisión haya cumplido este objetivo y que los lectores compartan la absoluta fascinación que a muchos ha generado el estudio y comprensión de estos fenómenos biológicos.

REFERENCIAS

- Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An integrated view of potassium homeostasis. *N Engl J Med* 2015; 373 (1): 60-72. doi. 10.1056/NEJMr1313341.
- Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 10 (6): 1050-60. <https://doi.org/10.2215/CJN.08580813>.
- Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019; 74 (5): 682-695. doi. 10.1053/j.ajkd.2019.03.427.
- Nguyen TQ, Maalouf NM, Sakhaee K, Moe OW. Comparison of Insulin action on glucose versus potassium uptake in humans. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (7): 1533-1539. doi. 10.2215/CJN.00750111.
- Ho K. A critically swift response: Insulin-stimulated potassium and glucose transport in Skeletal Muscle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (7): 1513-16. doi. 10.2215/CJN.04540511.
- Clausen T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24 (5): 595-605. doi. 10.1111/j.1472-8206.2010.00859.x.
- Williams ME, Gervino EVR, Landsberg L, Young JB, et al. Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. *N Engl J Med* 1985; 312.13: 823-827.
- Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: New explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (11): 1981-89. doi. 10.1681/ASN.2011040414.
- Epstein M, Lifschitz MD. Potassium homeostasis and dyskalemias: The respective roles of renal, extrarenal, and gut sensors in potassium handling. *Kidney Int Suppl* 2016; 6 (1): 7-15. doi. 10.1016/j.kisu.2016.01.006.
- Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: Pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: III2-III11. doi. 10.1093/ndt/gfz206.
- Fahlke C, Fischer M. Physiology and pathophysiology of CIC-K/barttin channels. *Front Physiol* 2010; 1: 1-12. doi. 10.3389/fphys.2010.00155.
- Ares GR, Caceres PS, Ortiz PA. Molecular regulation of NKCC2 in the thick ascending limb. *Am J Physiol Ren Physiol* 2011;301(6). doi. 10.1152/ajprenal.00396.2011.
- Castañeda-Bueno M, Gamba G. Mechanisms of sodium-chloride cotransporter modulation by angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21 (5): 516-22. doi. 10.1097/MNH.0b013e32835571a4.
- Moreno E, de los Heros P, Plata C, et al. Structure-function relationships in the renal NaCl Cotransporter (NCC). Vol 83. 1st ed. Elsevier Inc.; 2019. doi. 10.1016/bs.ctm.2019.01.003.
- Bhalla V, Hallows KR. Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (10): 1845-54. doi. 10.1681/ASN.2008020225.
- McDonough AA, Youn JH. Potassium homeostasis: The knowns, the unknowns, and the health benefits. *Physiology* 2017; 32 (2): 100-111. doi. 10.1152/physiol.00022.2016.
- Pluznick JL, Sansom SC. BK channels in the kidney: Role in K⁺ secretion and localization of molecular components. *Am J Physiol Ren Physiol* 2006; 291 (3). doi. 10.1152/ajprenal.00118.2006.
- Arroyo JP, Ronzaud C, Lagnaz D, Staub O, et al. Aldosterone paradox: Differential regulation of ion transport in distal nephron. *Physiology* 2011; 26 (2): 115-123. doi. 10.1152/physiol.00049.2010.
- Argaiz ER, Chavez-Canales M, Ostrosky-Frid M, et al. Kidney-specific WNK1 isoform (KS-WNK1) is a potent activator of WNK4 and NCC. *Am J Physiol - Ren Physiol* 2018; 315 (3): F734-F745. doi. 10.1152/ajprenal.00145.2018.
- Berend K. Review of the Diagnostic Evaluation of Normal Anion Gap Metabolic Acidosis. *Kidney Dis* 2017; 3 (4): 149-59. doi. 10.1159/000479279.
- Berend K, De Vries APJ, Gans ROB. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med*. 2014; 371 (15): 1434-45. doi. 10.1056/NEJMr1003327.
- Vallés PG, Batlle D. Hypokalemic Distal Renal Tubular Acidosis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25 (4): 303-20. doi. 10.1053/j.ackd.2018.05.003.
- Santos F, Gil-Peña H, Alvarez-Alvarez S. Renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29 (2): 206-210. doi. 10.1097/MOP.0000000000000460.
- Alexander RT, Bitzan M. Renal Tubular Acidosis. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66 (1): 135-57. doi. 10.1016/j.pcl.2018.08.011.



25. Riepe FG. Pseudohypoaldosteronism. Horm Resist Hypersensitivity From Genet to Clin Manag 2013; 24: 86-95. doi. 10.1159/000342508.
26. Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66 (1): 121-34. doi. 10.1016/j.pcl.2018.08.010.
27. Cunha T da S, Heilberg IP. Bartter syndrome: Causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018; 11: 291-301. doi. 10.2147/IJNRD.S155397.
28. Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, et al. Inherited salt-losing tubulopathy: An old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatr Int* 2019; 428-437. doi. 10.1111/ped.14089.
29. Seys E, Andrini O, Keck M, et al. Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (8): 2540-52. doi. 10.1681/ASN.2016101057.
30. Laghmani K, Beck BB, Yang S Sen, et al. Polyhydramnios, transient antenatal Bartter's syndrome, and MAGED2 mutations. *N Engl J Med* 2016; 374 (19): 1853-63. doi. 10.1056/NEJMoa1507629.
31. Legrand A, Treard C, Roncelin I, et al. Prevalence of novel MAGED2 mutations in antenatal Bartter syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13 (2): 242-50. doi. 10.2215/CJN.05670517.
32. Tetti M, Monticone S, Burrello J, et al. Liddle syndrome: Review of the literature and description of a new case. *Int J Mol Sci* 2018;19(3). doi. 10.3390/ijms19030812.
33. Bernard C. Nouvelle fonction du foie: considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux. J-B Baillière. Published online 1853.
34. Cannon WW. The Wisdom of the Body. New York, WW Norton & Company, Inc. Published online 1932.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Seguridad cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos

Cardiovascular safety of antidiabetic drugs.

Guillermo González-Gálvez,¹ María Guadalupe Castro-Martínez²

Resumen

En la actualidad, cualquier medicamento nuevo para el tratamiento de la diabetes tipo 2 necesita someterse a estudios de desenlace cardiovascular para mostrarle a las instancias regulatorias que son medicamentos seguros desde el punto de vista cardiovascular. Los inhibidores de la DPP-4 han cumplido este requerimiento al demostrar en estos estudios la no inferioridad comparada contra placebo en el riesgo de eventos cardiovasculares mostrando un efecto neutro en este desenlace. Los ar-GLP1 han demostrado que no solo son seguros, sino que también son capaces de lograr reducción en la aparición de eventos cardiovasculares y los inhibidores de SGLT-2, además de haber demostrado que son seguros, también ofrecen el beneficio de reducción de mortalidad cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardíaca de forma temprana después de su administración y el potencial de nefroprotección en los análisis secundarios de los estudios de desenlaces cardiovasculares.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 2; estudios de desenlaces cardiovascular; inhibidores de la DPP-4; inhibidores de SGLT-2.

Abstract

Currently, any new drug for the treatment of type 2 diabetes needs cardiovascular outcome studies to show regulators that they are safe drugs from a cardiovascular point of view. DPP-4 inhibitors have fulfilled this requirement by demonstrating in these studies the non-inferiority compared to placebo in the risk of cardiovascular events, showing a neutral effect in this outcome. The GLP1 receptor agonists have shown that they are not only safe, but they are also capable of achieving reduction in the development of cardiovascular events and the SGLT-2 inhibitors have not only shown that they are safe but also offer the benefit of reducing cardiovascular mortality and hospitalization for heart failure early after its use and the potential for nephroprotection in secondary analyzes of cardiovascular outcome studies.

KEYWORDS: Type 2 diabetes; Cardiovascular outcome studies; DPP-4 inhibitors; SGLT-2 inhibitors.

¹ Servicio de Endocrinología, División de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca. Profesor de Endocrinología, CUCS, Universidad de Guadalajara. Director del Instituto Jalisciense de Investigación en Diabetes y Obesidad SC, Jalisco, México.

² Internista. Directora y profesora de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México. Profesora de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Miembro de la Asociación Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Ciudad de México.

Recibido: 22 de junio 2020

Aceptado: 23 de enero 2021

Correspondencia

Guillermo González Gálvez
doctorggg@gmail.com

Este artículo debe citarse como: González-Gálvez G, Castro-Martínez MG. Seguridad cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 244-255. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.5220>



ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad multifactorial y compleja que se asocia con incremento importante en el riesgo cardiovascular. La enfermedad coronaria, el accidente vascular cerebral y la enfermedad arterial periférica constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2; su incidencia es dos a cuatro veces más alta que en la población no diabética. La esperanza de vida de una persona con diabetes mellitus tipo 2 a los 40 años de edad se acorta en aproximadamente 6-7 años en comparación con una persona sin diabetes¹ y si además esta persona tuviera un evento macrovascular, la expectativa de vida se reduce a la mitad. El Estudio de la Ciudad de México realizado de forma prospectiva en aproximadamente 150,000 adultos mexicanos seguidos durante un promedio de 12 años para determinar las causas específicas de mortalidad estableció que la diabetes se asocia con tasas de riesgo de muerte por enfermedad renal crónica de 20.1 veces y por enfermedades cardiovasculares de 3.7 veces más en comparación con las personas sin diabetes.²

Los fármacos que disminuyen o regulan la glucosa se han incrementado en los últimos años y, a consecuencia de ello, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se ha vuelto cada vez más complejo y cambiante. En 2007 surgió la preocupación acerca de la seguridad cardiovascular de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes, debido a los hallazgos de un metanálisis publicado por los doctores Nissen y Wolsky, que encontraron incremento de 43% en el riesgo de infarto del miocardio ($p = 0.03$) y un incremento del 64% en el riesgo de muerte cardiovascular ($p = 0.06$) con la administración de rosiglitazona.³ Posteriormente el estudio RECORD reportó que la rosiglitazona no incrementaba el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular global en comparación con el tratamiento antihiper glucemiante estándar.⁴

En 2008, debido a la falta de certidumbre acerca de la seguridad cardiovascular de algunos fármacos antidiabéticos, la FDA presentó una guía para la industria, en la que estableció que para aprobar cualquier nuevo agente antidiabético es requisito demostrar que el tratamiento no causa aumentos inaceptables en el riesgo cardiovascular.⁵

Posteriormente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y otras agencias regulatorias establecieron lineamientos similares.⁶

Estas guías recomiendan evaluar los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) de 3 puntos, definidos como muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio y accidente vascular cerebral; también pueden incluirse otros criterios de valoración (MACE de 4 puntos o ampliado), como las interacciones debidas a angina inestable, los procedimientos de revascularización de urgencia o insuficiencia cardíaca. Además, en los estudios debe incluirse una población con riesgo elevado de eventos cardiovasculares (por ejemplo, con diabetes mellitus 2 avanzada, ancianos, insuficiencia renal), evaluar la seguridad durante al menos dos años y adjudicación prospectiva de eventos cardiovasculares por un comité independiente.

Los principales puntos de las recomendaciones de la guía de la FDA son:

1. En todos los estudios de fase II y III del desarrollo de un nuevo medicamento debe establecerse un comité independiente de adjudicación de eventos cardiovasculares o de especial interés de forma preespecificada, prospectiva y ciega que analice la existencia de eventos cardiovasculares mayores.
2. Deberá calcularse la razón de riesgo en los resultados de los metanálisis y subanálisis

de los estudios fase II y III de una nueva molécula.

Si el límite superior del intervalo de confianza (LSIC) del 95% bilateral para la razón de riesgos estimada es:

- Mayor de 1.8. Los datos son inadecuados para respaldar su aprobación. Indica incremento de riesgo comparado contra placebo u otro fármaco, por tanto, la solicitud de comercialización será rechazada.
 - De 1.3 a 1.8. La solicitud de comercialización será aceptada de forma condicionada a diseñar y conducir un estudio poscomercialización de seguridad cardiovascular que demuestre un LSIC menor de 1.3 o de no inferioridad.
 - Menor de 1.3. El medicamento será aceptado para su comercialización y no requerirá estudios específicos de seguridad cardiovascular poscomercialización. **Figura 1**
3. Los estudios de fase II y III deben diseñarse, conducirse y analizarse de forma tal que puedan ser analizados y subanalizados por subgrupos de interés clínico, como la edad, el grupo étnico, sexo, duración de la diabetes, las comorbilidades, los tratamientos de base, etc., de forma apropiada. Deben incluir sujetos con diabetes mellitus 2 de alto riesgo cardiovascular con periodos de seguimiento y de tratamiento de al menos dos años.
 4. Estos estudios, además de incluir pacientes con diabetes mellitus 2 y alto riesgo cardiovascular, de tener un comité independiente de adjudicación de eventos y de tener un seguimiento de dos años o más, deberán mantener el tratamiento estándar de los pacientes para alcanzar las metas

de control establecidas para la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la enfermedad cardiovascular. En el control metabólico de la diabetes no debe existir idealmente una diferencia mayor de 0.3% en el nivel de HbA1c al final del estudio entre los grupos de comparación (activo vs placebo) para evitar la posible influencia del control metabólico en los resultados.

En los últimos años se han publicado ensayos destinados a demostrar la seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos no insulínicos, pertenecientes a las familias: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP-4), análogos del péptido similar al glucagón (AGLP-1) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2), observándose en algunos de ellos posibles beneficios cardiovasculares. A continuación se describen los estudios realizados para demostrar seguridad cardiovascular.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA DIPEPTIDILPEPTIDASA TIPO 4 (DPP4)

Los dos primeros estudios de seguridad cardiovascular publicados fueron el estudio EXAMINE (*The Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care*) que administró alogliptina,⁷ y el estudio SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus*) que administró saxagliptina,⁸ ambos publicados en el 2013. Ambos demostraron no inferioridad con respecto a su seguridad cardiovascular en comparación con placebo cuando se agregan al tratamiento habitual de la diabetes.

Estudio SAVOR-TIMI 53

Se distribuyeron al azar 16,492 pacientes, que debían tener al menos 40 años de edad y haber tenido una historia documentada de eventos coronarios ateroscleróticos que afectaran los

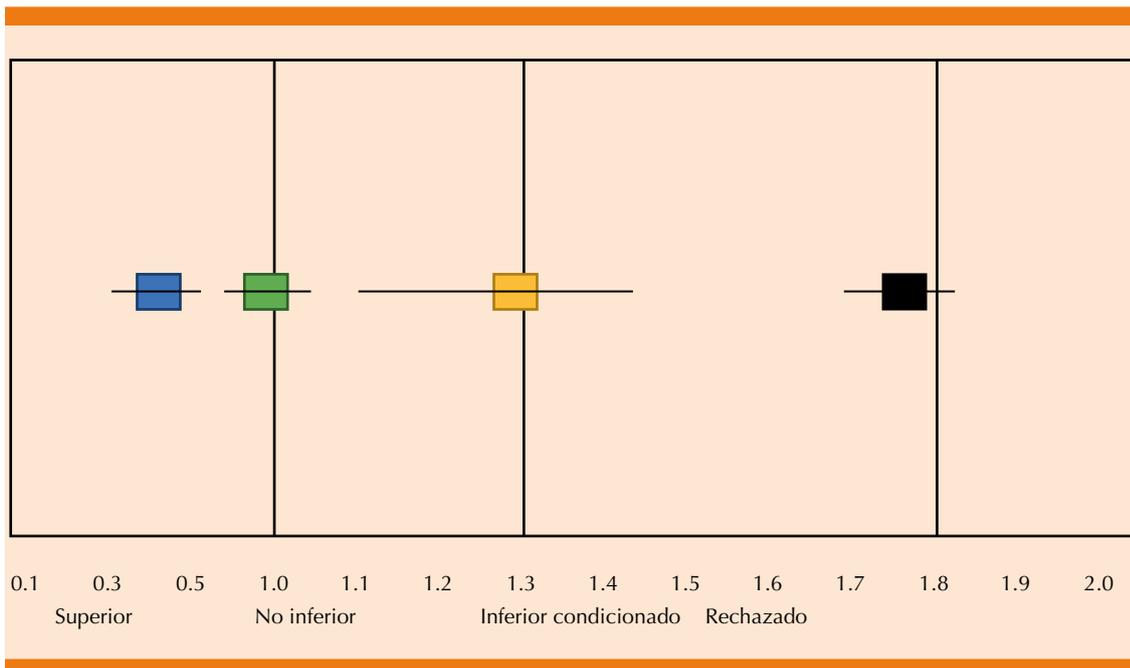


Figura 1. Criterios de la FDA para interpretar un estudio de seguridad cardiovascular.

En la interpretación de los estudios de desenlaces cardiovasculares lo que se busca es demostrar la no inferioridad de los nuevos medicamentos contra la diabetes en comparación con placebo cuando se adicionan a la terapia estándar de pacientes con diabetes tipo 2 y eventos cardiovasculares establecidos o múltiples factores de riesgo cardiovascular. Para considerar que se cumple este criterio de no inferioridad, el límite superior del IC al 95% debe ser igual o menor a 1.3. Si además de lo anterior, el medicamento nuevo evaluado ofrece mecanismos sugerentes de cardioprotección o nefroprotección, entonces el límite superior del IC al 95% debe ser menor de 1.0 para demostrar incluso superioridad.

sistemas coronario, cerebrovascular o vascular periférico, o tener al menos 55 a 60 años de edad (según el sexo) y tener al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular adicionales: hipertensión arterial, dislipidemia o tabaquismo activo. El seguimiento promedio fue de 2.1 años y el desenlace compuesto primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o infarto cerebral ocurrió en el 7.3% de los pacientes con saxagliptina vs 7.2% en los pacientes tratados con placebo (HR = 1.00, IC95% 0.89-1.12, $p = 0.99$ para superioridad, $p < 0.001$ para no inferioridad). En el análisis de los desenlaces secundarios del estudio SAVOR-TIMI 53 se encontró un inesperado incremento del 27% (3.5 vs 2.8% con placebo) en el riesgo relativo de

hospitalización por insuficiencia cardiaca en los pacientes tratados con saxagliptina ($p = 0.007$).⁸

Estudio EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care)

Se distribuyeron al azar 5380 pacientes que habían tenido recientemente un infarto de miocardio o una hospitalización por angina inestable dentro de los 15-90 días previos a su enrolamiento en el estudio. Los pacientes se siguieron durante un periodo máximo de 40 meses, con mediana de seguimiento de 18 meses. El desenlace compuesto primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o infarto cerebral

ocurrió en el 11.3% de los pacientes tratados con alogliptina contra 11.8% de los pacientes asignados a placebo (HR = 0.96, límite superior del IC95% < 1.16, $p = 0.32$ para superioridad, $p < 0.001$ para no inferioridad). En este estudio la hospitalización por insuficiencia cardiaca se incrementó ligeramente, pero de forma no significativa en los pacientes que recibieron tratamiento con alogliptina en comparación con los que recibieron placebo 3.9 vs 3.3%, HR = 1.19, IC95% 0.90-1.58, $p = 0.22$.⁷

Todavía en la actualidad no se han determinado cuáles pudieran ser los mecanismos implicados en este inesperado desenlace que se observó en el estudio SAVOR-TIMI 53 y que no se vio en el estudio EXAMINE con alogliptina, que si bien se asoció con incremento del 19% en el riesgo de hospitalización de insuficiencia cardiaca, éste no fue estadísticamente significativo.⁹ Lo anterior provocó que se esperaran con gran interés los resultados del estudio TECOS,¹⁰ que comparó sitagliptina contra placebo para demostrar la no inferioridad con respecto a seguridad cardiovascular y poder determinar si el efecto del incremento en la hospitalización por insuficiencia cardiaca que se vio en el estudio SAVOR podría ser un efecto de clase o no, con los resultados de este tercer estudio.

Estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)

Incluyó 14,671 pacientes de al menos 50 años de edad y que tuvieran historial documentado de enfermedad cardiovascular establecida definida como antecedentes de enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad cerebrovascular de tipo isquémica o enfermedad vascular periférica aterosclerótica. Los pacientes se siguieron durante un tiempo promedio de 3 años, y el desenlace compuesto primario se definió como la primera ocurrencia confirmada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, infarto cerebral u

hospitalización por angina inestable. No hubo diferencias observadas en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con los asignados a placebo en el desenlace cardiovascular compuesto 11.4 versus 11.6% (HR: 0.98, IC95% 0.88-1.09, $p < 0.001$ para no inferioridad). Los resultados del desenlace secundario en este estudio de hospitalización por insuficiencia cardiaca mostraron que la sitagliptina no se asoció con incremento en el riesgo de este desenlace (cociente de riesgos, 1.00; IC95% 0.83-1.20; $p = 0.98$).¹⁰ Lo anterior, dejó claro que el incremento de hospitalización por insuficiencia cardiaca observado en el estudio SAVOR-TIMI 53 con saxagliptina no es un efecto de clase.

Estudio CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in patients with Type 2 Diabetes)

Se incluyeron 6979 pacientes con alto riesgo cardiovascular, con duración de 2.2 años. El objetivo primario fue determinar el efecto de la linagliptina en los resultados cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes mellitus 2 con alto riesgo cardiovascular y eventos renales. Se determinó el tiempo hasta que ocurría un evento cardiovascular, fuera muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o accidente vascular cerebral. La linagliptina demostró no inferioridad en el riesgo de MACE o en el riesgo renal. En este estudio se comparó linagliptina contra glibemipirida. El desenlace primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o infarto cerebral) ocurrió en 356 de 3023 participantes (11.8%) en el grupo tratado con linagliptina y en 362 de 3010 (12%) en el grupo tratado con glibemipirida (tasa de riesgo de 0.98, IC95% 0.84-1.14, $p < 0.001$ para no inferioridad), cumpliendo el criterio de no inferioridad pero no el de superioridad ($p = 0.76$). La linagliptina, en comparación con glibemipirida, tampoco se asoció con incremento en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca.¹¹



Estudio CAROLINA (*The Cardiovascular Outcome Trial of Linagliptin Versus Glimepiride in patients with T2DM*)

A diferencia de los estudios previos, comparó linagliptina contra glimepirida para evaluar el efecto de estos dos medicamentos en la enfermedad cardiovascular y se esperan en poco tiempo los resultados.¹²

En general, los inhibidores de la DPP-4 han demostrado que son medicamentos seguros desde el punto de vista cardiovascular en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y tienen efecto neutro en los estudios de seguridad cardiovascular. La única excepción es saxagliptina que se asoció con incremento en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1

Estudio ELIXA (*Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome*)

Fue el primer estudio con este tipo de moléculas para evaluar la no inferioridad contra placebo en 6068 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que tuvieron un infarto de miocardio o que hubieran sido hospitalizados por angina inestable en los 6 meses previos al enrolamiento. Después de un periodo de seguimiento promedio de 25 meses este desenlace ocurrió en el 13.4% de los pacientes tratados con lixisenatide y en el 13.2% de los tratados con placebo además de la terapia estándar (HR, 1.02; IC95% 0.89-1.17) que demostró no inferioridad de lixisenatide comparada contra placebo ($p < 0.001$), pero falló en demostrar superioridad ($p = 0.81$).¹³

Estudio LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*)

Demostró no solo la no inferioridad de liraglutida contra placebo en los eventos cardiovasculares,

sino también beneficio en el desenlace cardiovascular compuesto primario en pacientes con diabetes mellitus 2.¹⁴ Se incluyeron 9340 pacientes con diabetes mellitus 2. Después de un seguimiento promedio de 3.8 años, el desenlace primario ocurrió en 608 pacientes (13%) en el grupo de liraglutida y en 694 pacientes (14.9%) en el grupo placebo (HR, 0.87; IC95% 0.78-0.97) que demostró la no inferioridad de liraglutida comparada contra placebo ($p < 0.001$) y también la superioridad comparada contra placebo ($p = 0.01$). La mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa fueron significativamente menores en el grupo de liraglutida comparado con el grupo placebo.¹⁴

ESTUDIO SUSTAIN-6 (*Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*)

Comparó semaglutida, un agonista de receptor de GLP-1 de aplicación semanal;¹³ incluyó 3297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular previa, enfermedad renal crónica o ambas. Después de un seguimiento promedio de 2.1 años, el desenlace primario ocurrió en 108 pacientes (6.6%) en el grupo de semaglutida y en 146 pacientes (8.9%) en el grupo placebo (HR, 0.74; IC95% 0.58-0.95) que demostró la no inferioridad de semaglutida comparada con placebo ($p < 0.001$) y la superioridad de semaglutida comparada contra placebo en la reducción de eventos cardiovasculares ($p = 0.02$). La mortalidad cardiovascular fue significativamente menor en el grupo de semaglutida en comparación con el grupo que recibió placebo en adición a su tratamiento estándar.¹⁵

ESTUDIO EXCSEL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*)

Se comparó exenatida de liberación extendida contra placebo administrados una vez a la semana en 14,752 sujetos con diabetes tipo 2 (73% de

los pacientes tenían enfermedad cardiovascular previa) durante un periodo de 3.2 años. Los resultados mostraron que la incidencia del desenlace compuesto de 3 puntos: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e infarto cerebral no fatal (11.4 vs 12.2%), no difirieron significativamente en comparación con placebo, lo que señaló que exenatida es no inferior a placebo entre los pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular previa.¹⁶ Este estudio tuvo varios problemas importantes en su desarrollo que pudieron haber repercutido en los resultados: alta tasa de discontinuación prematura del estudio debido a la complejidad del dispositivo de aplicación del medicamento y los esquemas de atención habitual no estandarizados.

Estudio HARMONY (*Albiglutide and Cardiovascular Outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease*)

Comparó albiglutida contra placebo en 9463 sujetos de 40 años o más con diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica. Después de 1.5 años de seguimiento, albiglutida no solo demostró no inferioridad, sino también superioridad en el desenlace compuesto primario en comparación con placebo (HR = 0.78; IC95% 0.68-0.90, valor p para no inferioridad < 0.0001, valor p para superioridad = 0.0006). Sin embargo, este medicamento dejó de ser comercializado a finales de 2018).¹⁷

Estudio REWIND (*Researching CV Events with a Weekly Incretin in Diabetes*)

El objetivo de este estudio fue demostrar la superioridad de dulaglutida vs placebo. Se incluyeron 9901 pacientes. Los resultados fueron significativos en MACE. El desenlace compuesto primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e infarto cerebral no fatal) ocurrió en 594 (12.0%) participantes

en el grupo de dulaglutida y en 663 (13.4%) de los participantes en el grupo placebo (HR 0.88, IC95% 0.79-0.99; p = 0.026). Este estudio difiere de los estudios de desenlaces cardiovasculares previos en varios aspectos. Primero, se diseñó no solo para demostrar la no inferioridad, sino también superioridad de dulaglutida contra placebo. Segundo, la mayoría de los participantes del estudio no tenían eventos cardiovasculares previos e incluyó un gran número de sujetos con múltiples factores de riesgo cardiovascular, lo que sugiere que dulaglutida podría ser efectiva en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares.¹⁸

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT-2)

EMPA-REG OUTCOMES (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*)

Incluyó a 7028 pacientes, 23% tenían un infarto cerebral previo, 20% enfermedad arterial periférica y 25% tuvieron procedimientos de revascularización mediante injertos coronarios. Los pacientes tuvieron un seguimiento promedio de 3.1 años. Empagliflozina disminuyó el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o de infarto cerebral no fatal en 14% comparado contra placebo (HR 0.86, IC95% 0.74-0.99, p < 0.001 para no inferioridad y p = 0.004 para superioridad). El efecto positivo fue principalmente una reducción del 38% en la muerte cardiovascular (HR 0.62, IC95% 0.49-0.77, p < 0.001) porque no tuvo diferencias significativas en el infarto de miocardio no fatal ni en el infarto cerebral no fatal. El otro desenlace que modificó rápidamente empagliflozina fue una reducción de la mortalidad por todas las causas de 32% (HR 0.68, IC95% 0.57-0.82, p < 0.001) y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca de 35% (HR 0.65, IC95% 0.50-0.85, p = 0.002).



De manera interesante, estos efectos benéficos ocurrieron de forma temprana en el estudio, lo que permite concluir que sus efectos hemodinámicos agudos diversos son de los factores principales, aunque a largo plazo su efecto en la glucemia, la presión arterial y el peso también podrían contribuir con este beneficio.¹⁹

Programa CANVAS (*The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*)

Incluyó dos estudios similares, CANVAS y CANVAS-Renal, en los que se distribuyeron al azar 10,142 pacientes con diabetes mellitus 2 con enfermedad cardiovascular previa o con múltiples factores de riesgo cardiovascular. El periodo de seguimiento fue de 3.6 años. Los resultados del análisis combinado de estos estudios demostraron una reducción en los eventos adversos cardiovasculares mayores de 3 puntos con canagliflozina (26.9/1000 pacientes/año vs 31.5; HR 0.86 IC95% 0.75-0.97; $p = 0.02$), demostrando no solo seguridad contra placebo sino también superioridad.²⁰ Hubo también una reducción significativa en las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca (5.5/1000 pacientes/año vs 8.7; HR 0.67; IC95% 0.52-0.87). Los resultados demostraron un posible beneficio de canagliflozina con respecto al desenlace compuesto secundario de una reducción sostenida de 405 en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), enfermedad renal terminal o muerte por causas renales (5.5 vs 9.0, HR 0.60; IC95% 0.47-0.77), así como menor progresión de la albuminuria con canagliflozina principalmente en los pacientes del estudio CANVAS-R.²⁰

Estudio DECLARE-TIMI58 (*The Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events*)

Evaluó los efectos de dapagliflozina en 17,160 pacientes con diabetes tipo 2 incluidos, 41%

tenían enfermedad cardiovascular establecida y el resto fueron pacientes en riesgo alto de enfermedad cardiovascular; la cohorte evaluada en este estudio incluyó pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida (prevención primaria). En general, aunque no hubo una reducción significativa en la variable de eventos adversos cardiovasculares mayores (8.8 vs 9.4%; HR 0.93, IC95% 0.84-1.03; $p = 0.17$ para superioridad; $p < 0.001$ para no inferioridad), se observó una reducción estadísticamente significativa de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (4.9 vs 5.8%; HR 0.83, IC95% 0.73-0.95; p para superioridad = 0.005) en favor de dapagliflozina.²¹

Estudio DAPA-HF

Se incluyeron 4744 pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II, III o IV de la NYHA y una fracción de eyección de 40% o menos, independientemente de si eran o no diabéticos. El desenlace primario fue un compuesto de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (hospitalización o una visita a urgencias que resultara en terapia intravenosa de la insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. Después de un seguimiento de 18.2 meses, hubo reducción de 26% estadísticamente significativa en el desenlace primario en el grupo que recibió dapagliflozina (HR 0.74; IC95% 0.65-0.85, $p < 0.001$), independientemente de la existencia o ausencia de diabetes tipo 2.²²

Estudio VERTIS-CV (*Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease*)

Terminó a finales de 2019; fue realizado con ertugliflozina y presentado en el Congreso de la ADA en junio de 2020. Los resultados indican que la ertugliflozina no es inferior al placebo para reducir los eventos adversos

cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad cardiovascular establecida, además de un potencial de este fármaco para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y se observa una tendencia para el efecto benéfico en los resultados renales, aunque esto no fue estadísticamente significativo. Deberá esperarse la publicación del estudio completo para sacar más conclusiones.²³

INSULINAS

Estudio ORIGIN (*Reduction with an Initial Glargine Intervention*)

Se incluyeron 12,537 pacientes, edad media de 63.5 años, con diabetes mellitus 2 de diagnóstico reciente o prediabetes, con antecedentes de enfermedad cardiovascular u otros factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir tratamiento estándar o tratamiento estándar más insulina glargina. Los dos objetivos primarios del estudio fueron la combinación de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no mortal o infarto cerebral no mortal, y el secundario la combinación de todos los anteriores más los procedimientos de revascularización y la hospitalización por insuficiencia cardíaca. La media de seguimiento fue de 6.2 años (rango intercuartil 5.8 a 6.7). Las tasas de eventos cardiovasculares fueron similares en los grupos de insulina glargina y el tratamiento estándar: 2.94 y 2.85 por 100 persona-años, respectivamente (HR 1.02; IC95% 0.94-1.11; $p = 0.63$) para el primer objetivo y 5.52 y 5.28 por 100 persona-años, respectivamente (HR 1.04; IC95% 0.97-1.11; $p = 0.27$). Tampoco hubo diferencia significativa en la mortalidad (HR 0.98; IC95% 0.90-1.08; $p = 0.70$) o eventos microvasculares (HR 0.97; IC95% 0.90-1.05; $p = 0.43$). El efecto de la intervención en los dos objetivos primarios fue similar entre los subgrupos.²⁴

Estudio DEVOTE (*Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes*)

Estudio doble-ciego, de no inferioridad, en el que se incluyeron 7637 pacientes con diabetes mellitus 2 que se distribuyeron al azar para recibir insulina degludec o insulina glargina U100. Entre los pacientes el 85% tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica o ambas. La edad promedio fue de 65 años. El desenlace primario (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o EVC no fatal) ocurrió en 325 pacientes (8.5%) en el grupo de degludec y en 356 (9.3%) en el grupo de glargina (cociente de riesgo, 0.91; IC95% 0.78-1.06; $p < 0.001$ para no inferioridad). A los 24 meses, la media en hemoglobina glucosilada fue de $7.5 \pm 1.2\%$ en cada grupo y la glucemia media en ayunas fue significativamente inferior en el grupo de insulina degludec en comparación con el grupo glargina (128 ± 56 vs 136 ± 57 mg/dL, $p < 0.001$). Los episodios de hipoglucemia severa ocurrieron en 187 pacientes (4.9%) en el grupo de degludec y en 252 (6.6%) en el grupo de glargina, diferencia absoluta 1.7% (riesgo relativo: 0.60; $p < 0.001$ para no inferioridad; razón de momios para superioridad, 0.73; $p < 0.001$). Las tasas de otros efectos adversos no difirieron entre ambos grupos.²⁵

CONCLUSIONES

En la actualidad se dispone de una amplia variedad de agentes terapéuticos, con diferentes mecanismos de acción, lo que ha permitido que los objetivos del tratamiento de la diabetes mellitus 2 puedan lograrse a través de controlar la hiperglucemia y disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares. **Cuadros 1 a 3**

Nuestro propósito fue sido realizar un análisis exhaustivo de la evidencia científica disponible acerca de la seguridad cardiovascular de los diferentes antidiabéticos no insulínicos que



Cuadro 1. Inhibidor del SGLT2

Estudio	EMPA-REG ¹	CANVAS ²	DECLARE ³
	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina
3pts MACE	0.86 0.74-0.99	0.86 0.75-0.97	0.93 0.84-1.03
Muerte CV	0.62 0.49-0.77	0.87 0.72-1.08	0.98 0.82-1.17
Infarto agudo de miocardio no fatal	0.87 0.70-1.09	0.85 0.69-1.05	0.89 0.77-1.01
Ictus no fatal	1.24 0.92-1.67	0.90 0.71-1.15	1.01 0.84-1.21
Hospitalización por insuficiencia cardiaca	0.65 0.50-0.85	0.67 0.52-0.87	0.73 0.61-0.68
Muerte por cualquier causa	0.68 0.57-0.82	0.87 0.74-1.01	0.93 0.82-1.04
* Objetivo primario muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca			0.83 0.73-0.95

 Efecto neutro en el riesgo cardiovascular
 Reducción del riesgo cardiovascular
 Aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca

¹ N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.

² N Eng J Med 2017; 377: 644-657.

³ N Eng J Med 2018; november 10. doi. 10:1056/NEJM oa1812389.

Cuadro 2. Ag.GLP-1

Estudio	ELIXA ⁴	LADER ⁵	SUSTAIN ⁶	EXSCEL ⁷	HARMONY ⁸	REWIND ⁹
	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide Lar	Albiglutide	Dulaglutide
3pt MACE	1.02 0.89-1.17	0.87 0.78-0.97	0.74 0.58-0.95	0.91 0.83-1.00	0.78 0.68-0.90	0.88 0.79-0.99
Muerte cardiovascular	0.98 0.78-1.22	0.78 0.66-0.93	0.98 0.65-1.48	0.88 0.76-1.02	0.78 0.68-0.90	0.91 0.78-1.06
Infarto agudo de miocardio no fatal	1.03 0.87-1.22	0.88 0.75-1.03	0.74 0.51-1.08	0.97 0.85-1.10	0.75 0.61-0.90	0.96 0.79-1.16
Ictus no fatal	1.12 0.79-1.58	8.89 0.72-1.11	0.61 0.38-0.99	0.85 0.70-1.03	0.86 0.66-1.14	0.76 0.61-0.95
Hospitalización por insuficiencia cardiaca	0.96 0.75-1.23	0.87 0.73-1.05	1.11 0.77-1.61	0.94 0.76-1.13	0.85 0.70-1.04	0.93 0.77-1.12
Muerte por cualquier causa	0.94 0.78-1.13	0.85 0.74-0.97	1.05 0.74-1.50	0.86 0.77-0.97	0.95 0.79-1.16	0.90 0.80-1.01

 Efecto neutro en el riesgo cardiovascular
 Reducción del riesgo cardiovascular
 Aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca

⁴ N Eng J Med 2015; 373: 2247-57.

⁵ N Eng J Med 2016; 375: 311-322.

⁶ N Eng J Med 2016; 375: 1834-1844.

⁷ N Eng J Med 1917; 377: 1228-1239.

⁸ Lancet 2018.

⁹ Lancet 2019.

Cuadro 3. Inhibidor DPP-4

Estudio	SAVOR-TIMI ¹⁰	EXAMINE ¹¹	TECOS ¹²	CARMELINA ¹³
	Saxagliptina	Alogliptina	Sitagliptina	Linagliptina
3pt MACE	1.0 0.89-1.08	0.96 >1.16	0.98 0.89-1.08	1.02 0.89-1.17
Muerte cardiovascular	1.03 0.87-1.22	0.79 0.60-1.04	1.03 0.89-1.19	0.96 0.81-1.41
Infarto agudo de miocardio no fatal	1.95 0.80-1.22	1.06 0.88-1.33	0.95 0.81-1.11	1.12 0.90-1.40
Ictus no fatal	1.11 0.68	0.91 0.55-1.0	0.97 0.89-1.08	0.91 0.67-1.23
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	1.27 1.07-1.51	1.07 0.78-1.15	1.00 0.83-1.20	0.90 0.74-1.08
Muerte por cualquier causa	1.11 0.96-1.27	0.88 0.71-1.09	1.01 0.90-1.14	0.98 0.84-1.13

- Efecto neutro en el riesgo cardiovascular
- Reducción del riesgo cardiovascular
- Aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca

¹⁰ N Eng J Med 2013; 369: 1317-26.

¹¹ N Eng J Med 2013; 369: 1327-35.

¹² N Eng J Med 2015; 373: 232-5.

¹³ JAMA 2018; 321 (1): 69-79.

permita facilitar al clínico el manejo de estos fármacos en su práctica diaria. Sin lugar a duda, estamos en una fase de buenos resultados para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes y en el futuro todos los nuevos estudios que se encuentran en marcha en la actualidad nos proporcionarán más información para seguir mejorando la atención integral del paciente con diabetes mellitus tipo 2.

En la práctica clínica, para la elección del fármaco más apropiado para cada paciente deberá considerarse la eficacia y seguridad, así como los efectos secundarios, las contraindicaciones, la tolerabilidad, el cumplimiento terapéutico y la adecuación para el paciente. Es importante individualizar la terapia sobre la base del perfil de riesgo de cada paciente, modificar el estilo de vida y bajar de peso, entre otros.²⁶

REFERENCIAS

1. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al and the emerging risk factors collaboration. Diabetes mellitus, fasting

glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364: 829-841. doi. 10.1056/NEJMoa1008862.

2. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, Gnatiuc L. et al. Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City. N Engl J Med 2016; 375: 1961-1971.

3. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457-2471. doi. 10.1056/NEJMoa1605368.

4. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicenter, randomized, open-label trial. Lancet 2009; 373: 2125-2135. doi. 10.1016/S0140-6736(09)60953-3.

5. US Food and drug administration guidance for industry: Diabetes Mellitus-Evaluating CV risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring, MD: Department of Health and Human Services, Center for drug evaluation and research, 2008. www.fda.gov/downloads/drugs/guidance-complianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf

6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. May 14, 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

7. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with T2D. N Engl J Med 2013; 369: 1327-1335. doi. 10.1056/NEJMoa1305889.



8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, et al. Saxagliptin and CV outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326. doi. 10.1056/NEJMoa1307684.
9. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with T2D taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 2067-2076. doi. 10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
10. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, et al. Effect of sitagliptin on CV outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. doi. 10.1056/NEJMoa1501352.
11. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, et al. Effect of Linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 69-79. doi. 10.1001/jama.2018.18269.
12. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1155-1166. doi. 10.1001/jama.2019.13772.
13. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257. doi. 10.1056/NEJMoa1509225.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. doi. 10.1056/NEJMoa1603827.
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. doi. 10.1056/NEJMoa1607141.
16. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, et al. Effects of once weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239. doi. 10.1056/NEJMoa1612917.
17. Hernández AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529. doi. 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
18. Herstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Díaz R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130. doi. 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. doi. 10.1056/NEJMoa1504720.
20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-334. doi. 10.1056/NEJMoa1611925.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357. doi. 10.1056/NEJMoa1812389.
22. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N.Engl.J.Med.* 2019; 381: 1995-2008. doi. 10.1056/NEJMoa1911303.
23. Cannon CP, McGuire DK, Cherney D, et al. Results of the eValuation of Ertugliflozin Efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial (VERTIS CV). Presented at: 80th American Diabetes Association Scientific Sessions; June 16, 2020.
24. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-28. doi. 10.1056/NEJMoa1203858.
25. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargina in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2017; 377 (8): 723-732. doi. 10.1056/NEJMoa1615692
26. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701. doi. 10.2337/dci18-0033.



¿Cinco ratas son suficientes?

Are five rats enough?

Jorge Osada,¹ Luis Aguilar²

El desarrollo de los trabajos de investigación preclínica con animales de laboratorio es una base importante para el avance del conocimiento científico. Los modelos animales, si bien tienen un gran número de limitaciones en la extrapolación a modelos humanos, disminuyen potenciales daños e importantes gastos económicos en propuestas de líneas de investigación iniciales o no inmediatamente viables. En las últimas décadas la inversión en investigación ha logrado un aumento importante de recursos humanos y materiales que se reflejan en una concordante elevación de las publicaciones científicas en esta área. A pesar de esto, la calidad de los trabajos publicados tiende a ser deficiente por diversos motivos. Múltiples estudios han mostrado que éstos tienen limitaciones importantes en temas metodológicos, analíticos y en la transmisión de información.^{1,2}

Desde nuestra experiencia en investigación experimental con animales de laboratorio, hemos observado también estas deficiencias. Muchos investigadores cuentan con altas capacidades y conocimientos técnicos y temáticos, pero tienen dificultades para desarrollar un trabajo de investigación aplicado. Un problema frecuente es el hecho de no tener claro el número de animales a utilizar en sus trabajos, hecho que tiene consecuencias importantes en sus procesos y resultados.

Comúnmente se desea comparar grupos de animales en función del efecto de una intervención. Esta evaluación normalmente requiere la aplicación de una prueba estadística. Estas pruebas permiten detectar diferencias de acuerdo con el tamaño de los grupos evaluados, es decir, con grupos más grandes podemos detectar diferencias más pequeñas. En estudios preclínicos con animales generalmente se trabaja con grupos pequeños que permiten la detección de efectos o diferencias grandes que podrían ser de interés humano.

¹ Médico Epidemiólogo, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

² Doctor en Neurociencias y Biología del Comportamiento, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

Recibido: 20 de noviembre 2019

Aceptado: 7 de enero 2020

Correspondencia

Jorge Osada
jorge.osada@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Osada J, Aguilar L. ¿Cinco ratas son suficientes? Med Int Méx. 2021; 37 (2): 256-257.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3695>



Muchos investigadores no consideran este hecho y toman en cuenta otros factores para decidir el tamaño de sus grupos, como las limitaciones de recursos o el tamaño muestral de publicaciones anteriores. Si bien estas consideraciones podrían traer resultados positivos, es común observar que esos experimentos son insuficientes para establecer resultados extrapolables. Un ejemplo de esto se observa al comparar dos grupos de cinco animales como se muestra en el **Cuadro 1**.

En este ejemplo, un grupo tiene cuatro resultados positivos (80%) y un resultado negativo (20%), lo inverso se observa en el otro grupo. A pesar de esta diferencia aparentemente grande, no se aprecia una diferencia significativa al aplicar una prueba estadística debido al número pequeño de individuos. Para este tamaño de muestra, solo se observaría una diferencia significativa al encontrar 100% de resultados positivos en un grupo y 100% de resultados negativos en el otro, lo que sería poco probable de observar en un experimento real. Si bien este ejemplo no es válido para todos los estudios, muestra la nece-

sidad de evaluar adecuadamente el número de animales a incluir en un trabajo.

Este y múltiples otros problemas similares se han discutido ampliamente para mejorar los trabajos de investigación y publicaciones, creándose guías que sugieren puntos importantes a considerar y presentar en la formulación de protocolos y en la redacción de artículos.^{3,4} Establecer un proceso estandarizado para el proceso de desarrollo y reporte de trabajos permite una mejoría sustancial de los productos generados y un mejor uso de la información obtenida. Es importante desarrollar no solo habilidades temáticas y técnicas de laboratorio para la generación adecuada de trabajos de investigación, sino también habilidades complementarias que aseguren la generación de conocimientos con información sólida y extrapolable a la realidad.

REFERENCIAS

1. Garner JP. The significance of meaning: Why do over 90% of behavioral neuroscience results fail to translate to humans, and what can we do to fix it? *ILAR J* 2014; 55 (3): 438-56.
2. Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MFW, et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS ONE* 2009; 4 (11): e7824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007824>.
3. Smith AJ, Clutton RE, Lilley E, Hansen KEA, et al. PREPARE: guidelines for planning animal research and testing. *Lab Anim* 2018; 52 (2): 135-41. doi. 10.1177/0023677217724823.
4. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, et al. Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLOS Biol* 2010; 8 (6): e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>.

Cuadro 1. Muestra de una comparación no significativa

	Resultado de experimento		Total
	Positivo	Negativo	
Grupo 1	4	1	5
Grupo 2	1	4	5
Total	5	5	10

$p = 0.206$ (prueba exacta de Fisher).



La Niña Enferma

The Sick Child.

Eduardo Corona-Rodarte,¹ Kevin Terán-De la Sancha²

Las enfermedades a menudo nos hacen caer en soledad, en ocasiones de manera forzada cuando se trata de padecimientos infecto-contagiosos. El acompañamiento de los enfermos ha sido una de las tareas fundamentales del médico, en cualquiera de sus áreas, a lo largo de la historia. En la mayoría de los casos, el primer rostro que ve un recién nacido es el de un médico que no pierde el asombro del milagro de la vida; en muchos casos, el último rostro que podemos ver también puede ser el de un médico que intenta, con todas sus fuerzas, mantenernos con vida. Es servir la esencia intrínseca del médico y a través de sus actos es que influye en la vida de los demás.

La Niña Enferma es, en realidad, el título de una serie de seis pinturas y otros trabajos como litografías y aguafuertes realizados por Edvard Munch entre 1885 y 1926 donde inmortaliza los últimos momentos de su hermana mayor, Johanne Sophie.¹ Durante este periodo y bajo el mismo tema es que el artista intenta hacer catarsis con sus memorias. En sus trabajos, Sophie es típicamente retratada con su cabeza por encima de una gran almohada recargada por lo que parece la cabecera de una pequeña cama. La posición en la que se encuentra la adolescente enferma sugiere disnea, síntoma que ocurre en formas avanzadas de tuberculosis pulmonar.

En la obra original, finalizada en 1886, vemos a Sophie con una facies caquética, cabello rojizo escaso, así como la ausencia de su ceja derecha. La madarosis es considerada en ocasiones un marcador dermatológico que puede manifestarse en diversas enfermedades, entre ellas la tuberculosis.² La niña mira hacia las cortinas, hacia la

¹ Departamento de Medicina Interna.
² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Norte. Departamento de Hematología y Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: 22 de septiembre 2020

Aceptado: 22 de noviembre 2020

Correspondencia

Eduardo Corona Rodarte
eduardo.corona.rodarte@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Corona-Rodarte E, Terán-De la Sancha K. La Niña Enferma. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 258-260.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.4787>

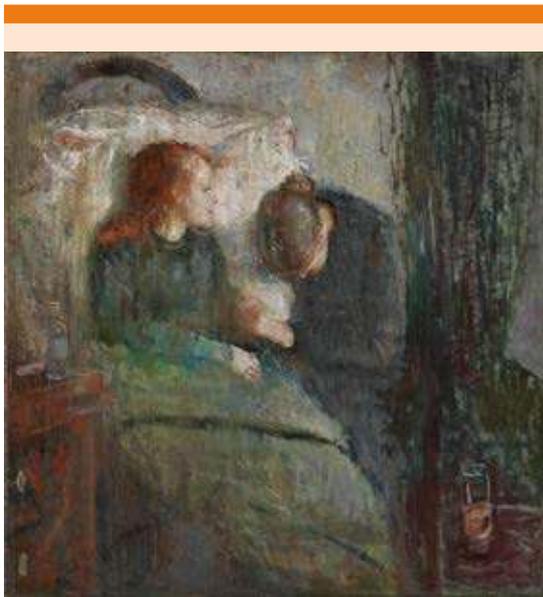


Figura 1. *La Niña Enferma*, Edvard Munch, 1886. Óleo sobre lienzo. Dimensiones 120 x 118.5 cm. Nasjonalgalleriet, Oslo, Noruega.

parte derecha del marco vestida con un blusón negro que recuerda a la vestimenta fúnebre. Su mirada parece exhausta formulada por un periodo extenso de intensa agonía. A su lado, una mujer, también de negro con cabello recogido y su cabeza agachada evitando la cara de la enferma. Las figuras con colores blancos representan el olvido. La paleta de colores consiste principalmente en negros, blancos y verdes, se aprecian las pinceladas gruesas y duras. Los colores vívidos evocan la experiencia traumática. La culpa y la desesperación fueron sentimientos que acecharon a Munch a lo largo de su vida, haber sobrevivido la tuberculosis durante la niñez para más tarde ver fallecer a su hermana y a su madre por la misma enfermedad.

Edvard Munch fue un precursor del expresionismo de origen noruego nacido en 1863. Asociado con frecuencia con el desarrollo del simbolismo

y la representación de emociones. Durante el periodo nazi su arte fue considerado degenerado o *Entartete Kunst*, término designado al arte moderno con connotaciones bolcheviques y judías. Munch consideró que el progreso en su trayectoria tuvo su génesis a partir de este retrato cuyo concepto fundamental es la fragilidad de la vida.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, potencialmente mortal, que puede afectar diversos sistemas del organismo, incluyendo la piel. Es considerada una de las primeras enfermedades humanas de las que se tiene constancia. A lo largo de los años, ha recibido diversos nombres, entre ellos, tisis, plaga o peste blanca. Su amplio espectro de manifestaciones clínicas le han dado el nombre de “la gran imitadora”. Su forma latente afecta a un tercio de la población mundial y ha ocasionado en los últimos 200 años 1.2 mil millones de muertes. Fue a través del estudio de esta enfermedad que se describieron los principios de resistencia bacteriana. En 1993, la Organización Mundial de la Salud declaró a la tuberculosis como una emergencia global. Casi tres décadas más tarde, la tuberculosis continúa siendo una causa mayor de mortalidad y morbilidad, particularmente en países en vías de desarrollo.³

“Los colores viven una vida notable después que se han aplicado al lienzo” alguna vez dijo Munch, y es a través del arte que mantiene con vida a su hermana y, sin saberlo, la inmortalizó para siempre. La muerte, la enfermedad y los padecimientos mentales fueron temas que persiguieron al artista a lo largo de su vida.

El acompañamiento es fundamental en el manejo de los enfermos, independientemente del pronóstico. Es una tarea que no se enseña en las aulas y que cada médico hace de manera distinta. Durante el año 2020, el acompañamiento

en la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 se hizo a través del personal de salud, los familiares esperaron lejos sin poder tocar o abrazar a sus seres queridos, sin poder despedirse de ellos. Esta pandemia nos hizo recordar que, independientemente de la especialidad médica, un médico está para sus pacientes y los acompaña siempre.

REFERENCIAS

1. Chorba T, Jereb J. Keeping it in the family: the childhood burden of tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2017; 23 (3): 561-562. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2303.ac2303>.
2. Sachdeva S, Prasher P. Madarosis: A dermatological marker. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74 (1): 74. doi. 10.4103/0378-6323.38426.
3. Pai M, Behr M, Dowdy D, Dheda K, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2 (1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Videoconsultas: alcances y limitaciones

Video consultations: scopes and limitations.

Liz Hamui-Sutton,¹ José Halabe-Cherem²

Resumen

La telemedicina y las consultas por videoconferencia tienden a ser más comunes en el contexto de la pandemia actual. Este texto reflexiona en torno a la mediación tecnológica en la relación médico-paciente y la manera en que se modifica la comunicación y la responsabilidad. Un aspecto relevante se refiere al registro de los datos biomédicos necesarios para el diagnóstico y tratamiento ante la imposibilidad de la exploración física. Se alude a los programas de cómputo disponibles con tecnologías avanzadas que permiten organizar la consulta privada en modalidad virtual, así como a estrategias organizacionales innovadoras con el fin de extender los servicios médicos a distancia en el marco de la atención primaria a la salud para promover la prevención y lograr mayor justicia social. Con respecto a las videoconsultas, la educación médica tendrá un papel importante. La necesidad de desarrollar competencias en la práctica clínica es un aspecto ineludible previo al ejercicio de las videoconsultas. Los profesionales de la salud requieren experiencias, conocimientos, destrezas y habilidades para discernir cuándo una consulta puede ser netamente virtual y cuándo es necesario el encuentro presencial. En conclusión, el escrito aborda algunos de los alcances y limitaciones de esta modalidad virtual para la atención de la salud.

PALABRAS CLAVE: Telemedicina; consultas por videoconferencia; videoconsultas; relación médico-paciente.

Abstract

Telemedicine and videoconferencing consultations tend to be more common in the context of the current pandemic. This paper presents reflections on how the patient-physician relationship is affected when technological mediation exists and how communication and responsibility are modified, for example in the data collection of biomedical information necessary for diagnosis and treatment in the face of the impossibility of physical examination. The text also refers to the computer programs available with advanced technologies that allow the organization of private consultation in virtual mode. Innovative organizational strategies tend to expand also in remote medical services within the framework of primary health care to promote prevention and achieve greater social justice in health. A relevant issue with regard to video consultation concerns to medical education. The need to develop competencies and skills in clinical practice is an unavoidable aspect prior to the exercise of video consultation; health professionals require experiences, knowledge, skills and abilities to discern when a consultation can be purely virtual and when face-to-face meeting is necessary. In conclusion, this paper briefly addresses some of the scopes and limitations of this virtual modality of health care.

KEYWORDS: Telemedicine; videoconferencing consultations; Video consultations; Patient-physician relationship.

¹ División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM. Miembro de la Academia Nacional de Medicina.
² Centro Médico ABC y Presidente de la Academia Nacional de Medicina.

Recibido: 5 de noviembre 2020

Aceptado: 22 de noviembre 2020

Correspondencia

José Halabe Cherem
jhalabe@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Hamui-Sutton L, Halabe-Cherem J. Videoconsultas: alcances y limitaciones. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 261-266. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.4886>

ANTECEDENTES

En el contexto actual de la pandemia por COVID-19 la forma de relacionarnos ha cambiado y la mediación tecnológica es cada vez más frecuente. Los efectos en el campo de la salud también se han dejado sentir, por ejemplo, en la relación médico-paciente y en la manera de gestionar los recursos humanos, materiales y digitales para dar atención médica. En este sentido, resulta pertinente hablar de la videoconsulta que poco a poco se irá haciendo extensiva no solo para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, sino para la preservación del estado saludable de los individuos y las colectividades.

El antecedente de lo que hoy se denomina videoconsulta es la telemedicina. Con la llegada de la tecnología televisiva en conjunción con el teléfono y el telégrafo, surgieron modalidades a distancia de atención a la salud y educación médica. Algunas de sus expresiones destacadas fueron el seguimiento del estado corporal de los astronautas desde el decenio de 1960 y el apoyo lejano en lo militar de la atención médica en el campo de batalla desde la década de 1980. A la telemedicina también se le ha llamado telesalud, e-salud o atención médica virtual. Todo lo que tiene que ver con salud (programas, conferencias, sesiones educativas, entre otras) está englobado en el término más amplio de tele-salud, y lo que se refiere a la atención clínica corresponde propiamente a la telemedicina o videoconsulta.¹

Con la expansión de la era digital desde el decenio de 1990, la innovación tecnológica en el campo de la salud se ha manifestado en la creación de páginas web, aplicaciones y comunicación sincrónica y asincrónica en línea. Las videoconsultas posibilitan los servicios clínicos de salud distantes al hacer uso de telecomunicaciones interactivas con audio y video.

Se consideran tres tipos de telemedicina:² a) la tele-asistencia para la vigilancia de pacientes, lo que permite monitorear a las personas en sus casas, por ejemplo, a los pacientes con enfermedades crónicas. Se consigue por medio del uso de dispositivos que recopilan datos sobre concentraciones de glucosa en la sangre, signos vitales (presión arterial, pulso, temperatura, frecuencia respiratoria). El personal de salud puede revisar esos datos al momento desde su centro de trabajo (hospital, consultorio) y decidir si es necesario algún tipo de intervención; b) tecnología de almacenamiento y envío, que consiste en el acopio de datos clínicos y su distribución. Por ejemplo, tomar exámenes de laboratorio e imágenes de rayos X en el ambulatorio y enviarlas al momento al médico; c) telemedicina interactiva que permite a médicos y pacientes comunicarse en tiempo real, básicamente se trata de una videoconferencia, para la que el paciente puede quedarse en su domicilio o acudir al centro de salud más cercano.

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

Uno de los aspectos que más se cuestiona con respecto a la videoconsulta es la relación médico-paciente. En esta pandemia el esquema tradicional que privilegia el encuentro presencial uno a uno se ha visto afectado por los riesgos de contagio. Encontrar alternativas de atención es un desafío para las instituciones y para la práctica privada. Al analizar las fases de la consulta médica, pueden apreciarse las áreas fuertes y vulnerables de la videoconsulta en contraste con la presencial.

En la bienvenida el contacto físico del saludo y el diálogo cara a cara de la consulta presencial se sustituye en la virtual por el mutuo reconocimiento en la pantalla. La fase de motivo de consulta e interrogatorio implican el intercambio de signos y síntomas además de información contextual que en ambas modalidades puede



darse, aunque algunos pacientes y médicos resienten en la virtual la lejanía afectiva que ocurre en los encuentros presenciales. Con respecto a la recolección de datos en el expediente clínico, especialmente los estudios de gabinete, en la consulta presencial el formato puede ser impreso o electrónico, mientras que en la videoconferencia es solo digital.

La exploración física es el área más vulnerable de la videoconsulta, en el encuentro presencial el médico ocupa los cinco sentidos, lo que influye decisivamente en el diagnóstico y tratamiento precedente.³ En la videoconsulta se privilegia el sentido de la vista, ante la imposibilidad de la cercanía corporal para oler, palpar y auscultar. Éste es el momento clave que define las siguientes etapas, pues el médico podrá reconocer el alcance del razonamiento clínico con la información obtenida y decidir si prosigue o no con el diagnóstico y tratamiento a distancia o requiere un encuentro presencial.

El diálogo en la anamnesis se da en ambas modalidades y los recursos didácticos para explicar el padecer del paciente pueden ser más o menos complejos. En ambas consultas los médicos ocupan modelos plastificados, carteles con infografías o dibujos. En las dos modalidades puede compartirse la pantalla y acceder a páginas web o recursos digitales dinámicos que representen la disfuncionalidad corporal en cuestión. En la consulta presencial, el paciente recibe una prescripción escrita en una receta de papel, en la videoconferencia ésta se envía por correo electrónico con indicaciones médicas y firma digital. El seguimiento de la atención médica en ambas consultas se programa con encuentros subsecuentes, ya sea presenciales o virtuales.

El paciente que busque ser atendido en videoconsulta tendrá que contar con herramientas tecnológicas y dispositivos necesarios en su domicilio para proveer información al personal

de salud. Deberá ser capaz de utilizar aparatos para medir su peso, talla, temperatura, presión arterial, pulso, oxigenación, glucosa, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y pulsos periféricos. El médico podrá orientar en el momento de la consulta a que el paciente pueda solo o con ayuda de un familiar explorar reflejos osteotendinosos, reflejos anormales, fuerza muscular, exploración de pares craneales, entre otros. En el ámbito del sistema nacional de salud, el acceso amplio a las tecnologías permitirá ofrecer atención primaria a la salud para responder a los cambios epidemiológicos y su objetivo, además de curar, será cuidar a quienes padecen enfermedades crónico-degenerativas, desnutrición, enfermedades mentales, a quienes envejecen con comorbilidades, etc. Con las videoconsultas, las comunidades urbanas y rurales alejadas podrán tener acceso a la atención en salud, lo que propicia la justicia social.⁴

PROGRAMAS PARA VIDEOCONSULTA

Los adelantos tecnológicos digitales en salud se han conjuntado en programas (*softwares*) que organizan la dinámica de las videoconsultas en la práctica privada. Hay programas que permiten organizar el calendario para otorgar citas, mantienen archivos y formatos digitalizados para que el paciente llene sus datos personales y sus antecedentes médicos, así como la posibilidad de que conozca y firme el aviso de privacidad y el consentimiento informado previo a la consulta. El programa conserva expedientes clínicos con capacidad ilimitada en la nube y ofrece mayor seguridad de la información, además, permite establecer redes para mantener comunicación directa con hospitales, laboratorios, farmacias, seguros médicos y otros miembros del equipo de salud y puede articularse con dispositivos médicos para registrar información. Pueden grabarse los eventos para que tanto el médico como el paciente puedan volver a revisarlos, los videos pueden utilizarse, además, como recursos

didácticos para los médicos en formación, reeditándolos para poner en anonimato al paciente.

Las recetas pueden emitirse de manera electrónica. El repositorio del programa permite guardar información valiosa que puede compartirse con el paciente como páginas web y aplicaciones. Desde el punto de vista de la gestión y administración de la empresa, el programa tiene espacio para controlar ingresos y egresos, calcular impuestos, facilitar el pago de la consulta con tarjetas de crédito o transferencias bancarias y facturación electrónica.⁵

Por otra parte, en el caso de las instituciones públicas de salud, la incorporación de la tecnología digital tiene el potencial de cambiar la organización y estructura de las entidades asistenciales, el médico dejará de ser quien tome la mayor parte de las decisiones y la práctica interdisciplinaria de los equipos de salud tenderá a prevalecer. La conjunción de lo presencial con lo virtual y la incorporación de más agentes de salud (trabajadores sociales, psicólogos, nutriólogos, fisioterapeutas, enfermeras, odontólogos, científicos sociales, entre otros) en el seguimiento de los padecimientos requerirán ajustes que aseguren el acompañamiento y la eficiencia en la atención para mantener a la población saludable. Los profesionales de la salud tendrán nuevos roles que desempeñar en las labores relacionadas con la medicina preventiva.

Por ejemplo, es probable que el esquema según el cual el doctor está solo en el consultorio y tiene un tiempo limitado para dar atención médica sea sustituido por consultas con equipos de profesionales cuyo objetivo esté ligado a mantener sanos a los pacientes. De la misma manera, habrá distintos espacios de atención además de los hospitales o clínicas de primer nivel, como centros de enfermería, estancias ambulatorias, farmacias, cuidado domiciliario,

grupos de apoyo, recintos de salud en el trabajo, entre otros, que buscan mayor coordinación del trabajo en equipos interdisciplinarios y la reducción de costos.

VIDEOCONSULTAS Y EDUCACIÓN MÉDICA

El tema de las consultas virtuales y la formación del personal de salud conlleva muchas preguntas que se inscriben en el contexto de incertidumbre del mundo actual. Algunas de ellas son: ¿cómo educar a los estudiantes para el ejercicio de la atención a la salud por medio de videoconsultas?, ¿se puede aprender medicina sin práctica clínica presencial?, ¿cómo saber diferenciar cuándo una consulta puede tener un desenlace virtual y cuándo no?, ¿cómo asegurar la competencia médica?, ¿cómo evitar los errores médicos en la videoconsulta?, ¿cómo orientar la educación médica hacia la atención primaria a la salud y al trabajo en equipos interdisciplinarios?

No cabe duda de que la inclusión del tema de las videoconferencias en la currícula es ineludible, también es cierto que los jóvenes estudiantes tienen incorporado el manejo de la tecnología, lo que constituye una ventaja en la operación de las plataformas y los dispositivos digitales. No obstante, la práctica clínica y comunitaria son componentes centrales en la formación del personal de salud. Los conocimientos aplicados a los casos clínicos, la experiencia de participar en el sistema de salud de manera coordinada, el trabajo en equipo, el contacto estrecho con los pacientes y sus familiares, el aprendizaje del razonamiento clínico al integrar diagnósticos diferenciales son algunas de las vivencias que se aprenden en la interacción cotidiana cara a cara. De ahí que, aunque con menor intensidad que antes de la pandemia, la formación presencial en entornos clínicos sea ineludible.

La experiencia prolongada de la práctica va afinando la mirada clínica que forma el saber



disciplinar, esa mirada es la que permite diferenciar los signos y síntomas, asociar las nosologías con el caso concreto para dar un diagnóstico y tratamiento. Esa experiencia presencial es la que se requiere también en las videoconsultas, de ahí que un profesional que no haya estado expuesto lo suficiente a la práctica clínica durante su formación difícilmente podrá ejercer el razonamiento clínico en una relación comunicativa tecnológicamente mediada. Precisamente es esa experiencia la que le permitirá discernir cuándo una consulta puede ser completamente virtual y cuándo no. El talón de Aquiles de la videoconferencia es la exploración física y los errores diagnósticos y terapéuticos pueden derivarse de ese momento crítico. En muchos casos la consulta virtual deriva en encuentros presenciales para confirmar diagnósticos y ejecutar terapéuticas, como en el caso de los pacientes que requieren una intervención quirúrgica.

Habrá que encontrar la manera de evitar que la limitada exposición a la clínica merme las competencias del personal de salud en formación. Ha habido muchas maneras de asegurarse de la adquisición de estas capacidades, como el conteo del número de horas de práctica en la atención, la supervisión de manera cercana a las acciones del aprendiz, la evaluación teórica y práctica de los conocimientos y últimamente la valoración del desempeño de las actividades profesionales confiables.⁶ En la práctica de la atención primaria a la salud, la colaboración interdisciplinaria y el trabajo en equipo pueden hacer sinergia para abordar problemas de salud individuales y sociales. Las decisiones solitarias dejarán lugar a los planes consensuados en grupos que tienen efectos en el corto, mediano y largo plazos. La orientación de la educación médica tendría que alinearse con esos objetivos, más en la prevención que en la curación, más en la procuración de la salud de la población que en la atención a la enfermedad.

CONCLUSIONES

Las videoconsultas son un recurso valioso que se irá expandiendo con la socialización de los avances tecnológicos. Tiene ventajas y desventajas, alcances y limitaciones. Entre las primeras puede afirmarse que propician mayor higiene y seguridad del paciente y del médico al evitar contagios, por ejemplo, en situación de pandemia que estamos viviendo hoy. Además, incorporan la tecnología avanzada en la consulta clínica, reducen costos, introducen modelos administrativos optimizados y maximizan el tiempo del médico y el paciente al no requerir desplazamientos. También fomentan la corresponsabilidad de los procesos salud-enfermedad, lo que estimula la participación del paciente y promueve la colaboración entre ellos y con otros profesionales de la salud. Incluso abre la posibilidad al paciente de buscar una segunda opinión y al médico de interconsultar compartiendo expedientes.

Las videoconsultas coadyuvan a la medicina preventiva, pues el automonitoreo de indicadores corporales y el acompañamiento conjunto permiten preservar la salud. Posibilitan el acceso a la atención médica en áreas geográficas remotas, igual que lo hacía la telemedicina, pero con mejores recursos tecnológicos y se propicia mayor justicia social e igualdad en el acceso a los servicios. La tecnología favorece el establecimiento de redes virtuales a distintos agentes, como instituciones de salud, hospitales y clínicas de diferente nivel de atención, así como centros de especialidades: medicina interna, ginecología, pediatría, salud mental, consultorios, farmacias, aseguradoras, médicos independientes.

Entre las limitaciones de la videoconsulta pueden mencionarse que la cercanía entre el médico y el paciente puede percibirse como lejana, no hay tacto ni miradas a los ojos, queda la percepción de una consulta incompleta. Otra limitación ya mencionada es la imposibilidad de la exploración

manual y bimanual (palpación, percusión, auscultación) por video, así como el impedimento de la exploración instrumental con estetoscopio, oftalmoscopio, otoscopio, rinoscopio, diapasón, etc. También se reconoce que las videoconferencias no funcionan para todo tipo de consultas y hay que estar consciente de las limitaciones.

La dificultad del paciente para aprender a usar los dispositivos tecnológicos y aplicaciones para su automonitoreo puede ser un obstáculo porque implica cambios en la manera en que las personas entienden su cuerpo y manejan sus problemas de salud. Por último, el costo elevado de la tecnología necesaria para la recolección de parámetros clínicos y signos vitales, así como el escaso acceso a recursos de cómputo e internet, pueden impedir la realización de la comunicación a distancia. El reto está en lograr expandir y mantener actualizados y con insumos los recursos tecnológicos a toda la población.

REFERENCIAS

1. Miller EA. Telemedicine and doctor-patient communication: a theoretical framework for evaluation. *J Telemed Telecare* 2002; 8 (6): 311-8. doi. 10.1258/135763302320939185.
2. Armfield NR, Bradford M, Bradford NK. The clinical use of Skype--For which patients, with which problems and in which settings? A snapshot review of the literature. *Int J Med Inform* 2015; 84 (10): 737-42. doi. 10.1016/j.ijmedinf.2015.06.006.
3. Kahn JM. Virtual visits--confronting the challenges of telemedicine. *N Engl J Med* 2015; 372 (18): 1684-5. doi. 10.1056/NEJMp1500533.
4. Prieto-Egido I, Simó-Reigadas J, Liñán-Benítez L, García-Giganto V, et al. Telemedicine networks of EHAS Foundation in Latin America. *Front Public Health* 2014; 2:188. doi. 10.3389/fpubh.2014.00188.
5. Allen DT, Caldwell P, Komesaroff PA, Loh PK, et al. Practical aspects of telehealth. *Intern Med J* 2013; 43: 1133-1136. doi. 10.1111/imj.12264.
6. Hamui L. Construyendo caminos hacia la educación basada en competencias: Modelo educativo para desarrollar actividades profesionales confiables. En: *Modelo Educativo para Desarrollar Actividades Profesionales Confiables*. Manual Moderno, UNAM 2020: 1-20.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Nesidioblastosis en el adulto

Nesidioblastosis in adults.

Jeniffer Alejandra García-Rodríguez,¹ Carlos Alberto Salcido-Carmona,¹ Claudia Alejandra Ortega-Valdez,² Edwin Leopoldo Maldonado-García³

Resumen

ANTECEDENTES: Entre las causas de hipoglucemia hiperinsulinémica en el adulto la nesidioblastosis representa el 7%.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 43 años con antecedentes de diabetes mellitus e hipertensión arterial primaria que inició con cuadros de hipoglucemia que persistieron durante 5 meses, por lo que se suspendió la insulina. Ingresó al hospital debido a una convulsión tónico-clónica generalizada e hipoglucemia de 10 mg/dL, se realizó prueba de ayuno con hipoglucemia a las 8 h de 65 mg/dL, insulina 14.2 μ UI/mL y péptido C 2.52 ng/mL, y se refirió a tercer nivel hospitalario, donde se realizó resonancia magnética nuclear y estimulación intraarterial selectiva de páncreas que no fueron concluyentes. En sesión médico-quirúrgica se decidió realizar pancreatectomía distal. El reporte histopatológico fue de hiperplasia de células de islotes de Langerhans, inmunohistoquímica: cromogranina A +, sinaptofisina +, enolasa neuronal +, CD 56 + y Ki67 < 1%.

CONCLUSIONES: La nesidioblastosis en el adulto es una enfermedad poco frecuente con aumento en su incidencia.

PALABRAS CLAVE: Nesidioblastosis; hiperinsulinismo; pancreatectomía.

Abstract

BACKGROUND: Among the causes of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults, nesidioblastosis accounts for 7%.

CLINICAL CASE: A 43-year-old female patient with a history of diabetes mellitus and primary arterial hypertension that began with hypoglycaemia that persisted for 5 months; insulin was suspended. Patient was hospitalized due to generalized tonic-clonic seizure and hypoglycaemia of 10 mg/dL, fasting test was performed with hypoglycemia at 8 h of 65 mg/dL, insulin 14.2 μ UI/mL and peptide C 2.52 ng/mL; she was referred at the third level hospital, where nuclear magnetic resonance and selective intra-arterial pancreatic stimulation were performed with inconclusive results. In the medical surgical session it was decided to perform distal pancreatectomy. Histopathological report was of islet cell hyperplasia of Langerhans, immunohistochemistry: chromogranin A +, synaptophysin +, neuronal enolase +, CD 56 + and Ki67 < 1%.

CONCLUSIONS: Nesidioblastosis in adults is a rare disease with an increased incidence.

KEYWORDS: Nesidioblastosis; Hyperinsulinism; Pancreatectomy.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Adscrita al servicio de Endocrinología. Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, Monterrey, Nuevo León, México.

³ Cirugía general. Curso de alta especialidad de cirugía endoscópica, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: 24 de junio 2019

Aceptado: 10 de agosto 2019

Correspondencia

Jeniffer Alejandra García Rodríguez
jeniffer_garcia@ucol.mx

Este artículo debe citarse como: García-Rodríguez JA, Salcido-Carmona CA, Ortega-Valdez CA, Maldonado-García EL. Nesidioblastosis en el adulto. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 267-274. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3303>

ANTECEDENTES

La regulación corporal de la glucosa es un mecanismo preciso y fundamental para la homeostasia, debido a que es una molécula fundamental para la maquinaria energética.¹ Entre las causas de hipoglucemia hiperinsulinémica en el adulto el insulinoma representa el 80% de ellas,² el síndrome de hipoglucemia pancreatogénica sin insulinoma (nesidioblastosis) es menos común, su incidencia se desconoce, pero se estima que puede llegar a ser, incluso, del 7%,³ y una enfermedad mucho más rara es la hipoglucemia autoinmunitaria o síndrome de Hirata.

Comunicamos el caso de una paciente de 43 años con hipoglucemias en ayuno y posprandiales con antecedente de diabetes mellitus.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 43 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 con 14 años de diagnóstico que inició como diabetes gestacional a los 29 años de edad, en control con insulina NPH 20UI-0-15UI, hipertensión arterial sistémica de 14 años de diagnóstico tratada con losartán 50 mg bid y amlodipino 5 mg bid, crisis convulsivas no especificadas de un año de evolución en tratamiento con carbamacepina 400 mg tid y espondiloartropatía diagnosticada en 2013 en tratamiento con AINEs.

Inició su padecimiento en mayo de 2017 con cuadros de hipoglucemia, por lo que suspendió la insulina. Persistió con cuadros hipoglucémicos durante cinco meses, que fueron más frecuentes y sin predominio de horario, ni asociados con ingesta alimenticia, en algunas ocasiones requirieron atención en el servicio de urgencias. En el último episodio tuvo un cuadro de crisis convulsivas asociadas con hipoglucemia de 10 mg/dL y se ingresó al servicio de medicina interna en

un hospital de segundo nivel; se realizó prueba de ayuno con hipoglucemia a las 8 h de 65 mg/dL con insulina sérica 14.2 uUI/mL y péptido C 2.52 ng/mL, relación insulina/glucosa 0.2, bajo sospecha de hiperinsulinismo endógeno se trasladó al servicio de endocrinología en un hospital de tercer nivel.

Durante el internamiento se realizó curva de tolerancia oral a la glucosa, glucosa basal 83.6 mg/dL, insulina 7.30 μ U/mL, péptido C 1.29 ng/mL, relación insulina/glucosa 0.08, glucosa 1 h 119 mg/dL, glucosa 2 h 92 mg/dL, glucosa 4 h 85 mg/dL, insulina a las 4 h 21 μ U/mL y péptido C 2.99 ng/mL sin padecer hipo o hiperglucemias, relación insulina glucosa 0.07. La resonancia magnética contrastada no mostró evidencia de lesiones o tumoraciones en el páncreas ni en el resto del abdomen. **Figura 1**

De acuerdo con el protocolo diagnóstico se realizó estimulación intraarterial selectiva de páncreas (EISP) usando 0.025 mEq/kg de calcio con selección de las arterias mesentérica superior, esplénica, gastroduodenal y hepática

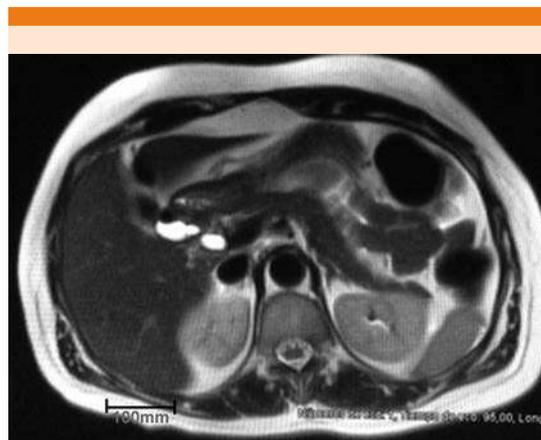


Figura 1. Resonancia magnética contrastada sin evidencia de lesiones o tumoraciones en el páncreas ni en el resto del abdomen.



común (**Cuadro 1**). En la arteriografía del páncreas entre el ostium del tronco celiaco y la arteria gastroduodenal se observó un vaso arterial accesorio, a la administración de medio de contraste se observó una captación homogénea y total de páncreas que sugirió un aporte nutricional total a la glándula pancreática. Además, a 1 cm en sentido caudal entre la cabeza y el cuerpo del páncreas se identificó un área de opacificación ovalada de 9 x 8 mm y bordes poco definidos.

Los resultados de la EISP no fueron concluyentes para insulinoma; sin embargo, se identificó hiperinsulinismo sérico con glucosa de 6 mg/dL, insulina de 79 μ U/mL, péptido C de 10.2 ng/mL y relación insulina/glucosa de 13.

Con base en estas alteraciones y la persistencia de hipoglucemia a pesar de tratamiento médico, decidió presentarse el caso en sesión médico-quirúrgica donde se llegó a la conclusión de pancreatomectomía distal. Durante la cirugía no se detectó ningún tumor a la palpación pancreática, ni con ultrasonido transoperatorio.

El estudio histopatológico no reveló hallazgos macroscópicos en el páncreas distal y el reporte histológico fue de hiperplasia de células de islotes de Langerhans. Los resultados de inmunohistoquímica fueron: cromogranina positiva, sinaptofisina positiva, enolasa neuronal, CD 56 positivo y Ki67 índice de proliferación bajo < 1%. **Figura 2**

La paciente tuvo evolución tórpida con cuadros repetitivos de hipoglucemia, debido a lo anterior se realizó duodenopancreatectomía más hepatoyeyunoanastomosis más gastroyeyunoanastomosis, el reporte histopatológico fue de pancreatitis crónica con focos de necrosis enzimática, sin evidencia de tumor.

Se hospitalizó nuevamente un mes posterior al procedimiento quirúrgico debido a un cuadro de cetoacidosis diabética.

Finalmente se concluyó el diagnóstico de nesidioblastosis del adulto. Actualmente la paciente está en tratamiento con insulina glargina 15 UI al día y sustitución de enzimas pancreáticas exógenas.

DISCUSIÓN

La primera descripción respecto a la nesidioblastosis la realizó en 1983 George F Laidlaw, en la que diferenció al nesidioblastoma como un adenoma compuesto de islotes de Langerhans de la nesidioblastosis, una neoformación de islotes pancreáticos provenientes del epitelio ductal. Acuñó el término con sus raíces en el griego *nesidion* por islas (islote) y *blastos* por célula.^{4,5}

La nesidioblastosis en pediatría representa el primer lugar como causa de hipoglucemia hiperinsulinémica congénita, su incidencia reportada es de 1 en 40,000 nacidos vivos en el norte de Europa⁴ y se han encontrado dos mutaciones

Cuadro 1. Prueba de estimulación arterial selectiva con gluconato de calcio

Arteria	Mesentérica superior	Esplénica	Gastroduodenal	Gastroduodenal 2	Hepática común
Basal	122.2	92.6	137.5	167.8	176.9
60s	182.2	144.4	203.9	180.8	186.6
120s	192.9	111.8	202.7	180.8	236.3
60/B	1.49	1.55	1.48	1.48	1.07
120/B	1.57	1.2	1.47	1.47	1.07

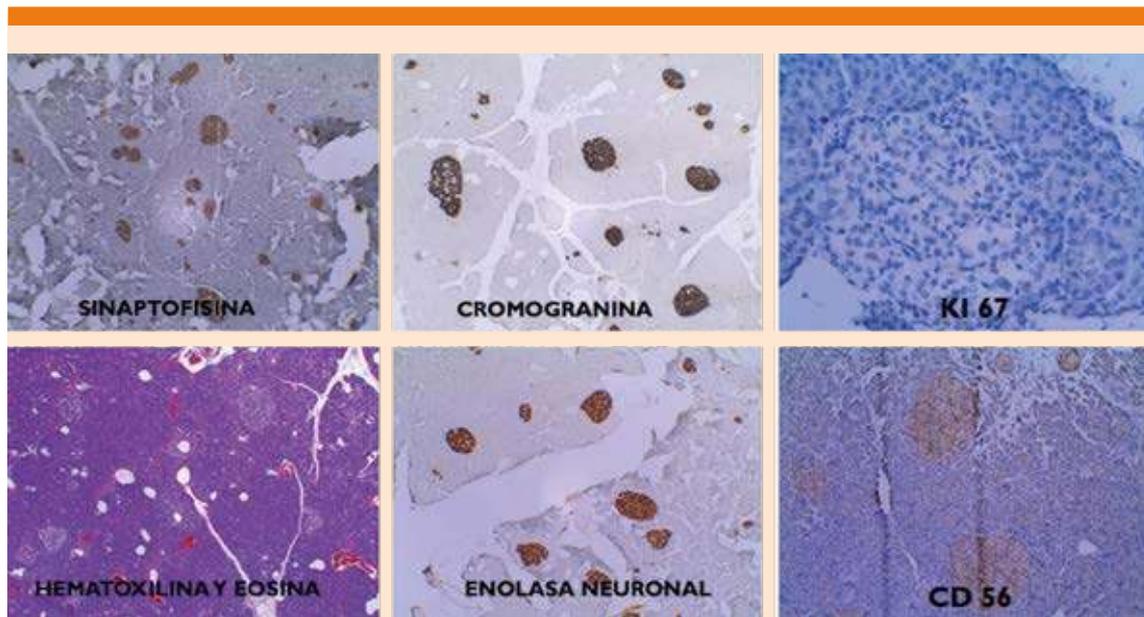


Figura 2. Resultados de inmunohistoquímica.

principales que afectan al canal de potasio sensible a ATP, ABCC8 (SUR1) y KCNJ11 (Kir 6.2), se encuentran en el cromosoma 11p15-15.1. La alteración produce el cierre del canal, favoreciendo la despolarización de la membrana celular, lo que permite la entrada de calcio al citoplasma, lo que a su vez ocasiona una secreción continua de insulina y su cuadro clínico. Las mutaciones son espontáneas en el 95% de los casos y se ha observado la transferencia familiar como herencia somática recesiva.⁶⁻⁹

En el adulto la principal causa de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena es el insulinoma (80% de los casos) y se cree que la nesidioblastosis representa el 7%.¹⁰

El primer caso se comunicó en 1975 y hasta el momento se han reportado poco más de 100 casos en la bibliografía médica, los reportes de casos no se relacionan con otras alteraciones, a excepción de la neoplasia endocrina múltiple 1

(NEM-1), insulinomas y granulomas pancreáticos. Las mutaciones en la mayoría de los casos fueron esporádicas.¹¹

La nesidioblastosis representa la hiperplasia e hipertrofia de los islotes pancreáticos, dependiente en parte del aumento del tamaño de las células beta, tanto en su núcleo como en su citoplasma, en los acinos y cerca de los ductos pancreáticos.¹² Se ha observado aumento del reporte de casos en pacientes que se realizaron cirugía bariátrica con técnica de derivación enteral Y de Roux, hipoglucemias hiperinsulinémicas endógenas en las que se realizó pancreatectomía distal y se reportó nesidioblastosis en estudios de histopatología.^{13,14} Se cree que puede surgir debido a un estado catabólico por el adelgazamiento abrupto de los pacientes que ocasiona la elevación de somatomedina (IGF-1).

En experimentos con murinos se ha observado que la IGF-1 produce hiperplasia de los islotes



pancreáticos, así como la apoptosis de las células B.^{13,14}

El cuadro clínico incluye hipoglucemias que pueden estar relacionadas o no con la ingesta de alimentos, en cualquier horario. Los pacientes pueden padecer alteraciones cognitivas debido a cuadros persistentes de neuroglucopenia con daño cerebral irreversible. En algunas ocasiones se han establecido diagnósticos erróneos, como epilepsia, con resultados catastróficos. Durante los cuadros de hipoglucemia ocurre la tríada de Whipple con alivio sintomático posterior a la ingesta o administración intravenosa de glucosa.¹⁵

Nuestra paciente inició sus síntomas con hipoglucemias, recibía tratamiento con insulina isófana debido a diagnóstico de diabetes mellitus, por lo que la sospecha inicial fue de una sobredosificación de insulina; sin embargo, los cuadros de hipoglucemia continuaron durante cinco meses y culminaron en una convulsión tónico-clónica generalizada que propició su hospitalización.

El abordaje diagnóstico inicial recomendado por la Sociedad de Endocrinología para el tratamiento de hipoglucemia en pacientes no diabéticos es la prueba de ayuno de 72 horas, durante la cual se toman muestras de sangre periférica para: glucosa, insulina, péptido C, proinsulina y B-hydroxibutirato cada 6 horas hasta alcanzar una glucosa sérica de 60 mg/mL, a partir de este momento las muestras se toman cada una o dos horas. Las muestras recolectadas solo se procesan cuando la glucemia sérica es menor a 60 mg/dL. El estudio termina cuando la glucosa sérica alcanza una concentración menor a 45 mg/dL; sin embargo, puede terminarse la prueba si presenta una concentración sérica de glucosa menor a 55 mg/dL. Para el diagnóstico de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno recomienda lo siguiente: glucosa < 55 mg/

dL, insulina > 3 μ UI/mL, péptido C > 0.6 ng/dL, proinsulina > 5 pmol/L, B-hidroxibutirato < 2.7 nmol/L. Las guías clínicas de la Sociedad también recomiendan que en caso de hiperinsulinemia endógena se tome muestra para anticuerpos contra insulina.^{16,17}

En nuestro caso se realizó la prueba de ayuno que culminó a la 48 horas con una glucosa sérica de 51 mg/dL, insulina 4.10 μ UI/mL y péptido C 0.92 ng/dL, siendo positiva.

No se realizaron las determinaciones faltantes debido a ausencia de reactivo en laboratorio, los anticuerpos contra insulina no se cuantificaron debido a que el síndrome de Hirata se ha reportado predominantemente en poblaciones asiáticas, siendo extremadamente raro en nuestra población.¹⁶

Debido a que el diagnóstico diferencial entre el insulinoma y la nesidioblastosis por clínica no es posible, se utilizan estudios de imagen, como tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) en búsqueda del tumor. Estos estudios tienen alta sensibilidad de, incluso, 95% para el diagnóstico del insulinoma, por lo que se recomienda la aplicación de gluconato de calcio selectivamente a la vasculatura pancreática con cateterismo selectivo del drenaje venoso cuantificando la insulina basal y posterior a la administración del calcio a los 30, 60 y 120 minutos, siendo ésta positiva cuando existe un incremento del 50% y debido a la distribución venosa, la posible localización del insulinoma.^{18,19,20} El ultrasonido transoperatorio es de gran utilidad debido a la posibilidad de detección de hasta el 95% de los insulinomas.^{21,22}

En nuestra paciente se realizó una RMN que no mostró alteraciones y se prosiguió con el estudio de estimulación selectiva con calcio que no fue concordante con insulinoma.

El diagnóstico definitivo de nesidioblastosis depende de la histopatología, existen criterios para el diagnóstico microestructural. Los criterios mayores son: *a)* la exclusión de un insulinoma por examen macroscópica, microscópica e inmunohistoquímica, *b)* múltiples células b con núcleos hipercromáticos elongados y abundante citoplasma claro, *c)* islotes pancreáticos con distribución espacial normal de varias estirpes celulares y *d)* índice de proliferación bajo con Ki-67. Los criterios menores son: *a)* islotes con forma irregular y en algunas ocasiones elongados, *b)* aumento del número de islotes, *c)* macronúcleolos en células b e islotes lobulados. Todos los criterios mayores están presentes, los menores solo en algunos casos.^{23,24} La nesidioblastosis puede manifestarse como focal o difusa debido a la afectación segmentaria o total de los islotes pancreáticos; sin embargo, no muestra adenomas, a diferencia del insulinoma. En adultos normalmente solo existen casos de manifestación difusa.^{25,26,27} En el reporte histopatológico de nuestro caso se menciona el cumplimiento de todos los criterios mayores y el segundo criterio menor.

El tratamiento inicial de la nesidioblastosis incluye diazóxido que actúa como agonista de los canales de potasio sensibles a ATP, produciendo hiperpolarización de la membrana celular con la consiguiente disminución en el flujo citoplasmático de calcio, y así disminuir la liberación de insulina; sin embargo, este tratamiento ha resultado ineficaz en la mayoría de los casos y se prescribe como puente para la cirugía, aunado a infusiones intravenosas de glucosa.^{28,29}

El tratamiento definitivo es mediante la pancreatometomía, se prefiere la distal o subtotal con una extracción del 60 al 80% del páncreas, debido a que solo el 10% tiene insuficiencia exocrina y endocrina con diabetes mellitus, en algunos casos los pacientes continúan con hipoglucemias y es necesaria la extracción completa del páncreas.^{30,31}

En nuestro caso se realizó pancreatometomía parcial, durante la cirugía se realizó ultrasonido que excluyó la existencia de un insulinoma y, debido a que la paciente continuó con hipoglucemias, se realizó técnica de Whipple.

CONCLUSIONES

La nesidioblastosis en el adulto es una enfermedad poco frecuente que representa, junto con el insulinoma y la hipoglucemia autoinmunitaria, las causas de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno, la última es todavía mucho menos frecuente en nuestra población.

La manifestación clínica del caso comunicado es particular debido a que inicialmente la paciente fue diagnosticada con diabetes mellitus de una evolución aproximada de 19 años en control regular con insulina isófana subcutánea, comenzó con cuadros de hipoglucemia que se atribuían a la administración inadecuada de la insulina y a alteraciones dietéticas; sin embargo, continuó con cuadros hipoglucémicos que condicionaron su ingreso a un hospital. Durante el protocolo diagnóstico se detectó hiperinsulinismo endógeno y en la angiografía pancreática se observó un pequeño tumor no funcional, el estudio histopatológico final concluyó en el diagnóstico de nesidioblastosis. La relación entre diabetes mellitus, tumor pancreático no funcional y nesidioblastosis pudiera no ser causal, derivar de una alteración metabólica ocasionada por una insuficiencia pancreática endógena crónica, en compensación, ocasionando en algunas ocasiones mutaciones *de novo*. Es fascinante el estudio de este caso, porque el hecho de inicialmente depender de insulina exógena para el control glucémico y evolucionar a un estado de hiperinsulinismo endógeno en un páncreas que se piensa como insuficiente nos propone nuevas interrogantes respecto al tratamiento de la diabetes mellitus. ¿Será posible recuperar la función de los islotes de Langerhans con terapia molecular?



REFERENCIAS

- Babińska A, Jaśkiewicz K, Karaszewski B, Łukiański M, et al. Nesidioblastosis - a rare cause of hypoglycaemia in adults. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2005; 113 (06): 350-353. doi. 10.1055/s-2005-865599.
- Witteles R. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia. *Arch Surg* 2001; 136 (6): 656. doi. 10.1001/archsurg.136.6.656.
- Valli V, Blandamura S, Pastorelli D, Merigliano S, et al. Przetwórcza hipoglikemia hiperinsulinemiczna współistniejąca z nieaktywnym wyspiakiem trzustki. *Endokrynologia Polska* 2015; 66 (4): 356-360. doi. 10.5603/EP.2015.0045.
- Zumkeller W. Nesidioblastosis. *Endocr Related Cancer* 1999; 6: 421-428. doi. 10.1677/erc.0.0060421
- Jabri A, Bayard C. Nesidioblastosis associated with hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: review of the literature. *Eur J Intern Med* 2004; 15 (7): 407-410. doi. 10.1016/j.ejim.2004.06.012.
- Dravecka I, Lazurova I. Nesidioblastosis in adults. *Neoplasma* 2014; 61 (03): 252-256. doi. 10.4149/neo_2014_047.
- Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, et al. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Hum Pathol* 2008; 39 (1): 3-8. doi. 10.1016/j.humpath.2007.09.010.
- Gilis-Januszewska A, Piątkowski J, Skalniak A, Piwońska-Solska B, et al. Nieinsulinowa hipoglikemia trzustkowa u dorosłych — przegląd genetyki. *Endokrynologia Polska* 2015; 66 (4): 344-354.
- Palladino A, Stanley C. Nesidioblastosis no longer! It's all about genetics. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (3): 617-619. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0164>.
- Ramírez-González L, Sotelo-Álvarez J, Rojas-Rubio P, Macías-Amezúa M, et al. Nesidioblastosis en el adulto: reporte de un caso. *Cirugía y Cirujanos*. 2015; 83 (4): 324-328. doi. 10.1016/j.circir.2015.05.020.
- Yu R, Nissen N, Dhall D, Heaney A. Nesidioblastosis and hyperplasia of a-cells, microglucagonoma, and nonfunctioning islet cell tumor of the pancreas. *Pancreas* 2008; 36 (4): 428-431. doi. 10.1097/MPA.0b013e31815ceb23.
- Fong T, Warner N, Kumar D. Pancreatic nesidioblastosis in adults. *Diabetes Care* 1989; 12 (2): 108-114. <https://doi.org/10.2337/diacare.12.2.108>.
- Ünal B, Uzun Ö, Başsorgun C, Erdoğan O, et al. A rare complication of gastric bypass (weight loss) surgery. *Int J Surg Pathol* 2014; 23 (1): 68-70. doi. 10.1177/1066896914554833.
- Taha M, Qintar M, Sibai F. Hypoglycemia due to an adult-onset nesidioblastosis, a diagnostic and management dilemma. *Avicenna J Med* 2012; 2 (2): 45. doi. 10.4103/2231-0770.99164.
- Kaczirek K, Niederle B. Nesidioblastosis: An old term and a new understanding. *World J Surg* 2004; 28 (12): 1227-1230. doi. 10.1007/s00268-004-7598-7.
- Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller S, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (3): 709-728. doi. 10.1210/jc.2008-1410.
- Lozano-Melendez E, Aguilar-Soto M, Graniel-Palafox L, Ceceña-Martínez L, et al. Adult nesidioblastosis in chronic kidney disease. *Case Rep Endocrinol* 2019; 2019: 1-6. <https://doi.org/10.1155/2019/7640384>.
- Thompson S, Vella A, Thompson G, Rumilla K, et al. Selective arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling differentiates insulinoma from nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (11): 4189-4197. doi. 10.1210/jc.2015-2404.
- Tsujino M, Sugiyama T, Nishida K, Takada Y, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: a rare case of adult-onset nesidioblastosis. *Int Med* 2005; 44 (8): 843-847. doi. 10.2169/internalmedicine.44.843.
- Kenney B, Tormey CA, Qin L, Sosa JA, et al. Adult nesidioblastosis. Clinicopathologic correlation between preoperative selective arterial calcium stimulation studies and post-operative pathologic findings. *JOP* 2008; 9 (4): 504-11.
- Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (6): 829-837. doi. 10.3748/wjg.v19.i6.829.
- Christ E, Wild D, Antwi K, Waser B, et al. Preoperative localization of adult nesidioblastosis using 68Ga-DOTA-exendin-4-PET/CT. *Endocrine* 2015; 50 (3): 821-823. doi. 10.1007/s12020-015-0633-7.
- Maeda Y, Yokoyama K, Takeda K, Takada J, et al. Adult-onset diffuse nesidioblastosis causing hypoglycemia. *Clin J Gastroenterol* 2012; 6 (1): 50-54. doi. 10.1007/s12328-012-0335-0.
- García-Santos E, Manzanares-Campillo M, Padilla-Valverde D, Villarejo-Campos P, et al. Nesidioblastosis. A case of hyperplasia of the islets of Langerhans in the adult. *Pancreatol* 2013; 13 (5): 544-548. doi. 10.1016/j.pan.2013.06.009.
- Kowalewski A, Szyłberg Ł, Kasperska A, Marszałek A. The diagnosis and management of congenital and adult-onset hyperinsulinism (nesidioblastosis) – literature review. *Pol J Pathol* 2017; 2: 97-101. doi. 10.5114/pjp.2017.69684.
- Qin H, Li Z, Qu L, Liu Y, et al. A rare case of focal nesidioblastosis causing adult-onset hypoglycemia. *Exp Ther Med* 2015; 10 (2): 723-726. doi. 10.3892/etm.2015.2541.
- Yasoshima H, Nakata Y, Ohkubo E, Matsuno Y, et al. An autopsy case of pancreatic and ectopic nesidioblastosis. *Pathol Int* 2001; 51 (5): 376-379. doi. 10.1046/j.1440-1827.2001.01209.x.
- De Heide LJM, Laskewitz AJ, Apers JA. Treatment of severe postRYGB hyperinsulinemic hypoglycemia with pasireotide: A comparison with octreotide on insulin, glucagon, and

- GLP-1. Surg Obes Related Dis 2014; 10 (3): e31-e33. doi. 10.1016/j.soard.2013.11.006.
29. Schwetz V, Horvath K, Kump P, Lackner C, et al. Successful medical treatment of adult nesidioblastosis with pasireotide over 3 years. Medicine 2016; 95 (14): e3272. doi. 10.1097/MD.0000000000003272.
30. Kaczirek K, Soleiman A, Schindl M, Passler C, et al. Nesidioblastosis in adults: a challenging cause of organic hyperinsulinism. Eur J Clin Invest 2003; 33 (6): 488-492. doi. 10.1046/j.1365-2362.2003.01158.x.
31. Davi MV, Pia A, Guarnotta V, Pizza G, et al. The treatment of hyperinsulinemic hypoglycaemia in adults: an update. J Endocrinol Invest 2016; 40 (1): 9-20. doi. 10.1007/s40618-016-0536-3.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Abscesos prostáticos con diseminación por *Klebsiella pneumoniae*

Prostatic abscesses with dissemination by *Klebsiella pneumoniae*.

Noel Roig-Marín,¹ Pablo Roig-Rico,^{1,2} Sara Bañón-Escandel,² José Miguel Seguí-Ripoll,^{1,2} Jorge Calbo-Maiques,³ Coral Martín-González⁴

Resumen

ANTECEDENTES: *Klebsiella pneumoniae* es un agente inhabitual de prostatitis y absceso prostático, en grandes series solo representa el 1.1% de los casos de prostatitis. Se comunica un caso de absceso prostático con diseminación al hígado, el pulmón y el testículo, cuadro clínico que no se ha descrito en la bibliografía.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 57 años, diabético, fumador con hábito enólico moderado, que consultó por padecer un cuadro de disuria y poliuria de una semana de evolución. A la exploración física destacó temperatura de 37.8°C y hepatomegalia. En la ecografía abdominal se observaron lesiones ocupantes de espacio hepáticas. Para mayor apreciación de las lesiones, se solicitó tomografía axial computada (TAC) de tórax-abdomen-pelvis en el que se visualizaron hallazgos compatibles con abscesos prostáticos con diseminación hematogena al pulmón y el hígado. La ecografía testicular evidenció orquiepididimitis y absceso testicular izquierdo. En los hemocultivos se aisló *Klebsiella pneumoniae* multisensible; todos los abscesos desaparecieron después de 6 semanas de tratamiento antibiótico.

CONCLUSIONES: Es destacable la inusual localización de la diseminación de la infección que mostró nuestro paciente, que no se había descrito hasta la fecha. Asimismo, es remarcable la favorable respuesta al tratamiento exclusivamente médico.

PALABRAS CLAVE: Absceso prostático; *Klebsiella pneumoniae*; absceso hepático; absceso pulmonar.

Abstract

BACKGROUND: *Klebsiella pneumoniae* is an agent of prostatitis and prostatic abscess, which in large series only represents 1.1% of cases of prostatitis. This paper reports a case of prostatic abscess with dissemination to liver, lung and testicle, a clinical picture that has not yet been described in the literature.

CLINICAL CASE: A 57-year-old male patient, diabetic, smoker with moderate enolic habit, who consulted because of dysuria and polyuria of a week of evolution. Physical examination revealed a 37.8°C temperature and hepatomegaly. Abdominal ultrasound showed space occupying liver lesions. For a greater appreciation of the lesions, computerized axial tomography (CT) thorax-abdomen-pelvis was requested showing compatible findings with prostatic abscesses with hematogenous spread to lung and liver. Testicular ultrasound was performed, showing orchioepididymitis and left testicular abscess. multi-sensitive *Klebsiella pneumoniae* was isolated in blood cultures; disappearing all abscesses in 6 weeks with antibiotic treatment.

CONCLUSIONS: The unusual location of the dissemination of the infection presented by our patient is remarkable, it has not been described to date. On the other hand, the favorable response to medical treatment is remarkable.

KEYWORDS: Prostatic abscess; *Klebsiella pneumoniae*; Liver abscess; Pulmonary abscess.

¹ Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de San Juan, Alicante, España.

² Servicio de Medicina Interna, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche.

³ Servicio de Radiología.

⁴ Sección de Microbiología. Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España.

Recibido: 7 de julio 2019

Aceptado: 21 de octubre 2019

Correspondencia

Noel Roig Marín
noel.roig@goumh.umh.es

Este artículo debe citarse como: Roig-Marín N, Roig-Rico P, Bañón-Escandel S, Seguí-Ripoll JM, et al. Abscesos prostáticos con diseminación por *Klebsiella pneumoniae*. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 275-279.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3349>

ANTECEDENTES

El absceso prostático es un proceso poco descrito, producido mayoritariamente por enterobacterias y estafilococos.¹ *Klebsiella pneumoniae* es una agente inhabitual de prostatitis y absceso prostático, en grandes series solo representa el 1.5% de los casos de prostatitis.² Se comunica un caso de absceso prostático con diseminación al hígado, el pulmón y el testículo, cuadro clínico que no se ha descrito en la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 57 años, diabético, fumador, con hábito enólico moderado, sin otros antecedentes de interés, que consultó por padecer un cuadro de disuria y poliuria de una semana de evolución. Desde hacía dos semanas tenía astenia, anorexia, pérdida de 10 kg de peso y sensación distérmica de manera ocasional.

A la exploración física únicamente destacó temperatura de 37.8°C, auscultación pulmonar con sibilantes y roncus bilaterales, hepatomegalia de 2 traveses reborde infracostal. En la analítica de sangre al ingreso se obtuvo: Hb: 13 g/dL, plaquetas: 16.2 x 10⁹/L, índice de Quick: 78%, leucocitos 21.3 x 10⁹/L (neutrófilos 84.9%), PCR: 27.63 mg/L, glucosa 378 mg/dL, creatinina: 0.8 mg/dL, urea: 36 mg/dL, Na: 129 meq/L, el resto estaba dentro de la normalidad. Sedimento con leucocituria y hematuria. Urocultivo negativo. Serología VIH negativa.

En la radiografía de tórax destacaron signos radiológicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se inició desde Urgencias tratamiento empírico con ceftriaxona 2 g/24 horas vía IV. Durante su ingreso se realizó ecografía abdominal que evidenció: esteatosis hepática, coledocitis, lesiones ocupantes de espacio (LOES) hepáticas, pseudonodularidad en el riñón izquierdo (cortical) y aumento de grosor

de las paredes vesicales. Para obtener una mejor apreciación de las lesiones, se solicitó tomografía axial computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis en el que se visualizaron nódulos pulmonares en el hemitórax derecho, de contornos mal definidos con halo en vidrio deslustrado, los de mayor tamaño con pequeña cavitación central (**Figura 1**); múltiples lesiones focales hepáticas, las de mayor tamaño con ligera hipodensidad parenquimatosa circundante (**Figura 2**), y varias lesiones prostáticas hipodensas mal definidas, algunas confluentes entre sí (**Figura 3**). Todo ello resulta compatible con abscesos prostáticos con diseminación hematogena al pulmón y el hígado, se encuentran señalados con flechas blancas.

Al tercer día de ingreso el paciente persistió febril, por lo que se sustituyó ceftriaxona por meropenem 1 g/cada 8 horas vía IV, quedando afebril a las 24 horas. Ese mismo día fue valorado

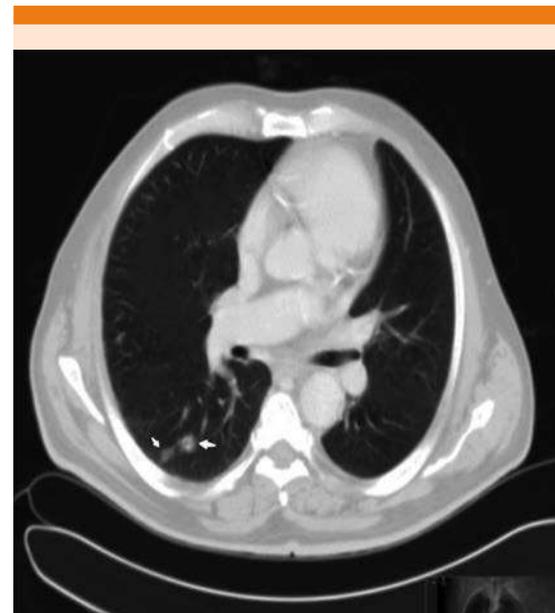


Figura 1. TAC de tórax con nódulos pulmonares, de contornos mal definidos, los de mayor tamaño con pequeña cavitación central.

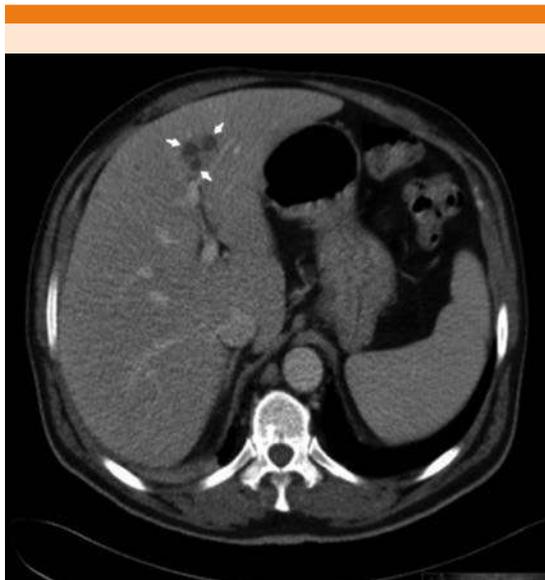


Figura 2. TAC de abdomen con múltiples lesiones hepáticas, las de mayor tamaño con hipodensidad circundante.

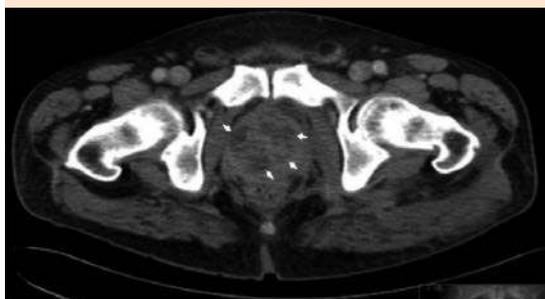


Figura 3. TAC con lesiones prostáticas hipodensas mal definidas, algunas de ellas confluentes.

por el servicio de Urología por mostrar aumento de tamaño del testículo izquierdo. Por ello, se realizó ecografía testicular que mostró orquiepididimitis izquierda con hiperemia, además de masa extratesticular adyacente al polo caudal, de contornos mal definidos y ecoestructura heterogénea, hipervascular en el Doppler color,

que sugiere marcado engrosamiento de la cola del epidídimo con cambios flemonosos. **Figura 4**

Al cuarto día de ingreso se recibió resultado de hemocultivos en los que se aisló *Klebsiella pneumoniae* multisensible, por lo que se desescaló el tratamiento antibiótico sustituyendo meropenem por ciprofloxacino 500 mg/12 horas vía IV, con buena respuesta. Se mantuvo tratamiento du-

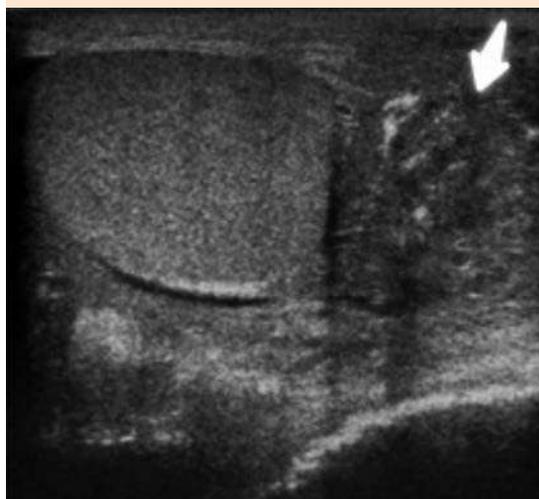
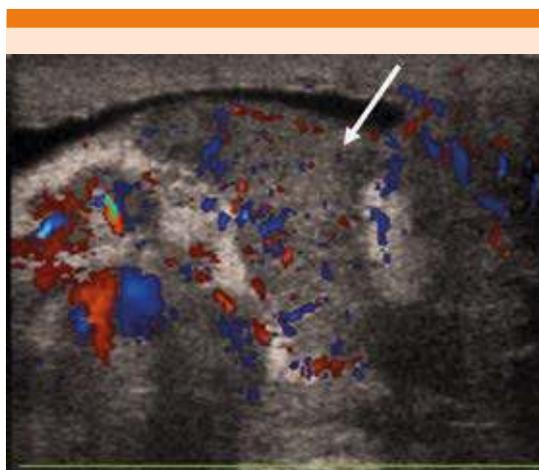


Figura 4. Ultrasonido testicular con orquiepididimitis izquierda y masa extratesticular adyacente al polo caudal. En el Doppler color se observa una masa de bordes mal definidos y estructuras heterogéneas que sugiere engrosamiento del epidídimo con cambios inflamatorios.

rante seis semanas que se suspendió tras valorar la TAC de control que mostró desaparición de abscesos en todas las localizaciones.

DISCUSIÓN

Los abscesos prostáticos suelen ser procesos muy raros que afectan a pacientes con factores de riesgo predisponentes, como diabetes, enolismo o cirrosis hepática.³ *Klebsiella pneumoniae* es un patógeno poco frecuente como causante de esta afección, salvo en series publicadas en Taiwán.³ Las formas más graves de infección, descritas principalmente en Asia, son abscesos enfisematosos;^{4,5} en nuestro caso no se comprobó la existencia de gas en los abscesos.

K. pneumoniae produce abscesos prostáticos que pueden ser primarios, como el caso de nuestro paciente, con clínica urológica de larga evolución, principalmente disuria, o secundarios en el contexto del denominado síndrome invasivo de absceso hepático por este patógeno producidos por serotipos K1 y K2 que confieren más virulencia a la cepa.^{6,7}

Hasta la fecha se han descrito casos de abscesos prostáticos secundarios a abscesos hepáticos en series publicadas en su mayor parte en Asia.⁸ La diseminación hematogena desde foco prostático es rara, se han comunicado endoftalmítis, artritis séptica y osteomielitis.^{9,10} A pesar de que se han descrito casos en los que a partir de un absceso prostático se produjo diseminación al hígado por *K. pneumoniae*¹¹ y al pulmón,¹² no se ha descrito en la bibliografía la combinación-tétrada de absceso prostático que disemina al pulmón, el hígado y el testículo. Es decir, la diseminación completa desde la próstata hasta los tres lugares nombrados no se ha comunicado. Por ello, se recalca que éste es un caso único con la peculiar tetrada de combinación de abscesos prostáticos-pulmonares-hepáticos-testicular; destacando la rareza del absceso testicular.

El tratamiento incluye antibióticos por tiempo prolongado y drenaje transuretral, aunque también se ha descrito la prostatectomía, incisión perineal, laparotomía y drenaje transrectal guiado por ecografía o TAC.³ En nuestro paciente el cuadro se curó exclusivamente con tratamiento antibiótico prolongado.

CONCLUSIONES

Es destacable la inusual localización de la diseminación de la infección que mostró nuestro paciente porque no se ha descrito hasta la fecha esta característica diseminación de foco prostático al hígado, el pulmón y el testículo. Asimismo, es remarcable la favorable respuesta al tratamiento exclusivamente médico.

REFERENCIAS

1. Domínguez-Berrot AM, de San Luis-González LC, Pascual-Palacín R, Álvarez-Ruiz A, et al. Prostatic abscess as a unusual cause of septic shock. *Med Intensiva* 2004; 28: 222-4. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(04\)70050-9](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(04)70050-9).
2. Skerk V, Krhen I, Schonwald S, Cajic V, et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24 (Suppl 1): S53. doi. 10.1016/j.ijantimicag.2004.02.010.
3. Liu KH, Lee HC, Chuang YC, Tu CA, et al. Prostatic abscess in southern Taiwan: another invasive infection caused predominantly by *Klebsiella pneumoniae*. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36:31.
4. Bae GB, Kim SW, Shin BC, Oh JT, et al. Emphysematous prostatic abscess due to *Klebsiella pneumoniae*: report of a case and review of the literature. *J Korean Med Sci* 2003; 18 (5): 758-60. doi. 10.3346/jkms.2003.18.5.758.
5. Kuo PH, Huang KH, Lee CW, Lee WJ, et al. Emphysematous prostatitis caused to *Klebsiella pneumoniae*. *J Formos Med Assoc* 2007; 106 (1): 74-7. doi. 10.1016/S0929-6646(09)60219-9.
6. Cheng DL, Liu YC, Yen MY, Liu CY, et al. Septic metastatic lesions of pyogenic liver abscess. Their association with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1991; 151 (8): 1557-9.
7. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, et al. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis* 2012; 12 (11): 881-7. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70205-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70205-0).
8. Chung SD, Keller J, Lin HC. Greatly increased risk for prostatic abscess following pyogenic liver abscess: a nationwide



- population-based study. *J Infect* 2012; 64 (4): 445-7. doi. 10.1016/j.jinf.2012.01.003.
9. Chuang LH, Song HS, Lee SC, Lai CC, et al. Endogenous *Klebsiella pneumoniae* endophthalmitis associated with prostate abscess: case report. *Chang Gung Med J* 2000; 23 (4): 240-5.
 10. Chew LC. Septic monoarthritis and osteomyelitis in an elderly man following *Klebsiella pneumoniae* genitourinary infection: case report. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35 (2): 100-3.
 11. Liao C, Yang Y, Yeh Y, Ben R, et al. Invasive liver abscess syndrome predisposed by *Klebsiella pneumoniae* related prostate abscess in a nondiabetic patient: a case report. *BMC Research Notes* 2016; 9 (1): 395. doi. 10.1186/s13104-016-2188-y.
 12. Liu J, Lin T, Chang Y, Tsai C, et al. Prostatic abscess of *Klebsiella pneumoniae* complicating septic pulmonary emboli and meningitis: A case report and brief review. *Asian Pac J Trop Med* 2017; 10 (1): 102-105. doi. 10.1016/j.apjtm.2016.11.014.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes sin VIH

Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV patients.

Lucía Martínez-Hernández,¹ Claudia López-Enríquez,¹ Adolfo Piedras-Hernández,² Víctor Iván Salinas-Herrera,² Gabriel Galván-Salazar³

Resumen

ANTECEDENTES: La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) es una infección oportunista potencialmente fatal en pacientes inmunosuprimidos. La insuficiencia respiratoria aguda con requerimientos de ventilación mecánica y alto riesgo de muerte ocurre con más frecuencia que en pacientes con VIH.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 66 años, con antecedente de cáncer de mama triple negativo, contra el que recibió quimioterapia durante 12 semanas y radioterapia. Ingresó por padecer durante un mes disnea progresiva, tos productiva y fiebre. A su llegada a urgencias se encontró saturando al 75% al aire ambiente; los estudios de laboratorio mostraron DHL elevada. La radiografía de tórax no mostró alteraciones y la tomografía de tórax evidenció infiltrados intersticiales y patrón en vidrio despolido bilateral. Se inició tratamiento contra neumonía adquirida en la comunidad con ceftriaxona, claritromicina, trimetoprim/sulfametoxazol y prednisona. La broncoscopia evidenció quistes en forma de semiluna en la tinción de plata de Grocott correspondientes a *P. jirovecii*, con PCR de *P. jirovecii* positiva, con lo que se estableció el diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii*. La paciente falleció tres semanas posteriores a su ingreso hospitalario a pesar del tratamiento óptimo.

CONCLUSIONES: Este caso ejemplifica la evolución característica con alta mortalidad de pacientes inmunosuprimidos sin VIH que cursan con neumonía por *P. jirovecii*.

PALABRAS CLAVE: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; VIH; inmunodepresión.

Abstract

BACKGROUND: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) is a potentially fatal life-threatening opportunistic infection that occurs in immunosuppressed patients. Acute respiratory failure with requirement of mechanical ventilation occurs more frequently than in HIV patients.

CLINICAL CASE: A 66-year-old female patient with negative triple breast cancer, treated with a chemotherapy and radiotherapy. The patient was admitted in the hospital after one month of progressive dyspnea, with decrease in the functional class and productive cough with fever. Upon her arrival at the emergency room, she had an oxygen saturation of 75%, the laboratory tests on the admission showed high LDH. The chest X rays were normal, and the CT showed pulmonary infiltrate with areas of lung condensation. Antimicrobial treatment was initiated with ceftriaxone, clarithromycin, trimethoprim/sulfamethoxazole and prednisone. A bronchoscopy revealed cysts forms of *P. jirovecii* in the Grocott's methenamine silver stain with a positive *P. jirovecii* PCR test, making the diagnosis of *P. jirovecii* pneumonia. Patient required higher ventilator requirements and died three weeks after the hospital admission.

CONCLUSIONS: This case exemplifies the aggressive nature of the *P. jirovecii* pneumonia in the non-HIV population.

KEYWORDS: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; HIV; Immunosuppression.

¹ Adscrita al Servicio de Infectología.

² Residente de Medicina Interna.

³ Adscrito al Servicio de Oncología. Hospital Español, Ciudad de México.

Recibido: 16 de julio 2019

Aceptado: 10 de septiembre 2019

Correspondencia

Lucía Martínez Hernández
luciamh82@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Martínez-Hernández L, López-Enríquez C, Piedras-Hernández A, Salinas-Herrera V, Galván-Salazar G. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes sin VIH. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 280-287.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3378>

ANTECEDENTES

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una infección oportunista potencialmente fatal, que ocurre en pacientes inmunosuprimidos.^{1,2} Los pacientes con mayor riesgo de contraer esa infección son los portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y cuentas de linfocitos T CD4 menores de 200 cél/mm³, pacientes trasplantados de órganos sólidos y células hematopoyéticas, pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia y los que reciben tratamiento con medicamentos inmunosupresores, como glucocorticoides, este último fue el primer grupo de pacientes en que se describió la infección.³

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 66 años, originaria y residente de la Ciudad de México, con antecedentes de tabaquismo positivo durante 20 años y diagnóstico de carcinoma ductal invasor de mama derecha triple negativo en septiembre de 2018. Se le realizó cuadrantectomía derecha en septiembre de 2018 y posteriormente recibió quimioterapia coadyuvante semanal con paclitaxel y carboplatino por 12 sesiones y 25 sesiones de radioterapia con una dosis total de 50 Greys. Finalizó su tratamiento dos meses previos a su ingreso hospitalario. Tenía también el antecedente de sinusitis odontogénica de diagnóstico reciente en tratamiento antimicrobiano con amoxicilina y osteoporosis tratada con raloxifeno. Ingresó al servicio de urgencias con un cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por tos seca, disnea de medianos esfuerzos, que progreso a mínimos esfuerzos, deterioro de la clase funcional, dolor torácico de tipo opresivo intensidad 8/10 que se exacerbaba a la inspiración profunda, mialgias y fiebre cuantificada de 38.5°C. A la exploración física a su ingreso se encontró alerta, consciente, febril, saturando al 75%, sin apoyo de oxígeno suplementario, que recuperó

a 90% con puntas nasales a 3 L/min (lpm) y presión arterial media de 60 mmHg. Los estudios de laboratorio al ingreso reportaron leucocitos 10,100/mm³, neutrófilos 62,000/mm³, linfocitos 2000/mm³, hemoglobina 10 g/dL, plaquetas 243,000/mm³, bilirrubinas totales 0.61 mg/dL, albúmina 3.2, AST 26 UI/L, ALT 29 UI/L y DHL 834 UI/L. Gasometría arterial con PaO₂ de 60 y la placa de tórax no mostró infiltrados aparentes (**Figura 1**). La tomografía de cráneo evidenció sinusitis maxilar derecha y la tomografía de tórax de alta resolución mostró infiltrados intersticiales bilaterales con micronódulos y patrón en vidrio esmerilado bilateral (**Figura 2**). Se inicia tratamiento antimicrobiano con cobertura contra neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con ceftriaxona 1 g vía IV cada 12 horas, claritromicina 500 mg vía oral, trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX) a dosis de 15 mg/kg cada 24 horas del componente de trimetoprim y 40 mg de prednisona cada 12 horas. Se decidió realizar broncoscopia 24 horas después de su ingreso hospitalario para completar el abordaje diagnóstico; 72 horas después en el lavado bronquioalveolar se reportó la existencia



Figura 1. Telerradiografía de tórax al ingreso sin alteraciones.

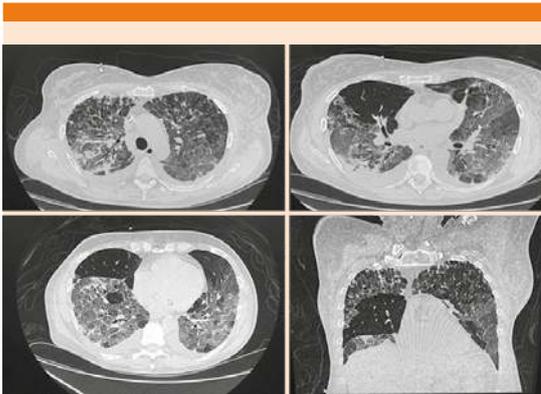


Figura 2. Tomografía de tórax de alta resolución tomada al ingreso que muestra infiltrados intersticiales bilaterales en vidrio despulido y micronódulos.

de quistes en forma de semiluna en la tinción de plata de Grocott correspondientes a *P. jirovecii* (**Figura 3**); además, se realizó PCR de *P. jirovecii* en lavado bronquioalveolar que resultó positiva.

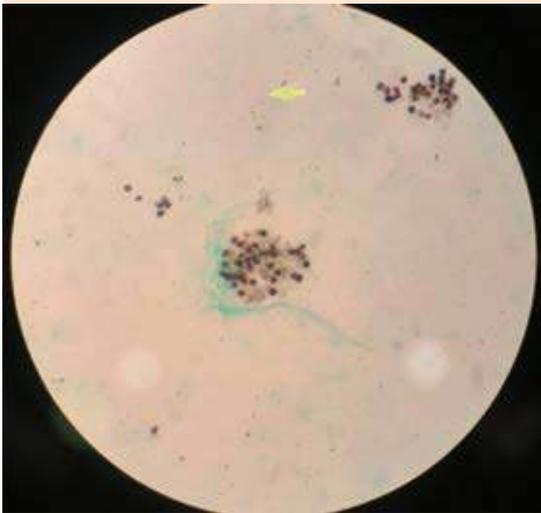


Figura 3. Microscopia electrónica del lavado bronquioalveolar. 100x. Quistes en forma de semiluna en la tinción de plata de Grocott correspondientes a *P. jirovecii*.

Los cultivos, tinciones y PCR para bacterias, hongos y micobacterias se reportaron como negativos, así como la PCR para citomegalovirus (CMV) y el antígeno de galactomanano en el lavado bronquioalveolar. A pesar del tratamiento intravenoso, la paciente persistió con deterioro en la función respiratoria, 48 horas después tuvo saturación de 82% con apoyo de puntas nasales a 3 lpm, frecuencia respiratoria de 38 respiraciones/minuto. Se colocó ventilación mecánica no invasiva con puntas nasales de alto flujo con FiO_2 a 80% y flujo a 30 L, 24 horas después persistió con hipexemia con gasometría arterial con pH: 7.41, PCO_2 : 31.9, PaO_2 : 49.2, HCO_3^- : 20.1 y lactato de 3.5, requiriendo progresión de la ventilación mecánica con intubación orotraqueal con PEEP de 12 y FiO_2 al 80% para lograr saturaciones de oxígeno mayores del 90%. Se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en donde, además, se iniciaron aminas vasoactivas para mantener tensiones arteriales perfusoras. En las tomografías de control 10 días posteriores al ingreso se evidenció importante fibrosis pulmonar bilateral. Durante su estancia en la UCI la paciente continuó con tratamiento antimicrobiano; sin embargo, cursó con mayores requerimientos ventilatorios con incremento de la insuficiencia respiratoria hipercápnica y en los parámetros de la ventilación mecánica, tuvo paro cardiorrespiratorio y falleció tres semanas posteriores a su ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN

Este caso representa la evolución clínica característica con alta mortalidad de los pacientes inmunosuprimidos sin VIH que cursan con neumonía por *P. jirovecii*.

Pneumocystis se reportó por primera vez en 1909 por Carlos Chagas, como una nueva forma de *Tripanosoma cruzi*, posteriormente Antonio Carinii lo describió en pulmones de ratas, concluyendo que se trataba de una nueva especie



de protozooario, llamándolo *Pneumocystis carinii*. En 1988 un análisis de la subunidad rRNA estableció un enlace filogenético con el reino de los hongos. Actualmente se ha reconocido que pertenece al reino fungi, con base en secuencia de genes, su ARN ribosomal, la composición de su pared celular y la estructura de sus enzimas.⁴ Los miembros del género *Pneumocystis* son hongos microscópicos semejantes a las levaduras que residen en los pulmones de casi todos los mamíferos. Crecen extracelularmente en los alvéolos y no se desarrollan en medios artificiales. Están normalmente restringidos a los pulmones; las determinaciones filogenéticas, basadas en secuencias de genes, han permitido identificar diferentes especies del género *Pneumocystis* que incluyen *P. carini* que infecta a las ratas y *P. jirovecii* que es la especie responsable de la infección en humanos,⁵ la abreviación PCP se utiliza para designar la entidad clínica de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.⁶

La neumonía por *P. jirovecii* se describió por primera vez en 1940 en recién nacidos prematuros de bajo peso en Europa, durante la segunda Guerra Mundial y en el decenio de 1970 en pacientes con neoplasias hematológicas, incrementando su prevalencia de manera dramática en la década de 1980 con la epidemia de VIH.⁷ La infección por *P. jirovecii* puede afectar a cualquier paciente con medicamentos inmunosupresores y leucopenia. En los pacientes con cáncer, la neumonía por *P. jirovecii* se manifiesta como consecuencia de la inmunosupresión secundaria a la neoplasia de base o a la administración concomitante de esteroides, que se cree suprimen la inmunidad celular y alteran el factor surfactante a nivel pulmonar.⁸ En las series del Hospital de Cáncer Katterin Memorial Center el 87% de los pacientes con neumonía por *P. jirovecii* estaban recibiendo esteroides. Otro factor de riesgo encontrado es la intensidad del régimen de quimioterapia.⁹ Un estudio retrospectivo encontró que el 1.7% de pacientes con tumores cerebrales padeció neumonía por *P.*

jirovecii con mortalidad del 40%, el mayor factor de riesgo fue la asociación de esteroides durante tiempo prolongado (20 mg al día por más de 4 semanas).¹⁰ La neumonía por *P. jirovecii* afecta a pacientes con neoplasias hematológicas (leucemias o linfoma), con un riesgo aproximado del 5 al 15% en sujetos sin profilaxis, en los pacientes que reciben regímenes de quimioterapia más intensos el riesgo es mayor.¹¹ Algunos agentes de quimioterapia se relacionan más con la aparición de neumonía por *P. jirovecii*, como los análogos de purinas (fludarabina). Se han reportado casos de neumonía por *P. jirovecii* en pacientes con leucemia linfocítica crónica que reciben ibrutinib (inhibidor de la tirocina-cinasa de Bruton), en sujetos en tratamiento con agentes biológicos, como el anticuerpo monoclonal anti-CD52 alemtuzumab o el inhibidor de necrosis tumoral alfa infiximab y el anti CD-20 rituximab. La mayoría de los casos se vinculan con la administración de glucocorticoides.^{12,13,14}

De manera tradicional, los pacientes sin VIH que cursan con infección por *P. jirovecii* padecen insuficiencia respiratoria asociada con tos y fiebre con evolución fatal a corto plazo, mientras que los pacientes con VIH tienen un cuadro más insidioso y menos grave comparado con las otras causas de inmunodepresión.¹⁵ En los pacientes con VIH se han identificado claramente factores de mal pronóstico, como: edad avanzada, anemia, hipoxemia, diferencia alvéolo-arterial de oxígeno alta, concentraciones elevadas de deshidrogenasa láctica (DHL), hipoalbuminemia e infección concomitante por citomegalovirus. Los datos en pacientes sin VIH son menos claros.^{16,17}

La tríada clásica de fiebre, tos seca y disnea descrita en los pacientes con VIH se observa en menos del 33% de los pacientes oncológicos.¹⁸ Entre los mecanismos fisiopatológicos se describen diferencias con los pacientes infectados por VIH porque existe mayor presencia de células inflamatorias a nivel alveolar, con menor

carga infectante en el grupo no infectado por VIH. Esta inflamación pulmonar neutrofílica desencadenaría daño alveolar difuso, alteración del intercambio gaseoso e insuficiencia respiratoria.¹⁹ Limper y su grupo describieron que la insuficiencia respiratoria y muerte estarían más estrechamente relacionadas con el grado de inflamación pulmonar que con la carga de microorganismos por lo que, paradójicamente, la mayor capacidad inflamatoria de los pacientes no infectados por VIH incidiría en el peor pronóstico.²⁰

En pacientes inmunodeprimidos no infectados por VIH, el diagnóstico es más difícil por la existencia de variables de confusión: infecciones concomitantes, administración de fármacos citotóxicos y afectación pulmonar por la enfermedad de base, describiéndose una mortalidad cercana al 40%, cifra muy superior al 10% descrita en pacientes con infección por VIH.²¹ Solo el 13% de los casos de neumonía por *P. jirovecii* ocurre en pacientes con cáncer de órganos sólidos. Asimismo, la tasa de insuficiencia respiratoria es mayor (67.9%), la cuenta de linfocitos es un factor pronóstico importante, se ha demostrado una clara asociación entre las cuentas bajas de linfocitos TCD4 y la infección por *P. jirovecii*.²²

En cuanto al abordaje diagnóstico de la neumonía por *P. jirovecii* se han descrito dos patrones radiográficos: infiltrados perihiliares bilaterales o infiltrados nodulares generalizados. El patrón más frecuente en la tomografía de alta resolución es de vidrio esmerilado difuso bilateral, en algunas series es cercano al 83%.²³ No existe una combinación de signos clínicos, radiológicos y de laboratorio que sea patognomónica de la enfermedad; por tanto, para el diagnóstico es necesaria la identificación de *Pneumocystis jirovecii* en una muestra respiratoria. El método más rápido y menos invasivo para el diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii* es el análisis de esputo inducido mediante la inhalación de

solución salina hipertónica,¹⁵ si no logra identificarse *P. jirovecii* mediante esta modalidad la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar es el procedimiento diagnóstico de elección, con sensibilidad del 89 al 98%.²⁴ Las formas tróficas (trofozoitos) de *Pneumocystis* pueden identificarse por medio de las tinciones de Papanicolaou, GramWiegert o Wright-Giemsa (Diff-Quick), mientras que las formas quísticas con Grocott-Gomori. Ambas formas se detectan en secreciones respiratorias por inmunofluorescencia indirecta (IFI), técnica más costosa y sensible, pero con menor especificidad. En pacientes inmunodeprimidos sin VIH se ha identificado que el diagnóstico microscópico puede llegar a ser subóptimo porque la carga fúngica y la cantidad de quistes en muestras respiratorias es baja.^{20,25} Los métodos moleculares (PCR) ofrecen sensibilidad y especificidad superiores al 95%.^{26,27}

El esquema primario de elección para el tratamiento de la neumonía por *P. jirovecii*, independientemente de la gravedad, es el trimetoprim/sulfametoxazol (**Cuadro 1**), que es el fármaco más efectivo, barato y disponible para el tratamiento, ya sea en presentación oral o intravenosa. La duración recomendada del tratamiento es de 21 días, seguida de profilaxis secundaria.²⁸ La administración de corticosteroides al inicio del tratamiento de la neumonía por *P. jirovecii* disminuye la probabilidad de insuficiencia respiratoria, deterioro en el estado de oxigenación y fallecimiento en pacientes con neumonía moderada o grave. En la actualidad, los valores de oxigenación obtenidos a nivel del mar (PaO₂ menor a 70 mmHg y gradiente alveoloarterial de oxígeno mayor a 35) se usan como referencia para el inicio del tratamiento.²⁹ Estudios realizados en el decenio de 1990 demostraron que la administración de esteroides disminuía considerablemente la mortalidad en pacientes hipoxémicos con neumonía por *P. jirovecii* y VIH;³⁰ sin embargo, en pacientes sin VIH

**Cuadro 1.** Tratamiento de la neumonía por *P. jirovecii*

Medicamento	Dosis
Tratamiento de elección	
TMP-SMX	15 a 20 mg/kg al día del componente de trimetoprim oral o IV dividido en 3 a 4 dosis. Por vía oral o intravenosa*
Tratamiento de segunda línea	
TMP más dapsona	TMP 5 mg/kg vía oral 3 veces al día Dapsona 100 mg vía oral cada 24 horas
Primaquina mas clindamicina	Primaquina 30 mg vía oral cada 24 horas Clindamicina 900 mg IV cada 8 horas o 600 mg vía oral 3 veces al día
Suspensión de atovacuona	750 mg vía oral 2 veces al día (con alimentos)
Pentamidina	4 mg/kg IV una vez al día
Esteroides coadyuvantes	
Prednisona	40 mg vía oral 2 cada 12 horas/5 días 40 mg vía oral cada 24 una vez al día/5 días 20 mg vía oral cada 24 horas por 11 días

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol; IV: intravenoso.

* IV preferido en pacientes con PaO₂ < 60 mmHg, frecuencia respiratoria > 25.

Tomado de la referencia 33.

esta medida es aún controvertida.³¹ Lemiale y su grupo demostraron que altas dosis de esteroides en pacientes con neumonía por *P. jirovecii* pueden asociarse con incremento en la mortalidad.³² En 2016 en la sexta conferencia de Infecciones en Leucemia (ECIL) se recomendó que no deben administrarse esteroides en pacientes con neumonía por *P. jirovecii* y neoplasias hematológicas.²⁸ Sin embargo, una consideración al respecto es que los pacientes que requieren esteroide son los que tienen mayor hipoxemia y, por tanto, la enfermedad es más severa.

CONCLUSIONES

La infección por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes inmunosuprimidos VIH negativos es un cuadro grave, rápidamente progresivo, con evolución fulminante y difícil de diagnosticar. Se requiere un alto índice de sospecha para su tratamiento correcto. La neumonía por *P. jirovecii* debe sospecharse en pacientes con cáncer (neoplasias sólidas o hematológicas) y quimio-

terapia reciente, en sujetos con tratamiento contra enfermedades reumáticas y dosis altas de corticosteroides o en tratamiento con medicamentos biológicos, que cursan con infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda.

Deben conocerse sus manifestaciones y pronóstico en pacientes sin VIH, con la finalidad de iniciar el tratamiento empírico debido a que la tasa de mortalidad es mayor que en los pacientes con VIH (30-50 vs 10-20%). El tratamiento profiláctico con trimetoprim/sulfametoxazol debe considerarse en pacientes con factores de riesgo, como los que reciben altas dosis de esteroides.

En este caso, debido a los factores de riesgo y el patrón radiográfico, se inició tratamiento temprano, solicitando broncoscopia con estudios histológicos y PCR para neumonía por *P. jirovecii*, que favorecieron el diagnóstico temprano. A pesar de que el tratamiento se prescribió desde el inicio del cuadro, se ejemplifica claramente la naturaleza agresiva de esta infección en pacien-

tes sin VIH, con elevada tasa de complicaciones y mortalidad.

REFERENCIAS

1. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (1): 96-128. doi. 10.1164/rccm.2008-740ST.
2. Liu CJ, Lee TF, Ruan SY, Yu CJ, et al. Clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV-infected patients. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 1457-67. doi. 10.2147/IDR.S199761.
3. Johnson HD, Johnson WW. *Pneumocystis carinii* pneumonia in children with cancer. Diagnosis and treatment. *JAMA* 1970; 214 (6): 1067-73. doi. 10.1001/jama.1970.03180060045009.
4. Redhead SA, Cushion MT, Frenkel JK, Stringer JR. *Pneumocystis* and *Trypanosoma cruzi*: nomenclature and typifications. *J Eukaryot Microbiol* 2006; 53 (1): 2-11. doi. 10.1111/j.1550-7408.2005.00072.x.
5. Cushion MT, Stringer JR. Has the name really been changed? It has for most researchers. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (12): 1756-8. <https://doi.org/10.1086/498158>.
6. Thomas CF Jr, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis pneumonia*. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5 (4): 298-308. doi. 10.1038/nrmicro1621.
7. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (8): 1098-107. doi. 10.1086/339548.
8. Rice WR, Singleton FM, Linke MJ, Walzer PD. Regulation of surfactant phosphatidylcholine secretion from alveolar type II cells during *Pneumocystis carinii* pneumonia in the rat. *J Clin Invest* 1993; 92 (6): 2778-82. doi. 10.1172/JCI116896.
9. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gottlieb S, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA* 1992; 267 (6): 832-7.
10. Henson JW, Jalaj JK, Walker RW, Stover DE, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with primary brain tumors. *Arch Neurol* 1991; 48 (4): 406-9. doi. 10.1001/archneur.1991.00530160074017.
11. De Castro N, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, et al. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36 (10): 879-83. doi. 10.1038/sj.bmt.1705149.
12. Ahn IE, Jerussi T, Farooqui M, Tian X, et al. Atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib. *Blood* 2016; 128 (15): 1940-3. doi. 10.1182/blood-2016-06-722991.
13. Schwarzberg AB, Stover EH, Sengupta T, Michelini A, et al. Selective lymphopenia and opportunistic infections in neuroendocrine tumor patients receiving temozolomide. *Cancer Invest* 2007; 25 (4): 249-55. doi. 10.1080/07357900701206380.
14. Farkas JD, Clouser RD, Garrison GW. *Pneumocystis pneumonia* following rituximab. *Chest* 2014; 145 (3): 663-4. doi. 10.1378/chest.12-0477.
15. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004; 350 (24): 2487-98. doi. 10.1056/NEJMra032588.
16. Kim SJ, Lee J, Cho YJ, Park YS, et al. Prognostic factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients without HIV infection. *J Infect* 2014; 69 (1): 88-95. doi. 10.1016/j.jinf.2014.02.015.
17. Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, Edwards SG, et al. Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985-2006. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (4): 625-33. doi. 10.1086/526778.
18. Zahar JR, Robin M, Azoulay E, Fieux F, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in critically ill patients with malignancy: a descriptive study. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (8): 929-34. doi. 10.1086/342338.
19. Otieno-Odhiambo P, Wasserman S, Hoving JC. The contribution of host cells to *Pneumocystis* immunity: An update. *Pathogens* 2019; 8 (2). doi. 10.3390/pathogens8020052.
20. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ, 2nd. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140 (5): 1204-9. doi. 10.1164/ajrccm/140.5.1204.
21. Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21 (7): 523-31. doi. 10.1007/s10096-002-0758-5.
22. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1990; 322 (3): 161-5. doi. 10.1056/NEJM199001183220304.
23. Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R, Yujiri T, et al. Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol* 2019; 29 (11): 6089-6099. doi. 10.1007/s00330-019-06235-3.
24. Pagano L, Fianchi L, Mele L, Girmenia C, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. *Br J Haematol* 2002; 117 (2): 379-86. doi. 10.1046/j.1365-2141.2002.03419.x.
25. Reid AB, Chen SC, Worth LJ. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients: new risks and diagnostic tools. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24 (6): 534-44. doi. 10.1097/QCO.0b013e32834cac17.



26. Krajcicek BJ, Limper AH, Thomas CF, Jr. Advances in the biology, pathogenesis and identification of *Pneumocystis pneumonia*. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14 (3): 228-34. doi. 10.1097/MCP.0b013e3282f94abc.
27. Guegan H, Robert-Gangneux F. Molecular diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32 (4): 314-21. doi. 10.1097/QCO.0000000000000559.
28. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (9): 2405-13. doi. 10.1093/jac/dkw158.
29. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, Furrer H, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (4): CD006150. doi. 10.1002/14651858.CD006150.pub2.
30. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1990; 323 (21): 1451-7. doi. 10.1056/NEJM199011223232104.
31. Wieruszewski PM, Barreto JN, Frazee E, Daniels CE, et al. Early corticosteroids for *Pneumocystis pneumonia* in adults without HIV are not associated with better outcome. *Chest* 2018; 154 (3): 636-44. doi. 10.1016/j.chest.2018.04.026.
32. Lemiale V, Debrumetz A, Delannoy A, Alberti C, et al. Adjunctive steroid in HIV-negative patients with severe *Pneumocystis pneumonia*. *Respir Res* 2013; 14: 87. doi. 10.1186/1465-9921-14-87.
33. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (9): 1308-11. doi. 10.1093/cid/ciu094.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Feocromocitoma Pheochromocytoma.

Álvaro Nicolás Polanía-Andrade,¹ Laura Fernanda Monroy-Tovar,¹ Ángela María Alarcón-Vargas,¹ Juan Camilo Barrios-Torres,² Hernán Isaías Vargas³

Resumen

ANTECEDENTES: El feocromocitoma es un tumor que se deriva de los tejidos cromafines, la mayor parte de ellos se localiza en las glándulas suprarrenales, aunque también existen localizaciones extraadrenales. La incidencia del feocromocitoma es de dos a ocho casos por millón de habitantes cada año.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 33 años de edad con antecedente de neurofibromatosis tipo 1 e hipertensión arterial de larga data de difícil manejo farmacológico quien consultó por tener datos clínicos de exacerbación de los síntomas cardiacos, en quien los estudios de extensión diagnosticaron feocromocitoma tratado con adrenalectomía.

CONCLUSIONES: Este tumor debe sospecharse en pacientes jóvenes con hipertensión de difícil manejo con factores de riesgo, especialmente en sujetos con antecedentes familiares de feocromocitoma o alteraciones genéticas como la neurofibromatosis.

PALABRAS CLAVE: Feocromocitoma; hipertensión arterial; glándulas suprarrenales; tumor; Colombia.

Abstract

BACKGROUND: Pheochromocytoma is a tumor derived from the chromaffin tissues, most of the tumors are located at the adrenal glands, although there are extraadrenal locations. Incidence worldwide is two to eight cases per million of inhabitants each year.

CLINICAL CASE: A 33-year-old male patient with history of type 1 neurofibromatosis and long-term arterial hypertension with difficult control who consulted to the emergency service because of exacerbation of cardiac symptoms. Patient was diagnosed with pheochromocytoma and was treated with adrenalectomy.

CONCLUSIONS: Pheochromocytoma must be suspected in young patients with difficult control hypertension and risk factors, especially patients with familial antecedents of pheochromocytoma or genetic alterations such as neurofibromatosis.

KEYWORDS: Pheochromocytoma; Arterial hypertension; Adrenal glands; Tumor; Colombia.

¹ Estudiante de doceavo semestre de Medicina, Fundación Universitaria Navarra, España.

² Médico general en Servicio Social Obligatorio en la Modalidad de Investigación de la Universidad Surcolombiana, Colombia.

³ Médico especialista en Medicina Interna y Epidemiología, Clínica Mediláser SA, Colombia.

Recibido: 24 de julio 2019

Aceptado: 23 de septiembre 2019

Correspondencia

Ángela María Alarcón Vargas
angela.alarcon@uninavarra.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Polanía-Andrade AN, Monroy-Tovar LF, Alarcón-Vargas AM, Barrios-Torres JC, Vargas HI. Feocromocitoma. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 288-295.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3393>



ANTECEDENTES

El feocromocitoma es un tumor que se deriva de los tejidos cromafines, que se originan de la cresta neural durante el desarrollo embriológico y que se extiende desde la base del cráneo hasta la pelvis, la mayor parte de ellos se localiza en las glándulas suprarrenales, aunque también existen localizaciones extraadrenales.¹

La incidencia del feocromocitoma es de dos a ocho casos por millón de habitantes cada año, en muchos casos se asocia con hipertensión arterial, en la que la frecuencia de manifestación varía entre 0.2 y 0.6%. en pacientes con esta enfermedad.^{2,3} La manifestación clínica del feocromocitoma está estrechamente relacionada con la secreción variable de catecolaminas, los síntomas clásicos (aproximadamente en 40% de los casos) consisten en hipertensión paroxística acompañada de episodios de cefalea intensa, diaforesis y enrojecimiento.^{4,5}

El diagnóstico generalmente se establece de manera incidental con estudios de extensión en pacientes con hipertensión arterial de difícil manejo. Aunque no todos los pacientes con este trastorno tienen el tumor, es importante no olvidar esta enfermedad como agente etiológico de la misma. La medición de metanefrinas en sangre confirma el diagnóstico de feocromocitoma.^{5,6} El tratamiento del feocromocitoma implica un equipo multidisciplinario y comprende distintos momentos, el tratamiento perioperatorio del feocromocitoma se convierte en un reto para el anestesiólogo y exige la adecuada comunicación entre los distintos equipos, incluido el quirúrgico para evitar complicaciones.⁶ Los avances en la técnica quirúrgica (mínimamente invasiva), la mejor localización del tumor (avances imagenológicos) y los cuidados perioperatorios han permitido la reducción de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, que es menor al 2%, allí radica la importancia del control del exceso

catecolaminérgico y una mejor estabilización preoperatoria.^{6,7}

En este reporte se describe el caso de un paciente joven con antecedente de hipertensión arterial de larga data de difícil manejo farmacológico quien consultó por padecer exacerbación de síntomas cardiacos asociados con episodios de ansiedad; con los estudios de extensión se diagnosticó feocromocitoma tratado con adrenalectomía. El paciente, además, tenía como factor de riesgo neurofibromatosis tipo 1, que se relaciona ampliamente con este tipo de tumores. Se describe también el acercamiento diagnóstico y el manejo perioperatorio farmacológico y quirúrgico.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 32 años de edad quien ingresó al servicio de urgencias con síntomas de una semana de evolución refiriendo dolor tipo punzante en la región precordial, con puntaje en la escala análoga del dolor de 9/10, bien localizado sin irradiación, que aumentaba con la inspiración y cedía con el cambio de posición a decúbito supino; acompañado de disnea súbita y seis episodios eméticos de contenido alimenticio. Como antecedentes de importancia el paciente tuvo meningitis de tipo viral un mes anterior al ingreso con tratamiento en unidad de cuidados intensivos, neurofibromatosis tipo 1, epilepsia e hipertensión arterial en tratamiento con amlodipino 5 mg vía oral cada 24 horas, prazosina 1 mg vía oral cada 12 horas, losartán 50 mg vía oral cada 12 horas y levetiracetam 500 mg vía oral cada 12 horas. Al examen físico de ingreso se evidenciaron cifras tensionales de 190/120 mmHg y frecuencia cardiaca de 120 latidos por minuto, por lo que se solicitaron paraclínicos iniciales: hemograma que evidenció leucocitosis de 27,710 (neutrófilos del 80%) y troponina T de 0.63 µg/L; por lo que se inició tratamiento de infarto agudo de miocardio sin

elevación del segmento ST con vasodilatador intravenoso, nitroglicerina a 1.2 mg/kg/min; se administraron candesartán y carvedilol con el fin de lograr el control adecuado de las cifras tensionales y se trasladó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde se solicitó glucosa en suero (resultado: 94 mg/dL), creatinina (resultado 1.4 mg/dL), troponina T de control a las 2 horas que evidenció aumento (resultado de 1.25 µg/L) y gases arteriales que mostraron acidosis respiratoria (resultado: pH 7.3, PCO₂ 37.3 mmHg, PO₂ 50.8 mmHg, HCO₃ 19.3 mmol/L, FiO₂ 0.21, BE -6.3 mmol/L).

El paciente permaneció hospitalizado aproximadamente tres meses y medio en los que tuvo dos ingresos a la unidad de cuidados intensivos por exacerbación de los mismos síntomas. Durante ese tiempo se observaron cifras de presión arterial que variaban entre 140/90 y 230/120 mmHg, se administró labetalol en bolo de 10 mg y goteo a 10 mg/h en una ocasión; el paciente tuvo persistencia de la leucocitosis y choque cardiogénico, por lo que se consideró que el paciente cursaba con miocarditis de tipo infeccioso. El ecocardiograma transesofágico evidenció fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 60% con hipertrofia concéntrica, disfunción diastólica tipo alteración de la relajación, sin evidencia de imágenes que sugirieran abscesos ni vegetaciones; los resultados de los hemocultivos y el urocultivo fueron negativos. Por sus cuadros de disautonomía asociados con episodios de hipertensión arterial, hipertrofia concéntrica importante en el ecocardiograma transesofágico y manchas café con leche en la piel (**Figura 1**) debían descartarse otras causas de su enfermedad, por lo que solicitó prueba de enfermedad de Fabry, catecolaminas en orina, Doppler de arterias renales, tomografía computada de abdomen con insistencia en las glándulas suprarrenales y concentraciones de ácido vanilmandélico en orina.

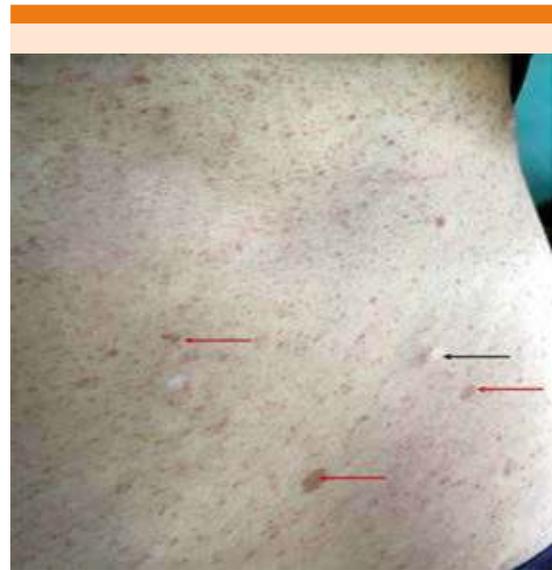


Figura 1. Neurofibroma cutáneo (flecha negra). Múltiples manchas café con leche (*café au lait*) de diámetros variables en la región abdominal (flechas rojas).

El estudio Doppler de arterias renales no mostró anomalías vasculares, pero evidenció una masa suprarrenal derecha, por lo que se sugirieron estudios complementarios con resonancia nuclear magnética que describió la glándula derecha con áreas quísticas y características en el medio de contraste con ligera hiperintensidad puntiforme en su interior, en las secuencias de difusión sin evidencia de restricción, demostrando captación heterogénea y periférica. Esta morfología en sal y pimienta sugirió un feocromocitoma como primera posibilidad con dimensiones de 41 x 46 x 37 mm (l x ap x t). Los resultados del ácido vanilmandélico fueron de 38.5 mg (valor elevado/normal entre 2.0 y 14.0) y metanefrinas libres en plasma de 826 pg/mL (valor elevado/normal de 90 pg/mL). Con los antecedentes, se consideró hallazgo compatible con feocromocitoma.

El paciente fue llevado a adrenalectomía laparoscópica derecha con tratamiento preoperatorio con bloqueador alfa y beta (metoprolol 50 mg y prazosin 1 mg vía oral cada 8 horas), iniciar ayuno de 8 h con hidratación parenteral, administración de alprazolam 0.5 mg en la noche anterior y a las 6 am antes de la cirugía. En el procedimiento quirúrgico se extrajo una masa suprarrenal de aproximadamente 6 x 5 cm con adherencia subhepática y retrocava (**Figura 2**). En el transoperatorio hubo complicaciones de crisis hipertensivas que fueron controladas con nitroprusiato de sodio. El paciente se trasladó a la unidad de cuidado intensivo con presión arterial de 115/57 mmHg con evolución a la estabilidad de las cifras tensionales, se trasladó al tercer día a salas generales con evolución quirúrgica adecuada, heridas limpias sin sangrado ni hematomas. Egresó cinco días después de la intervención con tratamiento ambulatorio con metoprolol 50 mg vía oral cada 12 horas, prazosina 1 mg vía oral cada 12 horas y levetiracetam 500 mg vía oral cada 12 horas.

Hallazgos histopatológicos

Tumor bien delimitado por delicada cápsula fibrosa, compuesto por células poligonales de



Figura 2. Tumor resecado por vía laparoscópica de aproximadamente 6.5 cm de diámetro.

tamaño intermedio a grande con citoplasma eosinófilo pálido con frecuentes vacuolas citoplasmáticas, con zonas aisladas las células son fusiformes, los núcleos son redondeados con cromatina granular, con frecuentes inclusiones y presencia de nucléolo prominente; están dispuestas en patrones alveolar y sólido, rodeadas por estructuras ricas en capilares prominentes. en áreas periféricas limitadas por banda fibrosa se reconoce remanente de glándula suprarrenal. Diagnóstico: feocromocitoma de 6.5 cm de diámetro.

DISCUSIÓN

En todo el mundo la incidencia del feocromocitoma es de dos a ocho casos por millón de habitantes cada año, en muchos de sus casos su manifestación se asocia como causa secundaria de hipertensión arterial, en la que varía del 0.2 al 0.6%.^{1,2,3} El feocromocitoma ocurre a cualquier edad, pero su aparición aumenta con la edad, en la cuarta y quinta décadas de la vida se manifiesta con mayor frecuencia.⁸ En 2016 en Holanda se realizó un estudio nacional y una revisión sistemática acerca de la incidencia de casos de feocromocitoma desde 1995 hasta 2015, que concluyó un aumento de la incidencia de casos del 0.29 al 0.46% por 100,000 personas por año en los periodos de 1995-1999 y 2011-2015, respectivamente; además, se determinó que la incidencia respecto a la edad es de 43 a 60 años y hay mayor número de casos en mujeres que en hombres.⁹ En Colombia, hasta la fecha, los reportes de casos de feocromocitomas son escasos, por consiguiente, no hay datos epidemiológicos concretos nacionales, a pesar de ello, se realizó un reporte de casos durante el periodo de 2006 a 2016 en una institución de alta complejidad del suroccidente colombiano, en la que se encontraron 11 casos de pacientes con diagnóstico de feocromocitoma confirmados por patología, el 45% eran hombres y el 55% mujeres, con media de edad de 41 años.¹⁰

El feocromocitoma puede secretar concentraciones variables de los distintos tipos de catecolaminas en el espectro de diferentes pacientes y, por tanto, la manifestación clínica también es variable; sin embargo, los síntomas clásicos en aproximadamente el 40% de los pacientes con este tumor consisten en hipertensión paroxística acompañada de episodios de cefalea intensa, diaforesis y enrojecimiento.^{9,10} La hipertensión, ya sea sostenida en el tiempo o episódica, es el signo clínico encontrado con más frecuencia en pacientes con feocromocitoma; sin embargo, aunque es el signo clínico más común en pacientes con la enfermedad, este tumor se diagnostica solo en el 1% de la población con hipertensión.^{11,12} Las anomalías cardíacas comúnmente se encuentran en los pacientes al momento del diagnóstico, esto debido a que los efectos mismos de la hipertensión y la vasoconstricción coronaria pueden conllevar a cardiomiopatías o incluso miocarditis tóxica. Afortunadamente, estos efectos son casi siempre reversibles después de la adrenalectomía.¹³ Aunque la complejidad de los síntomas descritos anteriormente en los distintos escenarios debería llevar a los profesionales de la salud a sospechar feocromocitoma, éste no es siempre el caso. Con frecuencia, la elevación de las cifras tensionales se atribuye a la hipertensión esencial. Además, los síntomas clásicos del feocromocitoma pueden variar y los episodios sintomáticos pueden atribuirse a ataques de ansiedad y las palpitaciones frecuentemente se asumen como de origen cardíaco primario.¹⁴ Por eso durante la anamnesis es importante indagar sobre antecedentes familiares o personales que sirvan de método de tamizaje para clasificar a los pacientes con riesgo alto de feocromocitoma, esto basado en la predisposición genética. Se han asociado cuatro trastornos genéticos con mayor riesgo de manifestación del tumor, que incluyen la neoplasia endocrina múltiple tipo 2, el síndrome de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis tipo 1 y los paragangliomas familiares.¹⁵

Específicamente en nuestro caso encontramos que existe mayor riesgo de feocromocitoma en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1; este síndrome genético autosómico dominante clínicamente se caracteriza por neurofibromas, múltiples manchas café con leche, nódulos de Lisch (hamartomas en el iris) y gliomas en el sistema nervioso central. Aproximadamente el 2% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 padecen feocromocitoma.¹⁶ Debe sospecharse la enfermedad en pacientes que cursan con datos clínicos de hipertensión resistente que requiere la administración de múltiples medicamentos antihipertensivos, episodios hiperadrenérgicos (ansiedad, palpitaciones y diaforesis acompañada de enrojecimiento) o con antecedente familiar de feocromocitoma u otro síndrome genético predisponente.¹⁴

El diagnóstico del feocromocitoma comprende un estudio multidisciplinario que integra la sospecha clínica, los estudios de imagen y las pruebas bioquímicas que finalmente permiten confirmar la existencia de tal tumor. Debido a que la clínica es tan variada, las pruebas bioquímicas se han tornado indispensables en el diagnóstico del feocromocitoma. La determinación de metanefrinas fraccionadas y totales y catecolaminas urinarias en 24 horas son la primera opción diagnóstica.^{17,18} En un estudio multicéntrico de cohortes se valoró que las sensibilidades de éstas fueron del 97, 77 y 86%, y su especificidad del 69, 93 y 88%, respectivamente.¹⁹ Sin embargo, existen pruebas como las metanefrinas libres en el plasma con sensibilidad de 96-99% y especificidad del 80 al 100%,¹⁸ catecolaminas plasmáticas de sensibilidad del 84% y especificidad del 81% y ácido vanilmandélico urinario con sensibilidad del 65% y especificidad del 95% que también son útiles en el momento diagnóstico.¹⁹ Otros estudios argumentan que el valor predictivo de cada prueba diagnóstica se incrementa según las concentraciones por encima del valor normal, de este modo, cuando



las concentraciones de metanefrinas en orina o plasma fueron mayores de dos veces el límite superior el valor predictivo positivo se incrementó al 100%.²⁰ En el caso comunicado el resultado del ácido vanilmandélico estuvo tres veces por encima de lo normal y las metanefrinas libres en plasma aumentaron nueve veces por encima de los valores establecidos, lo que se valoró como un hallazgo compatible con el diagnóstico de feocromocitoma.

Diagnóstico de localización

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico deben realizarse estudios de imagen con el fin de determinar la ubicación del tumor. La tomografía computada y la resonancia magnética deben utilizarse como técnicas de localización en primer lugar. Debido a que el 95% de estos tumores se localizan en el abdomen y la pelvis,²¹ inicialmente las imágenes se enfocan en estas áreas. Entre el 9 y el 23% de estos tumores son extraadrenales, las localizaciones más comunes son las áreas paraaórticas abdominales (75%), la vejiga (10%), el tórax (10%), la cabeza y el cuello (3%). Ambas técnicas tienen alta sensibilidad (98 y 100%, respectivamente), pero escasa especificidad (70 y 67%, respectivamente) por la alta prevalencia de los incidentalomas adrenales.^{22,23,24}

En un estudio retrospectivo de 14 casos de tumores suprarrenales realizado por el departamento de cirugía del Instituto de Ciencias Médicas de la Universidad de Hindú de Benarés, Varanasi, se analizó que la ayuda imagenológica tiene mayor eficacia para la evaluación de una masa suprarrenal, en este caso el feocromocitoma, la tomografía computada con contraste permite una mejor visualización de la glándula y proporciona 100% de sensibilidad diagnóstica.²⁵ De esta manera, expertos en Endocrinología de la Sociedad Polaca concluyeron que la tomografía computada suprarrenal con contraste en compa-

ración con la T tomografía axial computada AC sin contraste tiene mayor sensibilidad (86-88%) y especificidad (92-96%).²⁶

Existen otras ayudas imagenológicas, como la ultrasonografía con especificidad de tan solo 60% por lo que no se recomienda, excepto en casos en que no pueda realizarse tomografía computada o resonancia magnética.^{24,27} La gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG), un análogo de norepinefrina, marcado con yodo-123 o yodo-131, que es absorbido por los tejidos adrenérgicos, localiza así el tejido tumoral; esta técnica suele ser muy específica, pero es algo menos sensible. La tomografía por emisión de positrones se ha realizado con [18F] fluorodesoxiglucosa, [18F]FDA, [18F]fluorodopa, [11C]hidroxiefedrina y [11C]adrenalina. La [18F]FDA es un agente excelente para localizar feocromocitomas adrenales y extraadrenales, incluidas las lesiones metastásicas. No obstante, la ecografía, la gammagrafía con MIBG y la tomografía por emisión de positrones son técnicas menos utilizadas para el diagnóstico de este tumor.²⁴ Aunque el hallazgo imagenológico inicial en nuestro caso fue mediante ecografía de arterias renales, la bibliografía describe que la resonancia magnética es el método imagenológico de elección, por lo que posteriormente se realizó encontrando un patrón imagenológico en sal y pimienta con el que se confirmó el diagnóstico, razón por la cual al paciente se le realizó adrenalectomía.

La primer adrenalectomía la describieron alrededor de 1926 César Roux y Carles Mayo; en el decenio de 1940 las tasas de mortalidad eran de aproximadamente el 50%.²⁸ En la actualidad las tasas de mortalidad han disminuido hasta concentraciones menores del 1%,²⁹ esto debido a los avances en el manejo y cuidado perioperatorio de los pacientes que comprende la evaluación cardiovascular preoperatoria con el fin de conseguir la optimización y normalización de las cifras

de presión arterial, la restauración del volumen intravascular, el manejo intraoperatorio de los fluidos intraoperatorios y las cifras tensionales, el tratamiento y prevención de las arritmias y el manejo posoperatorio.³⁰ Como se describió en nuestro caso, al paciente se le estabilizó el volumen intravascular con hidratación parenteral y las cifras tensionales con bloqueadores alfa y beta previos al procedimiento quirúrgico. El alprazolam como benzodiacepina prescrito en este caso fue decisión del equipo médico porque el paciente durante su estancia hospitalaria tenía episodios de ansiedad.

Como parte del manejo intraoperatorio se recomienda la adecuada comunicación entre los equipos de anestesia y cirugía, con el fin de evitar complicaciones, ya sean de tipo hemorrágico, neumoperitoneo o incluso el constante cambio de cifras tensionales, este último dado por la manipulación del tumor que puede estimular la producción de catecolaminas. Algunos pacientes pueden padecer hiperglucemia secundaria a la glucogénesis y lipólisis producida por el incremento de catecolaminas en sangre.^{31,32} En nuestro caso, el paciente tuvo alteraciones en las cifras tensionales durante el intraoperatorio, lo que era de esperarse según lo descrito en la bibliografía mundial; estas alteraciones fueron tratadas correctamente por el equipo de anestesia sin generar complicaciones posteriores al procedimiento quirúrgico.

CONCLUSIONES

Debe sospecharse este tumor en pacientes jóvenes con hipertensión de difícil manejo con factores de riesgo, especialmente en sujetos con antecedentes familiares de feocromocitoma o de alteraciones genéticas, como la neurofibromatosis. El diagnóstico generalmente se establece de manera incidental; los métodos imagenológicos sumamente sensibles, como la resonancia magnética nuclear y la medición de metanefrinas en sangre, son efectivos. El tratamiento

debe establecerse de manera integral, desde el preoperatorio, el intraoperatorio y hasta el posoperatorio, siempre evaluando la estabilidad hemodinámica del paciente.

REFERENCIAS

1. Ortellado N, Carísimo M, Huber G. Feocromocitoma: manejo anestésico transoperatorio. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *An Fac Cienc Méd (Asunción)* 2008; 41 (1-2): 64-74.
2. Subramaniam R. Pheochromocytoma: Current concepts in diagnosis and management. *Trends Anaesth Crit Care* 2011; 1 (2): 104-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tacc.2011.01.009>.
3. Nguyen-Martín MA, Hammer GD. Pheochromocytoma: an update on risk groups, diagnosis and management. *Hosp Physician* 2006: 17-24.
4. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997; 47 (4-6): 279-283. doi. 10.1159/000185477.
5. Kebebew E, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. *Arch Surg* 2002; 137 (8): 948-953. doi. 10.1001/archsurg.137.8.948.
6. Novoa EC, Segura JC. Feocromocitoma y manejo anestésico perioperatorio: reporte de caso. *Univ Médica* 2014; 55 (2): 220-8.
7. Matsuda T, Murota T, Oguchi N, Kawa G, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a literature review. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 Suppl 1: 132s-138s. doi. 10.1016/S0753-3322(02)00231-7.
8. Karasek D, Shah U, Fryszak Z, Stratakis C, et al. An update on the genetics of pheochromocytoma. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 141-147. doi. 10.1038/jhh.2012.20.
9. Berends A, Buitenwerf E, De Krijger B, Veeger N, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med* 2018; S0953-6205(18)30015-3 doi. 10.1016/j.ejim.2018.01.015.
10. Guzmán G, Casas LA, Navarro EP, Arango L. Experiencia en el manejo de feocromocitoma en los últimos 10 años: serie de casos. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo* 2017; 3 (3): 33-36.
11. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4: 62. doi. 10.1111/j.1524-6175.2002.01452.x.
12. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 46. doi. 10.1097/00005792-199101000-00004.



13. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366 (9486): 665-675. DOI. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5).
14. Mannelli M, Bemporad D. Diagnosis and management of pheochromocytoma during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2002; 25 (6): 567-71. doi. <http://doi.org/10.1007/BF03345503>.
15. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, Blum U, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1531. doi. 10.1056/NEJM199412013312229.
16. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, et al. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* 1999; 162: 1582. doi. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)68171-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)68171-2).
17. Virseda-Rodríguez JA, Martínez-Ruiz J, Carrión-López P, Martínez-Sánchez C, et al. Feocromocitoma: más de una década de experiencia. Revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2010; 34 (10): 888-892.
18. Berkel V, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2014; 170 (3): 109-19. doi. 10.1530/EJE-13-0882.
19. Lenders J, Pacak K, Walther MM, Linehan W, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma which test is best? *JAMA* 2002; 287 (11): 1427-34 doi.10.1001/jama.287.11.1427.
20. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT, Kebebew E, et al. Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels, and the "subclinical" pheochromocytoma *Arch Surg* 2007; 142 (9): 870-3. doi. 10.1001/archsurg.142.9.870.
21. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15 (3): 356-368. <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-15-3-356>.
22. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytomas: State of the art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24 (4): 539-553. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2002-0013>.
23. Bernal C, Alcázar JM. Feocromocitoma: presentación clínica. Diagnóstico y tratamiento. *Hipertens y Riesgo Vasc* 2006; 23 (6): 173-83. doi. 10.1016/S1889-1837(06)71631-2.
24. Oleaga A, Goñi F. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. *Endocrinol Nutr* 2008; 55 (5): 202-16. doi. 10.1016/S1575-0922(08)70669-7.
25. Khanna S, Priya R, Bhartiya SK, Basu S, et al. Adrenal tumors: An experience of 10 years in a single surgical unit. *Indian J Cancer* 2015; 52 (3): 475-8. DOI. 10.4103/0019-509X.176749.
26. Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworczak K, Górnicka B, et al. Adrenal incidentaloma in adults — management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol* 2016; 67 (2): 234-58. doi. 10.5603/EP.a2016.0039.
27. Sánchez R. Feocromocitoma: Diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Cardiol* 2010; 21 (3): 124-137.
28. Welbourn RB. Early surgical history of pheochromocytoma. *Br J Surg* 1987; 74: 594-596. doi. 10.1002/bjs.1800740717.
29. Favia G, Lumachi F, Polistina F, D'Amico DF. Pheochromocytoma, a rare cause of hypertension: long-term follow-up of 55 surgically treated patients. *World J Surg* 1998; 22: 689-693. [discussion 694]. doi. <http://doi.org/10.1007/s002689900454>.
30. Hodin R, Lubitz C, Phitayakorn R, Stephen A. Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Curr Probl Surg* 2014; 51: 151-187. doi. <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2013.12.001>.
31. Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative alpha 1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 2004; 92: 512-517. doi. <https://doi.org/10.1093/bja/ae083>.
32. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 359-369. doi. <https://doi.org/10.1053/jcan.2002.124150>.



Neumomediastino espontáneo asociado con COVID-19

Spontaneous pneumomediastinum associated to COVID-19.

Fernando García-Villarreal, Edna Berenice Palacios-Mendoza

Resumen

ANTECEDENTES: Las manifestaciones clínicas del COVID-19 pueden incluir síntomas gripales o, incluso, síndrome de insuficiencia respiratoria severa. Entre las complicaciones de la enfermedad están las pulmonares, como el síndrome de insuficiencia respiratoria, neumonía por sobreinfección bacteriana, neumotórax y neumomediastino espontáneo.

CASOS CLÍNICOS: Pacientes masculinos de 58 y 69 años de edad, que ingresaron por cuadro sugerente de infección por SARS-CoV-2, en quienes la tomografía computada de tórax al ingreso mostró hallazgos de neumomediastino e infiltrados bilaterales en vidrio despulido compatibles con COVID-19.

CONCLUSIONES: El neumomediastino espontáneo es una condición clínica poco frecuente en pacientes con infección por COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Neumomediastino; síndrome de insuficiencia respiratoria; COVID-19; SARS-CoV-2.

Abstract

BACKGROUND: Clinical manifestations of COVID-19 may include flu-like symptoms or even severe respiratory distress syndrome. Among the complications of the disease are pulmonary, such as respiratory failure syndrome, pneumonia due to bacterial superinfection, pneumothorax and spontaneous pneumomediastinum.

CLINICAL CASES: Two cases of 58 and 69 years old male patients who were admitted with symptoms suggestive of SARS-CoV-2 infection, in which computed tomography performed upon admission showed findings of pneumomediastinum and bilateral ground glass infiltrates.

CONCLUSIONS: Spontaneous pneumomediastinum is a clinical affection little frequent in patients with COVID-19 infection.

KEYWORDS: Pneumomediastinum; Respiratory distress syndrome; COVID-19; SARS-CoV-2.

Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional Monterrey, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 18 de agosto 2020

Aceptado: 22 de noviembre 2020

Correspondencia

Fernando García Villarreal
fgv1393@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: García-Villarreal F, Palacios-Mendoza EB. Neumomediastino espontáneo asociado con COVID-19. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 296-299. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.4657>



ANTECEDENTES

La nueva enfermedad SARS-CoV-2, causada por un coronavirus de inicio en Wuhan, China, a finales del 2019, se ha vuelto una pandemia y un problema de salud pública en todo el mundo.¹

Las manifestaciones clínicas pueden incluir pacientes asintomáticos, síntomas gripales o, incluso, síndrome de insuficiencia respiratoria severa.² Entre las complicaciones de la enfermedad se encuentran las pulmonares, como el síndrome de insuficiencia respiratoria, neumonía por sobreinfección bacteriana, neumotórax y neumomediastino espontáneo.

Las complicaciones extrapulmonares incluyen el choque séptico y lesión renal, entre otras.¹

Los hallazgos radiológicos de pacientes con infección por COVID-19 incluyen radioopacidades pulmonares bilaterales con aspecto de vidrio despulido, con distribución periférica y subpleural.³

En la actualidad existen series de casos con reportes de hallazgos de neumomediastino espontáneo en pacientes con diferentes desenlaces clínicos, que van desde la buena progresión clínica hasta la defunción del paciente.^{4,5}

Se comunican a continuación dos reportes de caso de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 con prueba tipo PCR y neumomediastino espontáneo.

CASOS CLÍNICOS

Paciente masculino de 58 años de edad sin antecedentes médicos de importancia y paciente masculino de 69 años con antecedente de hipertensión arterial sistémica, que ingresaron al servicio de urgencias con cuadro clínico caracterizado por tos seca de inicio insidioso con

progresión a ser súbita y disneizante, astenia, adinamia, picos febriles, así como disnea de medianos esfuerzos que progresó a pequeños esfuerzos hasta ocurrir en reposo. A su llegada al servicio de urgencias los pacientes tenían saturaciones de 65 y 44%, respectivamente, con radiografía de tórax con radioopacidades bilaterales. La tomografía computada de tórax evidenció hallazgos de neumomediastino e infiltrados bilaterales en patrón en vidrio despulido característico de infección por SARS-CoV-2.

Figura 1

Durante su internamiento en piso de medicina interna, el paciente de 58 años tuvo evolución tórpida, requirió manejo avanzado de la vía aérea y ventilación mecánica invasiva. Tuvo deterioro de la función renal, hemodinámica y ventilatoria que culminó en el fallecimiento del paciente.

El paciente de 69 años tuvo tolerancia en primera instancia con cánulas nasales de alto flujo con posterior deterioro respiratorio que ameritó intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva. Manifestó elevación de cifras leucocitarias y sobreinfección bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa*. Posteriormente manifestó datos de choque séptico, ameritando aminas vasoactivas con posterior deterioro hemodinámico que culminó en el fallecimiento del mismo.

DISCUSIÓN

El neumomediastino espontáneo es común en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, asma y ventilación mecánica; es poco común en neumonías virales. Además, se ha descrito en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa.^{6,7}

El mecanismo de producción se desconoce. Se ha descrito un efecto llamado Macklin que se

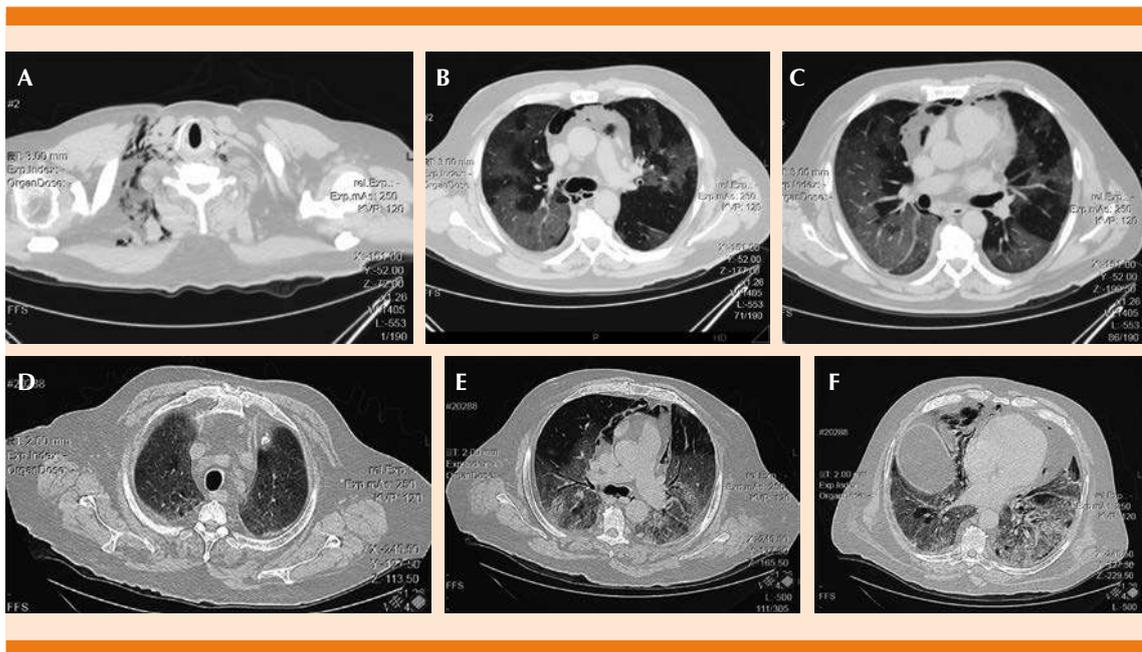


Figura 1. Tomografía computada de tórax, cortes axiales (ventana de pulmón) del paciente de 58 años con gas en el tejido subcutáneo (A); gas en el mediastino, infiltrados bilaterales en vidrio despulido (B y C). Tomografía computada de tórax, cortes axiales (ventana de pulmón) del paciente de 69 años con infiltrados bilaterales en vidrio despulido (D), gas en el mediastino (E), infiltrados bilaterales en vidrio despulido, con tendencia a consolidación compatibles con infección por SARS-CoV-2. Obsérvese la ausencia del tubo endotraqueal y de las vías centrales. Un corte más bajo que muestra las mismas lesiones (F).

debe al aumento en la presión alveolar y vía aérea distal que provoca daño difuso haciendo al alvéolo más susceptible a la ruptura y, por ende, a la aparición del neumomediastino por fuga de gas al intersticio.^{8,9}

En los casos comunicados los pacientes no tenían antecedentes médicos de importancia o de riesgo de neumomediastino espontáneo o tabaquismo previo. Es importante destacar que, al ingreso, no tenían intubación endotraqueal ni colocación de vías centrales, solo habían recibido oxígeno suplementario a través de cánulas nasales y mascarilla con bolsa reservorio, respectivamente, sin más procedimientos invasivos. Ambos pacientes carecían de causas posibles de neumomediastino, por lo que se piensa que la causa de la aparición de éste fue la infección por SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES

El neumomediastino espontáneo es una condición clínica poco frecuente en pacientes con infección por COVID-19. La existencia del mismo debe alertar a los clínicos de la gravedad del cuadro.

REFERENCIAS

1. Lv Meng, Luo Xufei, Estill Janne, Liu Yunlan, et al. Coronavirus disease (COVID-19): a scoping review. *Euro Surveill* 2020; 25 (15): pii=2000125. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.15.2000125>.
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
3. Gorospe L, Ayala-Carbonero A, Ureña-Vacas A, Fernández S, et al. Spontaneous pneumomediastinum in patients



- with COVID-19: A case series of four patients. *Arch Bronconeumol* 2020; 41: 528-531. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.008>.
4. Loffi M, Regazzoni V, Sergio P, Martinelli E, et al. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19 pneumonia. *Monaldi Archives for Chest Disease* 2020; 90 (4). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1399>.
 5. Gillespie M, Dincher N, Fazio P, Okorji O, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Complicated by Spontaneous Pneumomediastinum and Pneumothorax. *Respiratory Medicine Case Reports* 2020; 31: 101232. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101232>.
 6. Zhou HC, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis* 2020; 20 (4): 510. doi. 10.1016/S1473-3099(20)30156-0.
 7. Wang J, Su X, Zhang T, Zheng C. Spontaneous pneumomediastinum: A probable unusual complication of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Korean J Radiol* 2020; 21 (5): 627-628. doi. 10.3348/kjr.2020.0281.
 8. Mohan V, Tauseen RA. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020; 13 (5): e236519. Published 2020 May 25. doi. 10.1136/bcr-2020-236519.
 9. Murayama S, Gibo S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography. *World J Radiol* 2014; 6 (11): 850-854 <http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v6.i11.850>.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Paciente con quemaduras por fuego que padece COVID-19 luego de estancia hospitalaria prolongada

Patient with fire burns who develops COVID-19 after prolonged hospital stay.

Raúl Carrillo-Esper,¹ Sarahi Anilú Jacinto-Flores,² Rebeca Estela Melgar-Bieberach,³ Mauricio Tapia-Salazar,⁴ Ángela Nalley Campa-Mendoza⁵

Resumen

ANTECEDENTES: Según datos de la Organización Mundial de la Salud, las lesiones por quemaduras causan 180,000 muertes al año en todo el mundo, en su mayor parte se generan en el ámbito doméstico y laboral.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 25 años de edad, quien ingresó en abril de 2020 por quemaduras por fuego de 55% de la superficie corporal, quien durante su estancia hospitalaria padeció neumonía por SARS-CoV-2. Se siguieron los protocolos institucionales con lo que se obtuvieron buenos resultados y la evolución favorable del paciente.

CONCLUSIONES: La infección por SARS-CoV-2 en este paciente ocurrió en el mes de mayo, considerado por la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud el mes con más contagios en México hasta esa fecha. Las instituciones deben garantizar la atención del paciente quemado en el escenario actual.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; quemadura.

Abstract

BACKGROUND: According to World Health Organization, lesions due to burns cause 180,000 each year all over the world, most of them are originated in the domestic and work environment.

CLINICAL CASE: A 25-year-old male, who was admitted in April 2020 due to fire burns of 55% of his body surface, who developed SARS-CoV-2 pneumonia during his hospital stay. Institutional protocols were followed, obtaining good results and a favorable evolution.

CONCLUSIONS: The SARS-CoV-2 infection in this patient occurred in May, considered by the Secretariat of Prevention and Health Promotion the month with the highest number of infections in Mexico up to that date. Institutions must guarantee burn patient care in the current setting.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Burn.

¹ Director de Áreas Críticas, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

² Adscrita al Servicio de Urgencias, Clínica 15, IMSS, Ciudad de México.

³ Adscrita a la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Irma de Lourdes Tzanetatos, Panamá.

⁴ Adscrito al Servicio de Urgencias, Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México.

⁵ Adscrita a la Escuela Militar Graduados de Sanidad, Ciudad de México.

Recibido: 1 de diciembre 2020

Aceptado: 5 de diciembre 2020

Correspondencia

Raúl Carrillo Esper
raulcarrilloesper@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Carrillo-Esper R, Jacinto-Flores SA, Melgar-Bieberach RE, Tapia-Salazar M, Campa-Mendoza AN. Paciente con quemaduras por fuego que padece COVID-19 luego de estancia hospitalaria prolongada. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 300-305.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.5015>



ANTECEDENTES

El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus del 2003 (SARS-CoV) comparte características clínicas con el síndrome ocasionado por el coronavirus descrito por primera vez en diciembre de 2019, motivo por el que se le denominó SARS-CoV-2.¹ Esta afección se definió como una emergencia de salud pública el 30 de enero de 2020 y la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia el 11 de marzo, surgiendo así la enfermedad denominada COVID-19.²

En México el mes de mayo fue considerado por la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud el mes con mayor número de contagios hasta ese momento,³ con un total de 90,664 casos confirmados (**Figura 1**) y un alto número de defunciones por COVID-19 (**Figura 2**). El SARS-CoV-2 afecta principalmente el sistema respiratorio; sin embargo, existe evidencia de afectación a otros sistemas, como el nervioso, cardiovascular, digestivo, hematológico y renal.⁴ Sus principales síntomas incluyen fiebre (77%), tos (67.8%), mialgias y artralgias (14.9%), odinofagia y cefalalgia (13.5%) y disnea (18.7%).⁵

Según datos de la OMS, las lesiones por quemaduras causan 180,000 muertes al año en todo el mundo, en su mayor parte se generan en el ámbito doméstico y laboral. Las lesiones no fatales causan gran morbilidad, ocasionando hospitalización prolongada y discapacidad. La quemadura es una de las principales causas de pérdida de años de vida ajustados en función de la discapacidad, en países de ingreso bajo y mediano, con gran efecto económico. De acuerdo con lo publicado por la OMS 2018, las tasas de mortalidad por quemadura son ligeramente mayores en mujeres que en hombres, lo que contrasta con el patrón común de lesiones, porque éstas suelen ser más frecuentes en hombres que en mujeres. Según la edad, los adultos mayores y niños son los más vulnerables.⁶

Debido a la incidencia actual de ambas enfermedades, quemaduras y COVID-19, cualquier paciente víctima de quemadura que acuda durante esta pandemia a un centro de atención médica debe considerarse posible infectado.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, de 25 años de edad, soltero, originario del estado de Tlaxcala, México, con escolaridad media superior completa y sin antecedentes patológicos conocidos. Desde los 18 años tenía tabaquismo activo (índice tabáquico 2.1) y consumo semanal de bebidas alcohólicas hasta la embriaguez.

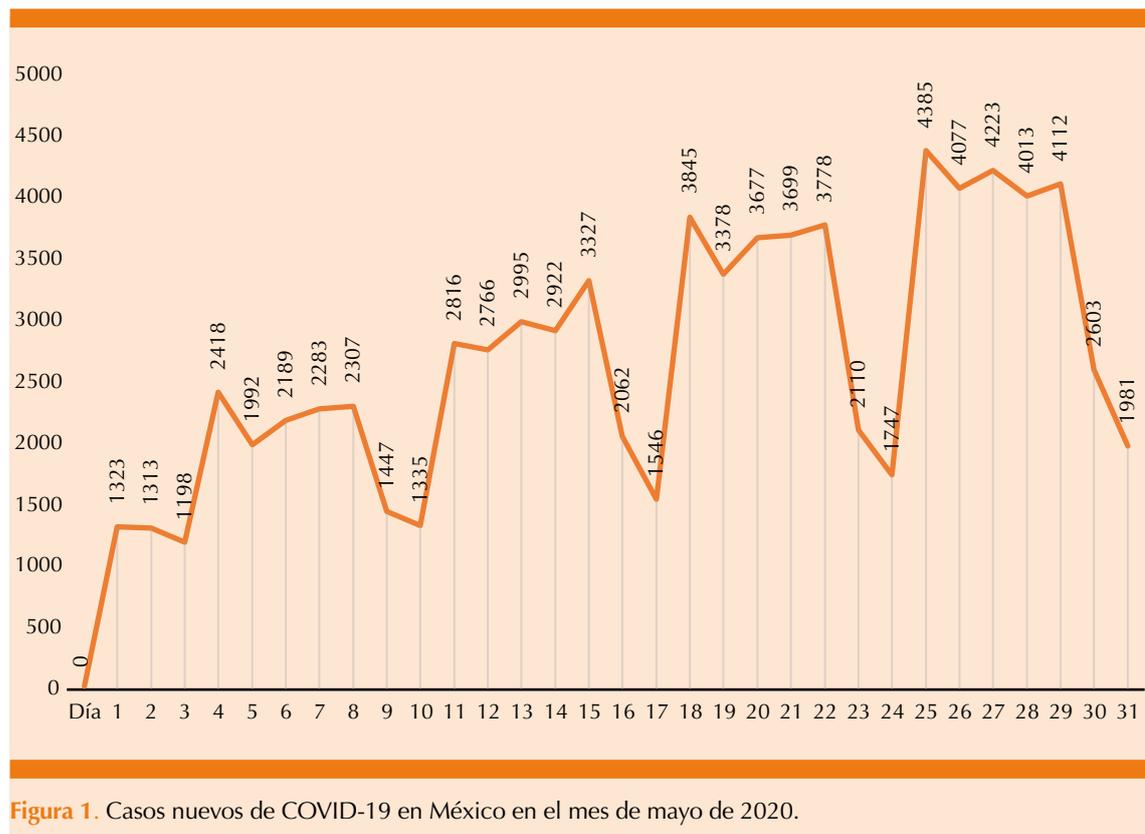
El 13 de abril de 2020, luego de una discusión familiar, se vertió alcohol y prendió fuego con intención suicida. Fue evaluado inicialmente en un hospital de segundo nivel de atención, donde se describió una quemadura por fuego de segundo grado profundo y tercer grado, con extensión del 55% de la superficie corporal total, que afectaba cara, las cuatro extremidades y el tórax posterior. Requirió tratamiento avanzado de la vía aérea y reanimación inicial con líquidos.

El 14 de abril de 2020 fue llevado a quirófano donde se realizaron dermatomías y lavado quirúrgico. Durante su evolución padeció inestabilidad hemodinámica, requiriendo apoyo aminérgico por alrededor de 48 horas.

El 17 de abril de 2020, posterior a su estabilización, fue trasladado al Centro Nacional de Investigación y Atención de Quemados (CENIAQ) del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Ingreso al CENIAQ

A su ingreso se tomaron cultivos generales completos. A la evaluación e interrogatorio inicial no se identificaron factores de riesgo ni síntomas sugerentes de infección por SARS-



CoV-2 y no se consideró caso sospechoso; sin embargo, se realizó RT-PCR para SARS-CoV-2 que fue negativa.

A las 24 horas cursó con febrícula y trombocitopenia y a las 48 horas se decidió inicio de tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro, por picos febriles y sospecha clínica de cuadro infeccioso bacteriano agregado a la lesión por quemadura.

El 21 de abril de 2020, al día 8 en ventilación mecánica, se realizó extubación programada sin complicaciones y extremando medidas de protección para evitar la propagación de aerosoles. El 22 de abril de 2020 se identificó en cultivo de secreción endotraqueal, bacilo gramnegativo, *Acinetobacter baumannii* XDR, sensible a colistin y tigeciclina, por lo que se

modificó el tratamiento antibiótico en escenario de neumonía asociada con cuidados de la salud. Cuarenta y ocho horas después de la extubación se trasladó a la unidad de subagudos y se continuó manejo de quemaduras por el servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva. El 1 de mayo de 2020 inició tratamiento antimicótico con fluconazol por crecimiento de levadura en una muestra del hombro derecho. El 15 de mayo de 2020 se realizó cambio de acceso venoso central por existencia de fiebre, probablemente asociada con el dispositivo.

Debido a la persistencia de fiebre se tomaron cultivos generales y el 20 de mayo se reportó crecimiento de levaduras en hemocultivo, reportándose como *C. albicans* el 22 de mayo en hemocultivo transcatéter, por lo que se colocó nuevo acceso venoso central.

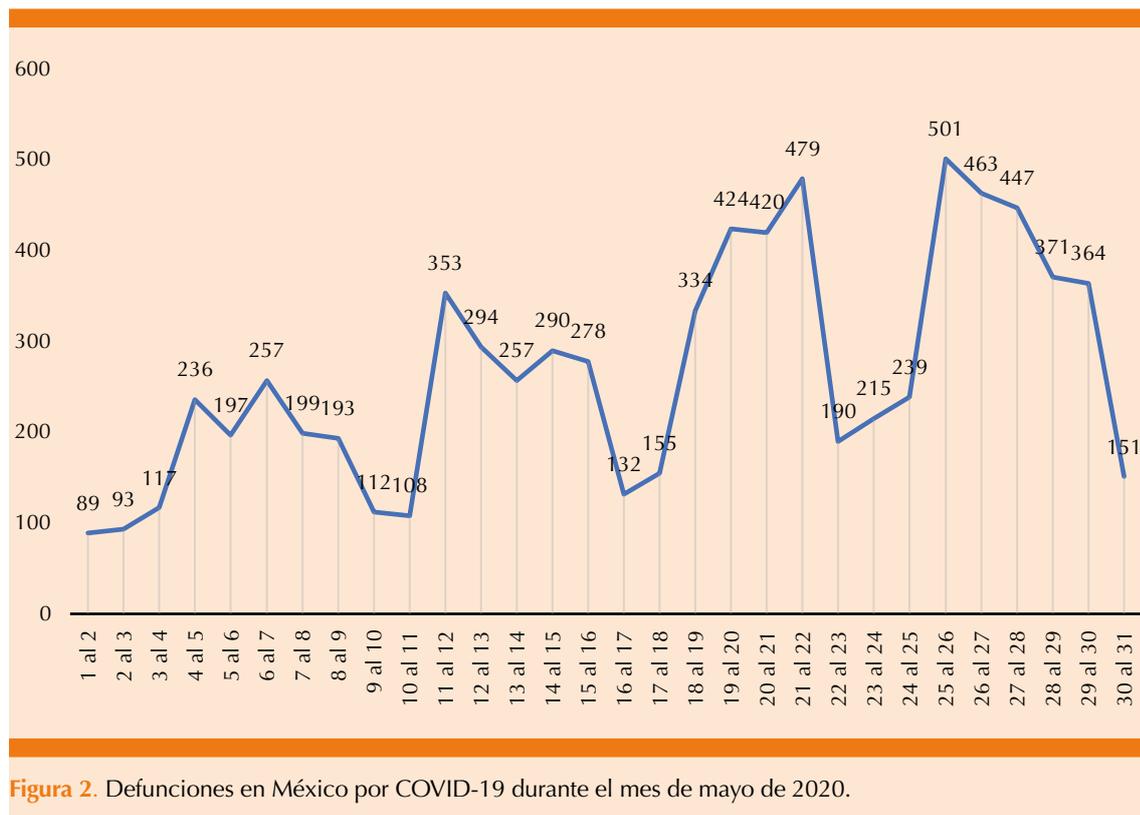


Figura 2. Defunciones en México por COVID-19 durante el mes de mayo de 2020.

Alrededor de 5 semanas después de su ingreso al hospital (17 de mayo de 2020), el paciente y posteriormente su familiar acompañante (23 de mayo de 2020) iniciaron con síntomas sugerentes de infección por SARS-CoV-2, por lo que se tomaron las pruebas necesarias a ambos y se siguió el protocolo de aislamiento y las medidas de protección para caso sospechoso. El 25 de mayo de 2020 se reportó prueba positiva para COVID-19 y elevación de marcadores inflamatorios y el paciente fue trasladado a un cubículo de aislamiento, destinado para el manejo de pacientes quemados-COVID-19 en el área de Choque del CENIAQ, bajo protocolos establecidos por la institución.

El 26 de mayo de 2020 se realizó tomografía simple de tórax (**Figura 3**) con hallazgos sugerentes de infección por el virus SARS-CoV-2. Se agregó

al tratamiento ácido acetilsalicílico, enoxaparina a dosis terapéutica y oxígeno suplementario por puntas nasales, además de tratamiento simultáneo con antimicrobianos específicos contra patógenos aislados.

Este paciente se sometió a varios procedimientos quirúrgicos por parte del servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva, previo a su diagnóstico de COVID-19. Luego se continuó con manejo conservador de las lesiones por quemadura, que a la fecha se encontraban en su mayor parte cicatrizadas y con buena integración de injertos realizados previamente; no requería intervenciones mayores o urgentes.

El paciente cursa con buena evolución clínica y luego de obtener pruebas negativas para COVID-19 fue trasladado a sala de cuidados

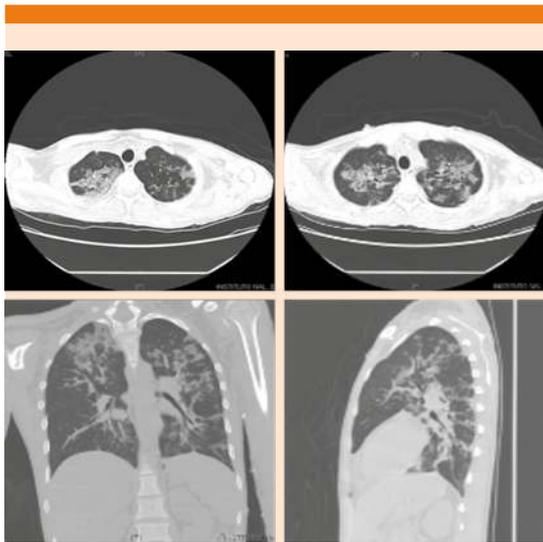


Figura 3. Tomografía simple de tórax que muestra hallazgos sugerentes de neumonía por SARS-CoV-2 (COVID-19), caracterizados por áreas de vidrio deslustrado grueso, de predominio hacia los lóbulos superiores de forma bilateral, visible en la ventana pulmonar.

generales para posteriormente ser dado de alta.

DISCUSIÓN

La situación epidemiológica mundial ha obligado a la modificación en la prestación de servicios sanitarios, que han requerido ser ajustados a las condiciones y recursos disponibles en cada institución.

En el caso de los pacientes quemados, es necesaria la implementación de medidas que garanticen la atención propia de la quemadura en el escenario de exposición o infección por el virus SARS-CoV-2. En términos administrativos, las estrategias van dirigidas a establecer protocolos definidos encaminados a minimizar riesgos y optimizar la atención a todo nivel.

Parte importante de este proceso implica la identificación y clasificación de pacientes, de acuerdo con factores de riesgo de infección por SARS-CoV-2, adaptando áreas y creando rutas específicas para la atención y movilidad de los pacientes y personal sanitario.

El Centro Nacional de Investigación y Atención de Quemados (CENIAQ), inaugurado el 14 de enero de 2011, perteneciente al Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, es una institución cuya función es la atención e investigación de todos los padecimientos del paciente quemado, su rehabilitación, reintegración laboral, personal y emocional.⁷

Esta institución llevó a cabo las modificaciones requeridas para la clasificación, identificación y atención de pacientes quemados potencialmente infectados por COVID-19, garantizando la continuidad de atención de los pacientes quemados sin factores de riesgo o negativos para COVID-19. Se realizaron los ajustes al horario del personal sanitario y administrativo que pasó a trabajar por turnos; la creación de rutas de acceso y movilización de pacientes sospechosos, confirmados y negativos de COVID-19; el trabajo en conjunto con el equipo de Enfermedades Infecciosas; la designación de áreas específicas para cada tipo de paciente y la capacitación del personal en el uso del equipo de protección personal. Estas modificaciones coinciden con lo descrito en la organización y experiencia de unidades de quemados en España y en China, que se han implementado con el objetivo de garantizar la seguridad del paciente y del personal sanitario.^{8,9}

En el caso comunicado, a pesar de no mostrar síntomas sugerentes ni factores de riesgo de infección por SARS-CoV-2, se realizó prueba RT-PCR a su ingreso a la institución. Ésta es una de las estrategias recomendadas por Ma y colaboradores para la práctica médica en quemaduras



durante la pandemia por COVID-19. También se recomienda la realización de tomografía de tórax de rutina al momento de la admisión.⁸ Este paciente fue hospitalizado en el área designada para pacientes quemados no COVID-19 y recibió tratamiento estándar.

La fiebre es una manifestación clínica común de la infección por SARS-CoV-2, pero también es un hallazgo frecuente en los pacientes con quemaduras severas.⁸

Es indispensable realizar un abordaje minucioso de la fiebre en el paciente quemado, tomando siempre en cuenta la posibilidad de infección concomitante por SARS-CoV-2, como se hizo en este caso.

De acuerdo con lo publicado por Li y su grupo y Barret y colaboradores, a los pacientes que manifiesten síntomas respiratorios durante su hospitalización debe realizárseles RT-PCR y tomografía de tórax,^{10,11} como se hizo en este caso. En este caso se limitaron las intervenciones quirúrgicas, como lo mencionan Li y su grupo y Pérez de Caz y colaboradores.^{9,10}

Con respecto a la rehabilitación, se adoptó la postura de limitar los tratamientos que requerían contacto directo y se capacitó al paciente para llevar a cabo su rehabilitación, acorde con lo recomendado por Ma y colaboradores.⁸ Fue posible proporcionar información de la condición del enfermo a su familia a través de telefonía celular, contribuyendo a la humanización de la atención y al cumplimiento de los protocolos de aislamiento y limitación de la presencia de familiares o cuidadores en estos casos.

REFERENCIAS

1. Huang Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (Covid-19). Research article. Xi'an, China, 2020.
2. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of "alarming levels" of spread, severity, and inaction. *Br Med J* 2020; 368 (m1036). doi. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1036>.
3. Redacción MARCA Claro. Coronavirus México Actualización diaria de contagios y muertes por Covid-19 en territorio mexicano. Mayo, el mes más peligroso por la pandemia de coronavirus en México. 2020 mayo 31.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
5. Huang C, Wang Y, Xingwang L, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: P497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
6. Organización Mundial de la Salud. who.int. [Online]. 2018 [cited 2020 mayo 25]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/burns>.
7. Gobierno de México. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. [Online]. 2020 [cited 2020 junio 29]. Available from: inr.gob.mx/index.php.
8. Ma S, Yuan Z, Peng Y, Chen J, et al. Experience and suggestion of medical practices for burns during the outbreak of COVID-19. *Burns* 2020; 6 (4):749-755. doi. 10.1016/j.burns.2020.03.014.
9. Pérez de Caz D, Sameron E, Martínez JR, Monclus E, et al. Organización de unidades de quemados durante la pandemia por COVID-19: experiencia de 5 unidades de quemados. *Cirugía Plástica Ibero-latinoamericana* 2020; 46: S63-S74. <http://dx.doi.org/10.4321/s0376-78922020000200012>.
10. Li N, Liu T, Chen H, Liao J, et al. Management strategies for the burn ward during COVID-19 pandemic. *Burns* 2020; 46 (4): 756-761. doi. 10.1016/j.burns.2020.03.013.
11. Barret J, Chong SJ, Depetris N, Fisher M, et al. Burn center function during the COVID-19 pandemic: An international multi-center report of strategy and experience. *Burns* 2020; 46 (5): 1021-1035. doi. 10.1016/j.burns.2020.04.003.



Un paciente con COVID-19 grave atendido a domicilio y por vía remota

A patient with severe COVID-19 attended at home and remotely.

Manuel Ramiro H

Soy médico de AGA desde hace cerca de 40 años, lo he atendido y acompañado en sus padecimientos durante este tiempo, tiene 74 años, ha tenido sobrepeso desde hace mucho tiempo, es hipertenso que se controla adecuadamente con telmisartán, hace unos diez años se le diagnosticó cáncer de próstata, durante los estudios de estadificación se demostró un carcinoma renal izquierdo, se le realizó simultáneamente prostatectomía radical y nefrectomía parcial izquierda; desde entonces ha evolucionado bien, sin evidencia de recaída de ninguna de las dos neoplasias.

A mediados de diciembre se trasladó, en compañía de su familia, a pasar las fiestas de fin de año a una casa que tiene a las afueras de Cuernavaca. El día 31 de diciembre notó anosmia, ageusia, malestar general y temperatura de 37.9°C, por lo que de *motu proprio* se realizó una prueba de PCR buscando SARS-CoV-2, que fue positiva la mañana del día 2 de enero, para entonces, además tenía dificultad respiratoria, discreta cianosis distal y la saturación de O₂ era de 75, medida con un oxímetro de pulso; me llamó y le recomendé buscar ayuda hospitalaria, a lo que se negó; por ello recomendé iniciar ivermectina, rivaroxabán, dexametasona, vitamina D, un antiinflamatorio no esteroide y fluticasona inhalada, además de suplemento de oxígeno nasal, sus hijos rápidamente se hicieron de un concentrador. Persistió con los síntomas, con temperatura de 37.8 a 38°C; disminuyó la cianosis pero las concentraciones de SaO₂ no subieron de 82 con suplemento de 6 L por minuto, insistí en la necesidad de internarlo, lo que aceptaron sus

División de Estudios de Posgrado,
Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad
de México.

Recibido: 25 de febrero 2021

Aceptado: 28 de febrero 2021

Correspondencia

Manuel Ramiro H
manuel.ramiroh@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ramiro HM. Un paciente con COVID-19 grave atendido a domicilio y por vía remota. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 306-309. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.5514>

hijos y su familia, pero no el paciente. Debido a ello me di a la tarea de conseguir un sistema de administración de oxígeno de alto flujo, que pudo ser colocado el día 5 de enero con el que en unas horas logramos saturaciones de 80. Se tomó una placa portátil de tórax el día 8 de enero que mostró una infiltración amplia basal bilateral y parahiliar, una biometría hemática demostró leucocitosis de 16,000 con 85% de neutrófilos y bandas; las pruebas de función renal y hepática resultaron normales. Se inició la administración de una quinolona. El paciente ya estaba cuidado y atendido por personal de enfermería, lo manteníamos en decúbito prono, se administraban líquidos de sostén y podía ingerir una dieta oral básica, mantenía flujos urinarios normales; mostró cifras de presión arterial normales bajas, por lo que se le dejó de administrar el antihipertensivo. El día 7 de enero el paciente tuvo disminución del estado de alerta, por lo que, a consejo mío, la familia buscó la posibilidad de internarlo; sin embargo, no se encontró ningún sitio en Cuernavaca; unas horas después el paciente recuperó plenamente su estado de alerta y se negó a ser trasladado. El día 8 (**Figura 1**) se tomaron una nueva placa y nuevos exámenes que demostraron poco o ningún cambio en los infiltrados basales, incremento en el número de leucocitos (20,000) y sin modificaciones en las pruebas de función renal. Habíamos iniciado enoxaparina el día 5 y suspendido el rivaroxabán, el 8 iniciamos ceftriaxona y continuábamos con ivermectina y dexametasona, a partir del día 10 de enero el paciente mejoró, no tenía fiebre, el malestar general desapareció, aunque, aun con el sistema de alto flujo, solo obteníamos saturaciones de 86. A partir del día 12 de enero se consiguieron saturaciones de 94-96, persistiendo en buenas condiciones generales, alerta, orientado, con flujos urinarios normales, con discreto edema de pies y tobillos, con cifras tensionales normales sin necesidad de antihipertensivo. La placa del 13 de enero (**Figura 2**) mostró alguna mejoría en los infiltrados, especialmente en los basales,

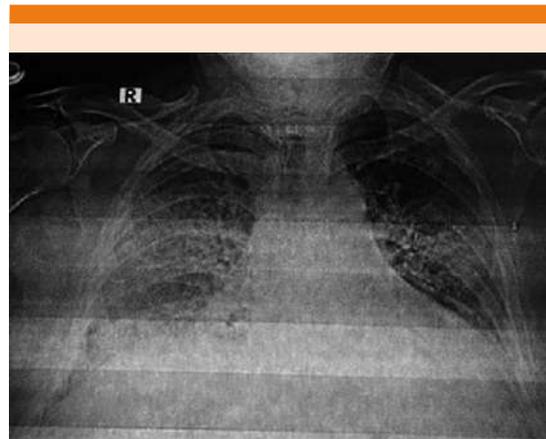


Figura 1. Placa de tórax del 8 de enero con infiltrados profusos basales y parahiliares bilaterales.



Figura 2. Placa de tórax del 13 de enero con pocas modificaciones en cuanto a los infiltrados.

pero al ser portátil la conclusión no es sencilla de establecer; el día 20 la nueva biometría hemática mostró 12,000 leucocitos con neutrofilia, ante esto y la ausencia de fiebre y otros datos de infección, pasamos nuevamente a otra quinolona oral, como se mantenían saturaciones de 96-98,

decidimos empezar a desescalar el sistema de alto flujo de oxígeno, lo que se consiguió sin alteraciones clínicas ni en la saturación que se mantuvo en 90 o mayor, hasta que en tres días estaba con el concentrador a 4 L por minuto. La placa tomada el día 27 de enero (**Figuras 3 y 4**)



Figura 3. Placa de tórax del 27 de enero con ligera disminución de los infiltrados aunque con persistencia de ellos.

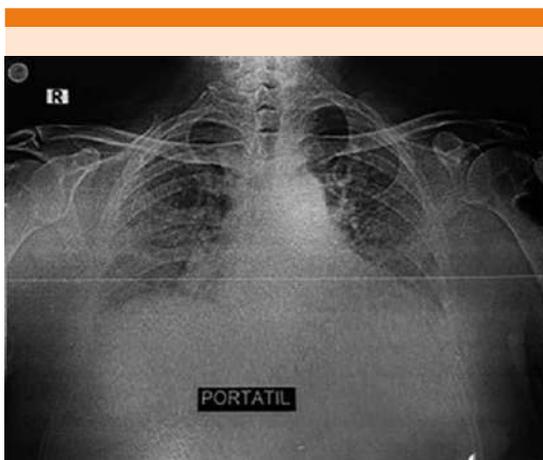


Figura 4. Placa de tórax del 4 de febrero con disminución bilateral de los infiltrados.

no mostró todavía desaparición de los infiltrados, pero el paciente manifestaba mejoría notable. Actualmente (14 de febrero) el paciente está asintomático, no depende del oxígeno suplementario, perdió 10 kg de peso y las pruebas de función renal y hepática son normales; el electrocardiograma no mostró alteraciones del ritmo ni de la conducción. Una nueva prueba de PCR resultó negativa. Acompañó esta nota además de las radiografías de tórax tomadas de una tomografía (**Figura 5**) efectuada el día 10 de febrero en la que se observa que los infiltrados que se habían visto ya han desaparecido.



Figura 5. Tomografía axial computada del 10 de febrero que muestra mejoría considerable aunque persisten infiltrados basales en el pulmón izquierdo.



COMENTARIOS

Es un caso en que, ante el deseo claro y firme del paciente de no ser internado, nos vimos en la necesidad de tratar en su casa. Decidimos administrar corticosteroides a dosis altas, que después se suspendieron de manera paulatina, anticoagularlo con heparina y administrar ivermectina. Como no estaba en un ambiente hospitalario, decidimos dar tratamiento conservador en la administración de antibióticos. Pudimos contar, más o menos rápidamente, con un equipo de administración de alto flujo de oxígeno. El equipo de enfermería funcionó muy bien, el paciente fue cuidado y atendido espléndidamente. Decidimos no realizar pruebas de gases arteriales y guiarnos con otros datos, ante la posibilidad de tener más complicaciones que beneficios. El inhaloterapeuta funcionó con gran profesionalismo y mantuvo el equipo funcionando a plenitud.

Las familias de los hijos salieron de la casa donde permanecía el paciente, quedando solo la esposa y los tres hijos. No se infectó por SARS-CoV-2 ningún integrante del personal de enfermería ni el inhaloterapeuta. Solo uno de los hijos tuvo PCR positivo (se mantuvo siempre asintomático), los otros dos y la esposa han dado la prueba negativa.

Enormes dificultades fueron surgiendo, siempre acompañadas de una gran tensión, pero el optimismo del paciente y el entusiasmo de sus hijos

las fueron superando. Destaco la dificultad para obtener el oxígeno en grandes cantidades para mantener activo el sistema de alto flujo.

En este caso la voluntad del paciente obligó a su familia y a mí a tratarlo en su casa, con las enormes dificultades que acarreeó, las enormes tensiones que ocasionó y en mí la duda constante que surgía por no internarlo. Afortunadamente AGA mejoró y quedó sin secuelas, cuando menos evidentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomazini BM, Mala IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324 (13): 1307-1316. doi. 10.1001/jama.2020.17021.
2. RECOVERY Collaborative Group. Hotby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. *N Engl J Med* 2020. doi. 10.1056/NEJMoa2021436.
3. Billet HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of enoxaparin, heparin, and apixaban on mortality. *Tromb Haemost* 2020; 120 (12): 1691-1699. doi. 10.1055/s-0040-1720978.
4. Atalla HB, Mallah SI, Al-Mahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc* 2020; 6 (4): 260261. doi. 10.1093/ehjcvp/pvaa036.
5. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, et al. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest* 2021; 159 (1): 85-92. doi. 10.1016/j.chest.2020.10.009.
6. Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2020; 23: 462-469. doi. 10.18433/jpps31457.



Manuel Ramiro H

Alberto Lifshitz

El paciente. Una visión desde la medicina clínica

Palabras y Plumas Editores. México 2021

Alberto Lifshitz ha aprovechado ampliamente el periodo de confinamiento a la que nos ha obligado la pandemia por COVID-19. Nos presenta un nuevo libro de clínica, pero ahora originado en el estudio del enfermo y analizando profundamente la relación médico-paciente, revisándola en diferentes situaciones; la evolución que ha ido teniendo a lo largo del tiempo, hasta llegar al momento actual. Vierte toda su experiencia acumulada a lo largo de más de 50 años ejerciendo en la atención de pacientes, desde luego, en el libro podemos observar que su trabajo, entre otras características, ha tenido el de la reflexión sobre la compleja tarea de atender enfermos.

Trata muchos aspectos acerca del paciente, quizá todos, pero destacan desde mi punto de vista varios. Uno de ellos es la transformación que ha sufrido la manera de atenderlos, en unos años pasó de una forma paternalista a una en que las decisiones del paciente son fundamentales, revisa la dificultad del cambio para algunos enfermos que podrían preferir acatar las decisiones de los médicos y la de algunos médicos que siguen sin acostumbrarse a contar con la decisión del paciente en su propia atención; sabiamente Lifshitz en un apartado aconseja que el médico debe adaptarse a las expectativas del enfermo y en ocasiones actuar de manera paternalista y en otras acatar los juicios del paciente, siempre por deseo de éste. Comenta la arrogancia del gremio médico como un obstáculo en estos aspectos. Un punto destacado, en donde el libro toma un giro casi nosológico, es donde revisa el papel del médico como intérprete, lector, traductor del

paciente de sus molestias, de sus deseos y de las expectativas que el propio enfermo tiene sobre las soluciones. Otro aspecto muy destacado lo constituye el cambio de modelo de la atención, en el que pasó de ser una dádiva, pública, gubernamental o privada, a ser un derecho humano fundamental, y la necesidad del médico para adaptarse a estos cambios. En un apartado estudia la generación del concepto de seguridad en la atención del enfermo, sus antecedentes, el momento actual y la ingente obligación de adaptarse a él. También estudia la necesidad, la obligación del médico para generar confianza en su paciente, incluso marca algunas pautas, pues no solo es la forma de obtener los mejores y mayores datos, sino que también esta confianza origina apego a la terapéutica sin dejar pasar el efecto placebo que siempre la relación médico-paciente ha acarreado. También nos habla de la medicina defensiva, sus orígenes, sus costos, sus dificultades y sus consecuencias. Trata cómo la responsabilidad del paciente trasciende a la atención de sus enfermos, incluye a su familia, a su entorno e incluso tiene implicaciones de salud pública. Nos habla también de los derechos de los pacientes, pero también de algunas de sus responsabilidades y cómo pueden variar de acuerdo con el entorno en el que el paciente se atiende.

Es un libro que deberían leer los alumnos incluso antes de empezar los cursos básicos, pues aclara que el enfermo es el centro del interés, del servicio de las obligaciones de los médicos; sería muy importante que los residentes de los cursos de especialización también lo hicieran por las mismas razones. A los médicos, con más o menos tiempo ejerciendo, nos puede ser muy enriquecedor porque nos invita a la reflexión.



Normas para autores

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (*Open Journal System*), junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. La extensión no deberá exceder de 12 cuartillas (2500 palabras). Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.medicinainterna.org.mx

Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa, por escrito, del editor.

2. El manuscrito comprende:
 - 2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores (el límite máximo debe ser de 6 integrantes, es decir, el autor principal y 5 coautores. Deberá especificarse la participación de cada uno en el artículo), su adscripción (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro titular o emérito de tal cual institución, academia o sociedad), dirección postal completa (calle, número, código postal, ciudad y estado), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico de todos los autores y señalando a uno de ellos para recibir la correspondencia relacionada con el artículo. Cuando un artículo es **aprobado** por el Comité Editorial de Medicina Interna de México para publicación, no podrán efectuarse cambios adicionales (eliminar o agregar) de autores y coautores, cargos institucionales, ni adscripciones; es decir, aparecerán señalados como lo indicaron en el archivo original de envío.
 - 2.2. **Resumen.** Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés con los siguientes apartados: objetivo, material y método, resultados y conclusiones. Su texto no deberá exceder 250 palabras.
 - 2.3. **Palabras clave**, en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
 - 2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el objetivo del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los resultados.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las que se usaron y evaluar sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben

mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

Conclusiones. Sólo deben referirse a los resultados y su trascendencia, o a su limitación.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

- 2.5. **Figuras y cuadros.** Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas. Ambos deben incluirse en forma secuencial enseguida de la lista de referencias y nunca en imagen.
- 2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.
- 2.7. Pueden incluirse agradecimientos.
3. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.
4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).

Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.

La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".

5. En el archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final, después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.
7. En los cuadros también deberán evitarse las abreviaturas y si fueran estrictamente necesarias, se especificarán al pie del cuadro.



8. Sólo deben incluirse las referencias bibliográficas consultadas para sustentar una afirmación, negación o divergencia en algún concepto. Las referencias deben ser del autor que se cita y no del artículo de éste citado por terceros. Las citas re-referenciadas son motivo de rechazo del artículo. Lo mismo que las que sólo se agregan por ser recientes y que en el cuerpo del texto no están suficientemente sustentadas o aludidas. Su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación "insertar referencia" del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión "en prensa" cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como "observaciones no publicadas".
- 8.1. Los artículos, capítulos de libros, portales de internet, entre otros, deben citarse tal como aparecen en la fuente consultada.

Ejemplos

Publicación periódica

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Portal de internet

Coustan RD, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: glycaemic control and maternal prognosis. Massachusetts: Uptodate Waltham. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.uptodate.com/>> (Consulta: mayo 2016).

Nueva forma de citación

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número DOI (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;25(11):239-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015>.
9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

10. Artículos de revisión

Los artículos de revisión deben reunir los siguientes requisitos:

- 10.1. El autor principal debe tener publicado, al menos, un artículo relacionado con el motivo de la revisión.
- 10.2. El resumen debe señalar claramente el estado del conocimiento actual y justificar por qué fue necesario revisarlo y cuáles son los aportes más sobresalientes al conocimiento.
- 10.3. Debe señalar claramente la metodología de búsqueda de la información: palabras clave, uso de MeSH u otra

estrategia (pregunta PICO, etc.), bases de datos consultadas y periodo en el que se realizó la búsqueda.

- 10.4. Debe especificar el número de artículos localizados, seleccionados y rechazados, además de mencionar los criterios empleados para la selección o rechazo de los mismos. Los criterios empleados para la selección de los artículos a revisarse deben ser congruentes con los objetivos de la revisión, es decir, la pregunta que trata de responder el artículo. Otro de los aspectos que determina la selección de los artículos es su calidad metodológica y si cumplen con los criterios de calidad científica buscada.
- 10.5. Las referencias bibliográficas serán tantas como sean necesarias para sustentar todas las afirmaciones que se manifiesten.

11. Reporte de casos clínicos

Éstos deberán reunir los siguientes requisitos:

- 11.1. Resumen estructurado: antecedentes, objetivo de reportar el caso, descripción del caso y conclusiones.
- 11.2. En el cuerpo del texto los antecedentes deben ser breves, con exposición igualmente concisa del estado actual del conocimiento de la patología motivo de comunicación. Si es un caso excepcional cuál es la epidemiología internacional y nacional reportada.
- 11.3. Debe señalarse claramente cómo se sospechó, cómo se estableció el diagnóstico, tipos de estudio indicados, tratamiento y resultados de éste.
- 11.4. Si el caso tiene revisión bibliográfica, debe señalarse claramente la metodología de búsqueda de la información: palabras clave, uso de MeSH u otra estrategia, bases de datos consultadas, periodo en el que se realizó; número de artículos encitrados, seleccionados y motivo de la selección.

12. Cartas al editor

Éstas deberán reunir los siguientes requisitos:

- 12.1. Las Cartas al editor comprenden los siguientes propósitos:
 - Emitir un juicio crítico acerca de un hecho médico de dominio público.
 - Opinar acerca de algunos aspectos de la política editorial de la revista médica en cuestión.
 - Ampliar, interpretar o explicar algunos aspectos de un trabajo de investigación publicado recientemente en la revista.
 - Discutir los resultados de un estudio o señalar defectos metodológicos o de interpretación de los resultados de un trabajo, también recientemente publicado.
 - Comunicar en forma breve los resultados de un estudio semejante a otro publicado en la revista.
 - Exponer un hallazgo clínico o experimental no descrito previamente en la literatura.
- 12.2. En el orden metodológico, el texto de una carta enviada al editor debe tener una extensión no mayor a 800 palabras o una cuartilla y media.
- 12.3. Pueden incluir, aunque no es habitual, cuadros, figuras o ambos.
- 12.4. Es importante anexar referencias bibliográficas que sustenten los comentarios emitidos.
- 12.5. Las Cartas al editor se revisarán por el Comité Editorial con el mismo rigor que se exige para el resto de los artículos enviados por los autores.



Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.

- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

LUGAR: _____ FECHA: _____